HAL
open science

# Le développement économique lié aux potentiels scientifique et technologique en génomique : action publique nationale et dynamique régionale en PACA. Le cas de Marseille Nice Génopole

Anne Branciard

## To cite this version:

Anne Branciard. Le développement économique lié aux potentiels scientifique et technologique en génomique : action publique nationale et dynamique régionale en PACA. Le cas de Marseille Nice Génopole. 2005. halshs-00078144v2

**HAL Id: halshs-00078144**

**https://shs.hal.science/halshs-00078144v2**

Submitted on 12 Jan 2007

**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.

**Laboratoire d'Economie et de Sociologie du Travail**
**Unité Mixte de Recherche 6123**

35 Avenue Jules Ferry - 13626 Aix-en-Provence Cédex
**http://www.univ-aix.fr/lest/ l**

# LE DEVELOPPEMENT ECONOMIQUE LIE AUX POTENTIELS SCIENTIFIQUE ET TECHNOLOGIQUE EN GENOMIQUE : ACTION PUBLIQUE NATIONALE ET DYNAMIQUE REGIONALE EN PACA

**Le cas de Marseille Nice Génopole**

*Anne BRANCIARD*

*2005*

CENTRE NATIONAL
DE LA RECHERCHE
SCIENTIFIQUE

*Cette recherche a été subventionnée par le Conseil Régional Provence-Alpes-Côte d'Azur (DEB 02-468)*

*Elle a également reçu le soutien du Réseau National des Génopoles. Nous remercions vivement le Bureau de Marseille Nice Génopole pour son appui et pour la facilitation de l'accès aux données qu'il nous a constamment accordés.*

# SOMMAIRE

**Introduction** *1*

**I - HISTORIQUE CONTEXTUALISE DE MARSEILLE GENOPOLE** *5*

**1.1. Le contexte international et national** *5*

*1.1.1. 1985-1996 : La constitution d'un espace scientifique et technique en génomique, qui ne débouche pas sur un espace d'innovation* *5*

*1.1.2. Une nouvelle politique S§T pour les biotechnologies* *12*
*1.1.3. Vers un nouveau référentiel d'action publique ?* *13*

**1.2. La configuration des acteurs scientifiques et industriels au niveau régional** **17**

*1.2.1. En PACA, un système d'enseignement supérieur (SES) et de recherche largement impliqué dans les Sciences de la Vie, mais très fragmenté* *17*

*1.2.2. Un système industriel peu dynamique et peu représenté en biotechnologies* *17*
*1.2.3. Les initiatives en PACA pour une articulation science/innovation en biotechnologies créent une dynamique économique territoriale* *19*

**1.3. Quelques analyses à tirer des projets régionaux passés et des rapports d'études sur le profil scientifique et technique de la région, ses possibilités de collaborations interrégionales, ses technologies-clé, son tissu industriel :** *quels atouts ou handicaps territoriaux spécifiques et quelles prévisions pour les biotechnologies en PACA ?* **27**

*1.3.1. Les difficultés de la collaboration science-industrie en général dans la région et en particulier dans les biotechnologies* *27*

*1.3.2. Une discontinuité cyclique des interventions des collectivités territoriales sans vision politique globale de long terme en matière d'innovation, qui laisse donc place à des stratégies différenciées et aux conflits institutionnels et relationnels* *28*

**1.4. La mission confiée par le Conseil Régional à Bertrand Jordan d'étudier une collaboration dans le domaine de la génomique entre les laboratoires de recherche de la région PACA et la Génopole d'Evry : une pré-mouture du projet génopole de Marseille** **32**

*1.4.1. Une première approche d'un « schéma de Génopole-bis à Marseille »* *32*
*1.4.2. Les réquisits du Réseau National des Génopoles* *33*

**II - LA LABELLISATION MINISTERIELLE DE LA GENOPOLE EN PACA, LES FONDEMENTS ET MISE EN PLACE DE SA STRUCTURE** **37**

**2.1. Des changements dans l'environnement institutionnel pour promouvoir l'innovation à partir des résultats de la recherche : la loi sur la recherche et l'innovation et les dispositifs d'accompagnement** **38**

**2.2. Les objectifs du Programme Génomique et la coordination des organismes de recherche** **42**

*2.2.1. Le Programme Génomique (1999-2003)* *42*
*2.2.2. La coordination des organismes de recherche* *45*

**2.3. Le projet Marseille Génopole, sa mise en adéquation avec les critères du Programme, jusqu'à sa labellisation en mars 2000** **47**

*2.3.1. Des projets de biologie à grande échelle, appuyés sur des projets pédagogique et de valorisation, regroupés sur un site* *47*

*2.3.2. Les ressources scientifiques et technologiques mobilisées dans un premier temps* *48*
*2.3.3. L'élargissement du projet pour le second Appel d'Offre génopoles* *49*
*2.3.4. Aspects institutionnels : une diversité dans les choix des génopoles* *52*

**2.4. La mise en place de Marseille Génopole, outil de coordination ex-post d'équipes indépendantes et dispersées ? La phase d'émergence 1999-2002, une autonomie sous surveillance nationale** **54**

*2.4.1. La politique nationale de génomique : une politique incitative, mais non régulatrice de l'articulation des niveaux institutionnels impliqués* *54*

*2.4.2. La mise en œuvre des missions des génopoles par Marseille Génopole* *62*
*2.4.3. Des facteurs spécifiques territoriaux dans l'implantation de Marseille Génopole* *77*
*2.4.4. Une évaluation prématurée de Marseille Génopole* *83*

**III - EVOLUTION ET DEVELOPPEMENT DE MARSEILLE-NICE GENOPOLE : PHASE DE STRUCTURATION/CONSOLIDATION OU PHASE DE TRANSITION ?** **93**

**3.1. Un « modèle » pour l'action publique dans l'enseignement supérieur, la recherche scientifique, la technologie, et l'innovation** **96**

*3.1.1. Les « challenges » européens dans un nouveau « régime de recherche »* *96*
*3.1.2. Les transformations postulées dans la recherche publique en France* *99*

**3.2. L'action publique nationale en sciences du vivant : un jeu de balancier l'« excellence scientifique » et la création de valeur à partir de la recherche. Quelle articulation science/innovation ?** **102**

*3.2.1. Une politique scientifique nationale en génomique « court-termiste », « non-transparente » et « non-sélective », qui se réoriente vers une centralisation programmatique des moyens et une gestion top-down* *104*

*3.2.2. L'action publique nationale en faveur de l'articulation recherche/innovation : une prolifération de dispositifs institutionnels mobilisant des acteurs hétérogènes sur une priorité déclarée nationale, mais une incitation ambiguë à une plus forte intervention des collectivités territoriales* 110

**3.3. Le Réseau des génopoles, de vecteur de coordination à « courroie de transmission » du Ministère : une dynamique cassée dans sa montée en puissance** **135**

*3.3.1. Un début de coordination bottom up* 135

*3.3.2. Rationalisation du fonctionnement du Réseau et mutation en « courroie de transmission » bureaucratique du Ministère de la Recherche* 142

***3.3.3. Une grande disparité des trajectoires des génopoles*** ***146***

*3.3.3.1. Rhône-Alpes Genopole : Grand Instrument Régional de Génomique, « Du gène au fonctionnement du vivant »* 146

*3.3.3.2. Montpellier Languedoc Roussillon Génopole : un « grand instrument régional en biologie », lieu de coordination ex post des équipes scientifiques en biologie, une « structuration scientifique choisie »* 151

**3.4. Le niveau local : un découplage entre les activités de Marseille Nice Génopole et les initiatives de développement économique lié à la recherche appuyées par différents acteurs territoriaux** **156**

***3.4.1. La trajectoire de Marseille Nice Génopole*** ***156***

*3.4.1.1. Le repositionnement des pouvoirs publics centraux comme « principal » et la réduction des moyens financiers attisent les jeux de compétition au sein de MNG pour satisfaire aux réquisits, mais ne remet pas en cause les acquis de la concentration et de la transversalité locales* 156

*3.4.1.2. Les acteurs scientifiques veulent « prendre en main » leur stratégie Marseille Nice Génopole : une trajectoire d'accumulation scientifique et de mise en cohérence des équipes qui ne construit cependant pas un réseau thématique local, mais une participation croissante aux projets régionaux de développement économique basé sur les biotechnologies.* 161

***3.4.2. Le développement économique lié au potentiel scientifique et technologique pour les biotechnologies en PACA : acteurs scientifiques, acteurs industriels, acteurs publics territoriaux, quelles configurations pour une efficacité ?*** ***164***

*3.4.2.1. L' « économie de la connaissance » est-elle activée à un niveau politique et économique territorial ?* 164

*3.4.2.2. Les pôles de compétitivité : en PACA, une forte mobilisation* 169

**CONCLUSION** **173**

**BIBLIOGRAPHIE** 179

**ANNEXES** 185

**ANNEXE METHODOLOGIQUE** 187

**ANNEXE 1** 191

**ANNEXE 2** 192

**ANNEXE 3** 194

**ANNEXE 4** 196

**ANNEXE 5** 205

**ANNEXE 6** 208

Les biotechnologies représentent un cas-type de technologie générique à fort contenu scientifique, qui diffuse transversalement au sein d'une grande partie de l'appareil productif et est appelée à irriguer de larges domaines de l'économie. Leur développement constitue donc un enjeu national essentiel de compétitivité internationale, mais bouscule la conception linéaire du lien R/D. En effet, 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 (cDNA, biopuces, marqueurs..) 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.

La maîtrise du développement des biotechnologies passe donc par des transformations des organisations productives de la science, liées à plusieurs dimensions qui se conjuguent actuellement pour désigner leur évolution :

- la nécessité d'une combinaison pluridisciplinaire de corps de savoirs (biologie, mathématiques, physique, informatique, chimie..) et de compétences.

- les rendements croissants d'adoption des savoirs biotechnologiques, où les nouveaux ne se substituent pas aux anciens mais s'y combinent en les systématisant.

- la modification dans les méthodes de production de la science génomique et post-génomique (automatisation, haut débit, informatisation), qui conduit à une codification méthodique croissante des éléments biologiques (catalogues, banques de données), permettant de corréler des résultats d'expérimentations et de répondre à des demandes spécifiées.

- la proximité importante entre les connaissances fondamentales et une gamme d'applications innovantes de type industriel ou de services (pharmacie, thérapies, agroalimentaire, agrochimie, environnement, bioénergies…), qui se révèlent progressivement. Les biotechnologies sont en effet conjointement enracinées dans le milieu académique, et interagissent avec les milieux industriel et médical. Elles constituent donc un carrefour entre un monde dont la logique devrait être de maintenir la diversité, et un monde dont la logique est le plus souvent la standardisation. Ce sont des technologies fondées sur la science, leur essor est intrinsèquement lié aux progrès des connaissances dans les sciences de la vie. L'excellence scientifique est nécessaire pour que les biotechnologies deviennent un secteur économique stratégique, car celui-ci ne peut s'affranchir à moyen ou à long terme de la recherche fondamentale, et de la recherche publique en général, pour sa dynamique. Sur

un plan économique, la systématisation des connaissances biologiques peut à la fois permettre à des zones d'offre très spécialisées (produits ou services) de se développer, généralement à partir de " spin off "du milieu académique ou industriel, et à des groupes industriels recherchant des rendements d'échelle d'homogénéiser leur production, ou de développer de nouveaux produits ou procédés, en prenant le " virage " de la biologie moléculaire et du génie génétique.

Cette tension entre une tendance à la standardisation et un maintien de la diversification (l'articulation recherche/biotechnologies/industrie) est gérée par les modalités d'interaction entre des dispositifs d'action publique ancrés sur des cadres institutionnels, et de nouvelles configurations d'acteurs constituées de laboratoires, d'universités, d'équipements, et d'entreprises de différentes tailles, qui peuvent être organisées en réseaux et/ou inscrites en *« clusters »* dans des espaces localisés (Branciard, 2001).

L'élaboration des savoirs et des pratiques scientifiques sur le vivant et leur transfert aboutissant à des innovations sont insérés dans un contexte institutionnel spécifique, dont les conditions d'efficacité dépendent des modalités d'articulation entre le système de recherche et les différentes autres composantes du système d'innovation (Amable, Barré, Boyer, 1997).

C'est pourquoi les récentes réformes des politiques scientifique et technologique (S§T) et d'innovation, appuyées sur la notion de *« knowledge-based economy »*, ont mis en place à la fin des années 90' des dispositifs institutionnels visant à articuler science et innovation dans différents champs d'application, avec des modes d'action et des organisations hybrides, afin de faire face aux enjeux de compétitivité par la connaissance, dans le cadre de la globalisation économique et de l'européanisation des politiques publiques.

Dans un cadre expérimental, la concentration sur un même site à Evry de laboratoires publics et privés de recherche en génomique, de formations universitaires et de structures d'intermédiation est née d'une intervention interministérielle (CIRST de 1996) relayant l'action d'une association privée, l'Association Française contre les Myopathies, pour implanter un modèle de référence. Son but était de créer un cadre favorable aux interactions et coordinations entre acteurs de la recherche et de l'industrie, et incitant à l'essaimage de *start ups* de biotechnologies et à l'implantation d'entreprises. Plus récemment le Programme Génomique, lancé pour quatre ans en 1999, a impulsé une série d'actions visant à mettre en cohérence l'ensemble de la politique nationale exécutée par différents acteurs partenaires dans les domaines de la génomique et de la post-génomique. Ce Programme visait ainsi à favoriser le continuum en boucle recherche cognitive/technologies/applications de la science, dans une logique de territorialisation des biotechnologies qui semble suivre les politiques de décentralisation et déconcentration, et les transferts de compétences à l'échelon régional, référent le plus fréquent des politiques d'aménagement du territoire et de développement local.

Des génopoles ont donc été sélectionnées sur des projets d'initiative locale formatés à l'origine sur le modèle idéal-typique d'Evry, elles ont été mises en place et coordonnées par proximité autour

de plateformes technologiques diversifiées, dans des régions aux potentiels et thématiques scientifico-techniques divers et aux ressources industrielles particulières, donnant lieu à des arrangements institutionnels localisés.

Notre recherche porte, dans sa dimension d'observation empirique, sur l'analyse de Marseille Nice Génopole, saisie à un moment de sa trajectoire, dans sa dynamique de couplage science/industrie/santé, appuyée par les collectivités territoriales et les institutions d'intermédiation pour le développement économique local et la création d'emplois.

Cette dynamique est étudiée en regard de la coordination créée par une cohérence au départ formelle du Réseau National des Génopoles incitée sous l'égide de l'Etat d'une part, et par le schéma programmatique centralisé du Ministère de la Recherche sur la coordination et la complémentarité des programmes inter-génopoles, d'autre part. L'implantation ou le renforcement de plateformes technologiques sur les sites des génopoles sélectionnées avait pour but une dotation et une remise à niveau de grands équipements pour la recherche en biologie moléculaire, en intégrant l'approche génomique à grande échelle. L'un des objectifs était que cette instrumentation conjointe autour de laquelle s'agencent les accès d'acteurs de statuts divers (publics et privés) produise une synergie constructive d'un espace scientifique et technique en génomique, facteur d'innovation et de création d'entreprises de biotechnologies.

La question du rôle de la génopole dans une dynamique de développement régional des biotechnologies se pose donc explicitement : est-elle un outil de coordination ex-post d'équipes scientifiques indépendantes et dispersées, saisissant l'opportunité d'un dispositif d'action publique, ou un vecteur de structuration ex-ante de relations socioéconomiques entre recherche/industrie et applications biomédicales ? La proximité spatiale est-elle une condition suffisante de succès du couplage entre science et industrie, ou autres champs d'application socioéconomiques tel celui de la santé, pour assurer un développement pérenne ? Il existe aussi des découplages et une tension entre la prégnance récurrente de l'action publique *top down* et la logique des remontées *bottom up* des acteurs «situés», via des réseaux technoscientifiques ou par le Réseau National des Génopoles lui-même investi comme vecteur. C'est pourquoi les notions de proximité et de réseaux doivent être mobilisées différemment pour rendre compte de la motricité du lien science/innovation, dans la phase d'émergence (ou d'installation) de la génopole, et dans sa phase de structuration/consolidation. Ces notions peuvent référer aux positionnements et aux interventions des communautés scientifiques et de leurs organismes de tutelle, des acteurs territoriaux plus impliqués par le couplage science/industrie et l'implantation de *«clusters»* dans un tissu industriel pas forcément réceptif, ou à ceux des acteurs nationaux dans leur rôle d'incitation, de régulation, ou de facilitation pour créer des « pôles d'excellence » de taille critique aptes à participer à l'Espace de Recherche Européen, et plus récemment, pour suivre la créativité conceptuelle de la rhétorique gouvernementale, des « pôles de compétitivité ».

La première partie situe la création de la génopole, en rappelant le contexte historique de la fin des années 70' à la fin des années 90' : d'une part la création du champ de la génomique en France, puis les mesures politiques prises pour développer au niveau national une articulation recherche/innovation, à la suite de différents constats d'experts et d'organismes internationaux ; d'autre part en région PACA, la situation des systèmes d'enseignement supérieur et de recherche et du système industriel, leurs profils et atouts spécifiques, les difficultés de rapprochement entre les deux, et les premières initiatives pour créer une dynamique autour des biotechnologies dans la région.

La seconde partie aborde le Programme Génopoles en le positionnant dans l'environnement européen et français de l'essor des biotechnologies, et dans les dispositifs institutionnels nationaux visant à établir un continuum entre résultats scientifiques, technologies et applications économiques et sociales innovantes dans les domaines où s'inscrivent les biotechnologies. Dans ce cadre, on étudie les différentes étapes de la candidature du projet de génopole de Marseille jusqu'à sa labellisation en 2000, les fondements et la mise en place de cette structure, les caractéristiques de sa construction dans sa phase d'émergence (2000-2002).

La troisième partie traite de l'évolution interne et du développement de Marseille Nice Génopole (fin 2002-2004), dans une phase de structuration /consolidation ou dans une phase de transition vers d'autres arrangements organisationnels. Cette phase s'inscrit dans les cadres de la discursivité de la politique nationale S§T et d'innovation, plus spécifiquement en génomique et biotechnologies, de la prégnance économique et d'argumentaire politique de la compétitivité internationale, et des initiatives des acteurs publics et privés territoriaux pour appuyer la construction de pôles de développement industriel sur le potentiel de recherche et les ressources industrielles existantes ou en émergence, dans les formes incitatives successivement déployées par les dispositifs institutionnels étatiques.

# I. HISTORIQUE CONTEXTUALISE DE MARSEILLE GENOPOLE

**1.1. Le contexte international et national** : l'émergence du champ de la génomique en France, le constat d'un « retard » dans la création et l'usage de biotechnologies dans différents secteurs, les dispositifs de rapprochement science/industrie pour créer un « espace d'innovation » en biotechnologies.

### *1.1.1. 1985-1996 : La constitution d'un espace scientifique et technique en génomique, qui ne débouche pas sur un espace d'innovation*[1]

En 1985, le lancement aux Etats-Unis du projet de séquençage du Génome Humain (GH) (qui sera relayé en 1988 au niveau international par l'organisation HUGO) suscite en France des polémiques, et met en relief les clivages dans la communauté scientifique entre la biologie fondamentale, qui étudie le fonctionnement des génomes et leur développement, le plus souvent sur des organismes modèles, et la génétique appliquée, "à vocation utilitaire", qui étudie les anomalies du génome et cherche à classer les gènes pour des applications biomédicales : ces clivages correspondent à deux configurations scientifiques 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.

Pour articuler les avancées scientifiques avec un développement des biotechnologies, les incertitudes liées à un champ nouveau, quant aux connaissances, aux techniques, à la gestion des données, aux financements, aux questions éthiques, 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 segmentés, imbriquant secteurs public et privé… Ces actions vont produire des effets de système contradictoires.

#### *1.1.1.1. L'émergence de nouveaux acteurs et l'évolution de la politique publique*

La construction de la première carte génétique du génome humain a correspondu à une configuration spécifique d'acteurs (concepteurs, producteurs, utilisateurs) produisant une dynamique propre d'innovation dans la compétition internationale. Cette configuration a été impulsée de façon prépondérante par un acteur privé associatif.

[1] Cf. A.Branciard, 1999.

*Le rôle moteur du secteur privé associatif*

Par rapport à l'organisation générale de la recherche en France, une caractéristique originale de la recherche médicale est la place qu'y occupent les fondations et les associations mobilisant des ressources privées (par exemple pour l'Institut Pasteur, l'Institut Curie etc...). Leur présence vient modifier le jeu des rapports science/Etat. Dans ce contexte, la génomique, émergence d'un nouveau champ technoscientifique fondé sur le génie génétique et la biologie moléculaire, est le fruit d'une impulsion décisive de deux structures privées, le CEPH et l'AFM (cf. encadrés 1 et 2).

Le **Centre d'Etudes sur le Polymorphisme Humain** (CEPH) était un laboratoire de statut privé, issu d'une Fondation en 1983, définissant ses propres règles de fonctionnement et de recrutement de son personnel, mais financé à partir de 1988 par une ligne budgétaire directe du Ministère de la Recherche. *D'un point de vue organisationnel*, le CEPH représente une double rupture : du point de vue des recherches, il rompt avec les pratiques artisanales des équipes françaises ; son investissement dans une approche lourde, technologique et semi-industrielle, s'appuie sur des crédits de fonctionnement et d'équipement trois à quatre fois supérieurs à ceux d'un laboratoire classique de même taille. Du point de vue de la gestion, son statut privé lui permettant de salarier du personnel en dehors des contraintes publiques de type INSERM ou CNRS en font une structure atypique proche des conditions de recherche qui règnent aux Etats-Unis. Cette double caractéristique lui a permis, *du point de vue des micro-fondements de la trajectoire technologique du séquençage*, qui va jusqu'à son industrialisation actuelle, de se placer sur un segment essentiel.

**L'Association Française contre les Myopathies** (AFM) est une association caritative de malades, fondée en 1958 pour la guérison des maladies neuromusculaires héréditaires. L'activité de l'AFM couvre trois pôles : Collecte et gestion, Aide à la personne, et Actions de recherche. En 1987, l'AFM, 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. A côté de ses programmes scientifiques, le laboratoire de l'AFM, le Généthon, avait deux programmes de développement, informatique et technologique.

*Source : Anne Branciard, 1999*

Alliées par une convergence d'intérêts, les actions conjuguées du CEPH et de l'AFM ont posé les bases de la génomique en France. Sollicités par les pouvoirs publics pour susciter une dynamique par des lancements de programmes scientifiques ou techniques mobilisateurs, ils ont pérennisé cette existence, et ébauché les principales dimensions d'**un espace scientifique et technique nouveau, l'espace génomique.** Celui-ci a rendu possibles des interventions complémentaires des pouvoirs publics, des organismes publics et privés de recherche, des industries, des institutions hospitalières. En 1992, le Généthon obtient, en publiant des cartes physique et génétique du génôme humain, une place de premier plan pour la génomique française face à la concurrence internationale. Ce succès de la génomique impulsé par les initiatives 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.

Ces dispositifs de l'AFM ont plus contribué, selon nous, à créer un champ de recherche, bien doté financièrement et technologiquement et rassemblant des compétences autour du génome, qu'à infléchir les orientations de la recherche publique. Ils ont eu un "effet de levier" sur la structure scientifique existante. Ils ont donc eu un impact macro-structurant, en mobilisant un potentiel académique de haut niveau et en suscitant un potentiel technologique sur une recherche à applicabilité relativement rapide, créant un avantage compétitif.

Le CEPH et le Généthon ayant ouvert un champ scientifique par une technologie, le séquençage massif, il revenait au dispositif public de coordination de l'ancrer par la constitution d'un cadre institutionnel, structurant autour d'objets scientifiques et technologiques communs une communauté scientifique segmentée. C'est pour répondre à ce besoin que les pouvoirs publics ont mis en place le GREG qui a exercé deux attributions, la répartition de ressources publiques, et la production de formes d'encadrement de l'activité scientifique et technique.

Créé en 1993 dans un milieu de clivages scientifiques autour de la controverse, relayée au niveau des pouvoirs publics, d'entrer ou non dans le Programme Génôme Humain international, le **Groupement de Recherches et d'Etudes sur les Génomes** (GREG, Groupement d'Intérêt Public regroupant le Ministère de la Recherche et les grands établissements publics de recherche, CNRS, INSERM, CEA, INRA et INRIA) est l'aboutissement d'une période de non-décisions politiques. Il constitue donc un compromis institutionnel, stabilisation de logiques contradictoires, à la suite d'un rapport d'expertise établissant les bénéfices scientifiques, technologiques, économiques, commerciaux et de formation à attendre d'un tel projet, alors que la recherche anglo-saxonne, appuyée sur des programmes nationaux, prenait pendant ce temps une avance décisive. Suspendu 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, son action a été de très court terme et n'a donc pas été déterminante. Son 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.

Le GREG a 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 scientifique à l'intersection d'aires d'intérêts communs, mais cette communauté est restée fragmentée, sans jeux coopératifs. Par ailleurs, constatant le manque de percée technologique significative pour l'étude des génomes, le GREG se proposait de pallier cette carence en donnant la priorité aux projets présentant de réelles innovations technologiques. L'analyse de la faiblesse du financement de la recherche technologique (hors informatique) entre 1988 et 1993 montrait en effet en France (en dehors du projet Labimap de la société Bertin) une absence quasi-totale de projets émanant de PME. Mais, faute de propositions de qualité suffisante, les technologies n'ont représenté que 6% de ses financements.

*Source : Anne Branciard, ibid.*

Mais la juxtaposition et la simultanéité des dispositifs de coordination de l'action publique avec l'AFM, d'une part, et ceux 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, dont les effets ont été négatifs sur la coopération scientifique et la création de biotechnologies. Les mécanismes incitatifs et de coordination n'ont pas fonctionné de façon suffisamment cohérente pour créer des règles et des normes communes, repères de l'action publique pour un encadrement de l'activité scientifique et technique collective. Les inerties

institutionnelles et un environnement juridique aléatoire ont alors obéré l'institutionnalisation d'un espace scientifique et technique porteur d'innovation.

#### *1.1.1.2. Des dispositifs de soutien à l'ouverture de l'espace scientifique et technique de la génomique sur l'innovation*

Dans le domaine des biotechnologies et des bioindustries, le retard de la France est reconnu au début des années 80': sur l'ensemble des brevets, 35% sont d'origine américaine, 24% japonaise et 7,5% française. Ce n'est qu'en 1979 que le rapport Gros, Jacob et Royer a fait prendre conscience aux pouvoirs publics et à une petite partie des scientifiques qu'un tournant technologique était en train de se prendre, et que la France allait le rater. La situation française se caractérise par des équipes scientifiques de bon niveau, mais qui opèrent dans un « désert industriel ».

Le premier document du CNRS proposant une vision prospective de la biologie, "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. Face à ces réquisits de pertinence et d'efficacité vis à vis de la recherche scientifique, l'ouverture de l'espace S§T sur des partenariats susceptibles de transformer les découvertes scientifiques en valeurs économiques ou sociales s'est appuyée sur des dispositifs institutionnels publics, et sur les stratégies de l'AFM.

De façon classique dans le déroulement hiérarchique des dispositifs français, sont mis en place des programmes incitatifs à l'initiative du Ministère, et des actions propres aux organismes publics de recherche (OPR). Les biotechnologies ont fait l'objet depuis le début des années 80' de plusieurs programmes nationaux. Il s'agissait de favoriser l'applicabilité des recherches, de façon à mieux articuler recherche scientifique et création de technologies pour la recherche publique ou industrielle, et susciter ensuite l'émergence de petites entreprises de biotechnologies.

En fait ces programmes, déclinés sous forme d'Actions Thématiques Programmées (ATP) de deux ans, ont reçu un faible financement qui est allé en décroissant (10 MF pour 2 ans en 1983, 2,4 MF en 1988), et ont eu une faible diffusion (de 13 à 27 contrats par an).

Lancé par le Ministère de la Recherche (H.Curien), le Programme Bioavenir (1992-1997) a été quant à lui 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), il a fait collaborer les principaux organismes de recherche publique, CEA, CNRS, INRA, INSERM, Institut Pasteur, Université, et un partenaire industriel quasi-exclusif, Rhône-Poulenc. Plus spécifiquement, pour Rhône-Poulenc, il s'agissait d'investir très en amont sur la recherche fondamentale, d'identifier et caractériser des cibles biologiques nouvelles pour tirer parti des acquis les plus récents de la biologie moléculaire et de la génétique, et d'adopter une conception

rationnelle dans l'élaboration de nouvelles molécules actives, en "faisant émerger les compétences nécessaires pour lever les verrous technologiques identifiés".

Pour les organismes publics de recherche, le rapprochement de la recherche avec l'industrie se concrétise au CNRS dans un certain nombre d'actions de programmation à l'initiative de son Département des Sciences de la Vie (des programmes interdisciplinaires de recherche (PIR), un programme ATIPE (Actions thématiques incitatives sur programmes et équipes) qui a conduit à la constitution de 32 jeunes équipes, la fondation d'unités mixtes de recherche).

De son côté, c'est à partir de 1994 que l'AFM recentre son action sur la thérapie génique. Ce recentrage 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[2]. 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 la disponibilité des gènes des malades). Ainsi, l'Association signe des conventions avec Transgène, puis avec Genset, enfin avec Rhône-Poulenc, avec lequel se pose le problème de l'appropriation privée des externalités produites par la coopération : elle prend finalement des brevets sur les gènes de maladies génétiques découverts pour protéger les droits d'exploitation de l'industriel pharmaceutique.

Par ailleurs, l'AFM cherche à agir sur les pouvoirs publics pour que ceux-ci attirent dans le domaine des thérapies géniques des compétences industrielles susceptibles de leur créer un environnement favorable en matière de plateformes technologiques et de marché.

#### *1.1.1.3. Des obstacles provenant des cadres institutionnels*

Au début des années 1990', malgré ces initiatives publiques et la présence d'acteurs privés puissants, l'environnement institutionnel en France n'était pas encore prêt pour soutenir la recherche génomique. Bien que les lois éthiques fournissent aux scientifiques un environnement législatif, l'interaction science/industrie souffre de la lourdeur et de la complexité des procédures d'encadrement des recherches et expérimentations, et des incertitudes du cadre juridique.

En matière de *droits de propriété intellectuelle,* l'organisation d'interactions plus fortes entre la recherche publique et l'industrie a subi les contraintes des problèmes 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. Le *statut des procédés et des produits de thérapie génique* a également constitué un obstacle au développement de l'industrie biomédicale en France.

[2] Cette position était fondée sur une idée fausse de Bernard Barataud, Président de l'AFM, selon laquelle il y aurait une relation directe entre la recherche fondamentale sur les gènes et des médicaments pour les maladies génétiques.

Les incitations économiques de l'action publique en France semblent, sur la période étudiée, avoir été trop tardives et faibles pour encourager une coopération en suscitant la création de petites entreprises françaises, et la réglementation est restée trop pesante.

Deux autres caractéristiques "sociétales" de l'environnement institutionnel doivent être soulignées. Au début des années 1990', le système financier pour les start ups de biotechnologies n'existe pas encore, et le « nouveau marché » boursier n'a été mis en place qu'en 1996. Les handicaps financiers, fiscaux ou juridiques à la création de start ups les plus souvent cités sont :

- 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. Cependant 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.

Enfin, contrairement à d'autres pays, il n'existait 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.

Mais pour Pascal Brandys, président de Genset, *"le premier frein à la création d'entreprises de biotechnologies reste le déficit en entrepreneurs de qualité" (1997).* Le second trait handicapant est donc l'absence de mobilité des chercheurs de la recherche publique vers les firmes privées. 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.

#### *1.1.1.4. Une faible efficience en termes de performances technologiques, d'innovation, et de compétitivité*

Au-delà de la rhétorique développée par les directions scientifiques des Etablissements Publics Scientifiques et Techniques (EPST) sur l'ouverture de la recherche aux acteurs socioéconomiques et sur le renforcement des partenariats industriels, le bilan de l'interaction des arrangements institutionnels français sur le développement de liens entre recherche en sciences du vivant et performances économiques, opportunités technologiques, création d'activités nouvelles, et développement industriel est resté limité.

Selon les données de l'Observatoire des Sciences et des Techniques (OST) dans la seconde moitié des années 90', la position de la France était meilleure sur le plan scientifique (indice des publications) que sur le plan technologique. Ce décalage peut être mis en évidence à partir de trois indicateurs : les brevets, les relations contractuelles entre Organismes Publics de Recherche (OPR) et entreprises, et la création d'entreprises à partir du potentiel scientifique**.**

*Concernant les brevets,* la même tendance au déclin peut être observé en biotechnologie que dans les autres domaines, aboutissant à une position française qui ne représentait que 6,4% des brevets européens, et dans l'industrie pharmaceutique 6,6% en 1996. En brevets américains, l'affaiblissement est 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 représentaient en 1996, selon l'INPI, 2,9% des dépôts de brevets français, européens, et internationaux PCT désignant la France.

*La création d'entreprises est donc restée rare*, alors que les biotechnologies sont un secteur où l'innovation provient surtout de petites entreprises *high tech*, dont la création est fortement liée au système institutionnel à l'oeuvre. En termes de performances, le retard européen en 1996 par rapport aux Etats-Unis en matière d'entreprises de biotechnologies était patent (716 sociétés, employant 27.500 personnes, contre 1287 aux Etats-Unis avec 118 000 employés, selon Ernst§Young), mais le décollage commençait. La France est cependant passée au troisième rang en 1997, après la Grande-Bretagne et l'Allemagne, pays où des modifications de législation et un fort engagement des pouvoirs publics ont suscité le doublement annuel du nombre d'entreprises depuis 1996. En France, en 1996, moins de cinquante *start-ups* étaient issues de l'essaimage de la recherche, avec souvent des Aides pour Projet Innovant de l'ANVAR. Plusieurs se sont hissées au rang mondial (Genset, la première à avoir été cotée sur le nouveau marché et le NASDAQ en 1996, Cerep, Flamel Technologies, IDM, Appligène, Oncor, Transgène, Genopoïetic, Chemunex, Biovector Therapeutics). Mais la logique patrimoniale l'emportant sur la logique entrepreneuriale, peu de ces petites entreprises issues du milieu académique ont eu une trajectoire de développement.

Au regard de son efficacité sur la décennie, en biotechnologies en général et en **génomique** en particulier, le **système d'innovation français semble ainsi fragmenté et partiellement inefficient jusqu'au milieu des années 1990'**.
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 sur la génomique. Le GREG 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. Mais il y a eu un manque total d'incitations dans le milieu académique français pour reconnaître l'interdisciplinarité dans la carrière des chercheurs. Ni le GREG ni les Programmes de biotechnologies n'ont joué un rôle central pour structurer un espace plus large autour d'un programme national de génomique fortement identifié, articulant science et industrie.
Le processus de construction de ce domaine nouveau, la génomique et des biotechnologies qui lui sont associées est donc resté morcelé, faute d'un apprentissage institutionnel qui aurait significativement renouvelé les modes d'intervention des pouvoirs publics. Cette politique publique sectorielle a en effet été marquée par une " dépendance de sentier " des institutions, modelées pour répondre à des objectifs de politiques scientifique et technologique d'après-guerre (Callon, Foray, 1998).

La France doit à présent combler son retard sur les plateformes technologiques. Le virage technologique des puces à ADN qui se développent en se miniaturisant (nanobiotechnologies), et qui vont révolutionner le séquençage et la détection des pathologies aurait pu être pris en France au début des années 90' (les compétences existaient), alors que l'idée a été exploitée par la société californienne Affymetrix.

*Source : Anne Branciard, ibid.*

### *1.1.2. Une nouvelle politique S§T pour les biotechnologies*

Depuis le CIRST1 de 1996, les sciences du vivant et les biotechnologies sont définies priorités de l'action gouvernementale interministérielle, afin de conforter la France sur un enjeu stratégique essentiel pour la croissance et l'emploi. Un second Programme Biotechnologies a alors été engagé pour cinq ans, avec un financement paritaire public/privé de 1 milliard de F. sur Appels à propositions. Ses objectifs étaient de stimuler des collaborations entre les laboratoires publics et les PME, d'aider à la valorisation de principes ou procédés innovants (le nombre de brevets internationaux pris par les Français devait être multiplié par trois), de favoriser l'émergence de quelques milliers de SSB[3] de façon à créer 400 entreprises stables de haute technologie, enfin de mettre en place de nouvelles filières biotechnologiques créatrices d'emplois.

En 1998, des Appels à projets ont été lancés par le Ministère de la Recherche, qui se dote d'interventions sur l'aval industriel de la recherche, pour promouvoir des actions entre recherche publique et PME, sur deux axes principaux : les transferts en biotechnologies, où la grande majorité des projets retenus portent sur la santé (génomique, diagnostic, et thérapie génique et cellulaire); et les technologies pour la santé (instrumentation, imagerie, bioinformatique). En 1999, les financements incitatifs ont été focalisés sur des programmes axés sur le prolongement du séquençage du génome humain, et ciblés sur la sécurité thérapeutique et les nouveaux traitements, la génomique fonctionnelle, les biomatériaux. De même le Ministère de l'Industrie a lancé un appel à projets " Après-séquençages génomiques " sur trois filières bio-industrielles, liées à la médecine prédictive, préventive et thérapeutique, suscitant un partenariat entre recherche publique, petits industriels de biotechnologies fournisseurs de technologies et de services, et SSB d'applications.

Outre les subsides incitatifs, l'action publique d'impulsion par l'Etat se déploie d'une part dans la mise en place d'infrastructures pour la génomique : de grands équipements comme le Centre National de Séquençage (doté d'un budget public de 80 MF sur dix ans), le Centre National de Génotypage (50 MF par an), le Centre de Ressources Informatiques Infobiogen, le Centre de Ressources pour les collections d'ADN ; le développement de réseaux nationaux de bioinformatique génomique, et des génopoles ; et d'autre part sur des programmes de recherche fédérateurs.

[3] SSB Specialised Societies in Biotechnologies

### *1.1.3. Vers un nouveau référentiel d'action publique ?*

Les déclarations de politique ministérielle et les documents publics de cette période sont porteurs de cette nouvelle vision culturelle, mitigée de prescription politique, d'un couplage science/industrie, qui prolonge la vision historique de la science comme moyen de découvrir des solutions à des problèmes socioéconomiques, et de la recherche scientifique comme instrument de politique publique[4]. Le Rapport Guillaume sur la recherche et l'innovation (1998) a inauguré la diffusion d'un modèle d'action publique scientifique et technologique quasi-axiomatique, qui oriente et cadre les actions politiques vers des réformes : l'espace sociocognitif de la génomique est prolongé dans l'espace politique qui tente de lui imprimer un formatage conforme à ses nouvelles directions ; l'introduction dans ce cadre des formes spécifiques et de la variété des pratiques des chercheurs académiques, face au monde industriel, pourrait être interprétée comme une tentative de réduction de la diversité du monde scientifique académique, pour adopter des modes de production de la science beaucoup plus standardisés sur certains segments, en correspondance avec le caractère de systématisation expérimentale qu'imposent les nouveaux assemblages instrumentaux, et la perspective d'une plus grande fluidité entre Académie et monde industriel.

Le Programme Biotechnologies du MENRT souligne en 1999 une *"volonté politique forte en faveur de l'innovation"* et identifie des *"freins au développement des biotechnologies en France et un retard par rapport aux Etats-Unis : une transformation insuffisante des connaissances en produits ou procédés – des problèmes éthiques et de propriété industrielle – des stratégies d'alliance et de regroupement rendant les rapports évolutifs entre les grandes firmes et les petites sociétés spécialisées"*. Il préconise une **stratégie de coopération** favorable à la création technologique: *"Les SSB, positionnées dans un secteur de niche, présentent une forte capacité d'adaptation et de veille technologique dont les grandes firmes ont besoin "*. Le CIRST2 de juin 1999 définit des priorités en nombre restreint afin de leur donner une réelle traduction budgétaire et structurelle : *"L'idée centrale et la priorité première de notre effort de recherche est de mettre l'**innovation scientifique et technique** au cœur de notre politique : elle est en effet le facteur prédominant de création de richesse et d'emplois. Le gouvernement a décidé de développer voire de lancer des recherches par le biais du FNS et du FRT dans des secteurs où l'effort par les voies structurelles habituelles est insuffisant"*.

La priorité est donnée aux Sciences du Vivant, et particulièrement dans les recrutements et les financements sur les études génomiques et post-génomiques, les neurosciences, la biologie du développement. Le **caractère dispersé des SDV** (qui serait congruent avec une politique *diffusion-oriented*, cf. encadré) est relevé : *"Une particularité de la recherche en sciences de la vie, et qui rend plus délicate une optimisation de l'utilisation des moyens tient à la complexité de son organisation. Cette recherche est réalisée dans pas moins d'une dizaine d'organismes de recherche, autant de fondations ou associations caritatives, la totalité des universités scientifiques ou pluridisciplinaires"*.

[4] Cf. notamment Larédo et Mustar, 2004.

Un Comité de Coordination SDV a donc été créé pour **coordonner** les actions de l'ensemble des organismes impliqués (Discours C.Allègre 22/03/2000). Des Missions spécifiques orientées vers la **création d'entreprises** sont mises en place, le transfert de savoir-faire, l'aide à l'innovation et les réseaux d'excellence en biotechnologies en constituant les chantiers prioritaires.

La distinction entre politiques *"mission-oriented"* et *"diffusion-oriented"* est due à Ergas (1987) pour qualifier des ensembles caractéristiques de formes institutionnelles et de pratiques dans le domaine des politiques scientifiques et technologiques. Une politique "*mission-oriented*" correspond à "des projets radicalement innovants, qui sont eux-mêmes nécessaires à la poursuite d'objectifs d'intérêt national". La mission concerne des domaines technologiques qui ont une signification stratégique pour l'Etat. Les traits principaux en sont la centralisation du processus de prise de décision, la définition d'objectifs dans des programmes gouvernementaux, la concentration du nombre de firmes impliquées, et la fondation d'une agence publique particulière à haut pouvoir discrétionnaire.
La relation science/innovation est alors construite sur un modèle "colbertiste" (Mustar, Laredo, 2001) : c'est un modèle d'innovation *'top-down' « adapté aux objets technologiques complexes utilisés pour les grandes infrastructures publiques » (Barré, Papon, 2000).* Ce modèle français s'est avéré particulièrement adapté à la réalisation d'objets de haute technologie relevant de marchés d'Etat (aéronautique, spatial, nucléaire, télécommunications …). En outre, l'exécution repose largement sur un petit nombre de grandes firmes, alors qualifiées de « champions nationaux », en relation étroite avec des agences de financement ad hoc et des institutions de recherche appliquée publiques (création de l'INRIA, de l'ONERA, du CNES …).
Ce modèle s'oppose, quasiment point par point, au modèle de l'innovation *« par foisonnement » - sélection par le marché ('bottom-up'), adapté aux opportunités d'hybridations sans fin des technologies actuelles, mais aussi à la tendance générale à la déréglementation des marchés à l'échelle internationale et, plus généralement, à la 'globalisation' » (Barré, Papon, ibid.).* Il apparaît donc largement inadapté aux nouvelles normes de compétitivité associée à une *« knowledge-based society »* ou encore aux « nouvelles » modalités de production des savoirs (mode 2, Gibbons).
Une politique "*diffusion-oriented*" se caractérise par son caractère décentralisé. Le rôle des agences publiques est plus restreint, l'accent est mis sur la conjonction de formes de recherche coopératives et d'institutions hybrides favorisant la diffusion systématique de la connaissance scientifique et technique. Les innovations sont censées émerger localement à partir d'initiatives de chercheurs-entrepreneurs soutenus par une multiplicité de partenariats, au niveau régional ou infra–régional, suite à la loi de décentralisation. La contractualisation (notamment entre laboratoires publics et entreprises privées) est un instrument essentiel de la politique d'innovation.

*Souce : Anne Branciard et Eric Verdier, 2003*

Le gouvernement semble tirer la leçon des résultats contestables du Grand Programme Technologique Bioavenir qui, à l'instar des GPT (outil privilégié de la politique *"mission-oriented"*) dans d'autres domaines, regroupait une institution de recherche, une agence publique, et un grand groupe industriel concentrant les ressources. La politique de diffusion implique de prendre en compte la nature fondamentalement *endogène* de l'innovation et de privilégier la formation d'un tissu industriel de PME ayant des capacités d'absorption de connaissances et d'apprentissage, par un élargissement privilégié du champ d'incitation vers les PME. *"En 1999, les équipes de recherche publique ont reçu 490 MF et les petites entreprises 50 MF. Le ministère a rompu avec le traditionnel soutien aux grands groupes" (MENRT).* Les PME deviennent dès lors la cible privilégiée des politiques de transfert technologique et de développement industriel.

Selon le projet de loi de finances 1999 sur le BCRD, *"un développement considérable est prédit, à juste titre, aux industries liées à l'utilisation du vivant dans tous les domaines d'application...Il faut mettre en place une maïeutique permettant la mobilisation permanente de toutes les compétences nationales publiques ou privées autour de projets évalués pour leur qualité et leur potentiel d'innovation…Il faut tout d'abord soutenir des projets de recherche réellement nouveaux, ne présentant pas de recouvrement avec des travaux en cours ou déjà financés. Il faut*

*également mettre en place des* ***réseaux*** *nationaux de laboratoires qui auront vocation à rassembler* ***la recherche cognitive et finalisée*** *de manière souple et les* ***entités du secteur privé****. Les systèmes de financement, les modalités d'association, la protection de la propriété intellectuelle et les modalités de développement devront être adaptés aux objectifs stratégiques et favoriser l'éclosion d'entreprises innovantes".*

L'implantation à Evry en 1998 d'une Génopole[5] axée sur la génomique et les biotechnologies est le dispositif ministériel le plus volontariste pour rapprocher, dans un ancrage territorialisé, la recherche (publique, privée, industrielle) et l'Université, la création de petites entreprises *high tech*, des SSB confirmées, des unités de groupes industriels nationaux et internationaux. Cette implantation résulte du suivi par le Ministre de l'inspiration de Bernard Barataud et de Daniel Cohen (Directeur du Généthon) de créer des entreprises de biotechnologies autour du Généthon[6]. La génopole apparaît comme un moyen de concentrer les activités liées à la génétique et à la génomique autour d'un plateau technique particulièrement performant, de constituer, à partir de cette concentration de l'essentiel des infrastructures nationales en génomique et des ressources financières publiques mobilisables[7], un outil de recherche et de développement industriel, et un outil d'animation scientifique et culturelle. De plus elle apparaît assez rapidement aussi aux collectivités territoriales, sollicitées par la direction de la génopole pour soutenir un programme d'infrastructures et d'équipements pour créer et accueillir des entreprises et des laboratoires, comme un instrument puissant de développement économique local.

Cependant la concentration sur un site géographique unique, qui plus est en région parisienne, d'une fraction importante des moyens pose problème pour l'ensemble de la communauté scientifique en biologie. Les efforts de décentralisation du début des années 90' ont abouti à ce que la moitié des chercheurs en biologie et génétique moléculaire se situent hors région parisienne et contribuent significativement à l'essor des études sur les génomes. La production à un rythme accru des données de séquençage, leur exploitation, l'analyse fonctionnelle des génomes étudiés, par l'ensemble des équipes concernées et dispersées, les poussent à requérir la mise en place d'infrastructures réparties sur le territoire national, mais qui devraient être, pour des raisons de coûts et/ou d'efficience, regroupées sur un nombre limité de sites.

En Février 1999, après 18 mois d'atermoiements ministériels alors que l'urgence de la compétition s'impose, le Ministre C.Allègre décide de la création du Programme Génomique, doté d'un budget annuel de 300 MF, qui doit susciter des propositions de quelques projets de génopoles (le concept devient communalisé) en régions, constituées en réseau avec Genopole Evry en tête de réseau.

---

[5] Sur l'histoire de la Génopole d'Evry, cf. A.Branciard, 2002.
[6] Entretien P.Tambourin
[7] Le budget de Genopole® sur 2002-2004 ne provient cependant que de 25% de l'Etat, contre 42% du Conseil Régional d'Ile de France, 19% du CG de l'Essonne, et 11% autres (CNRS, INSERM, DRIRE, Université, Union Européenne).

Les fondateurs de Genopole (AFM et P.Tambourin) interprètent cette décision comme une dispersion des moyens et un éclatement des dispositifs technoscientifiques dans des structures redondantes, pouvant obérer la capacité de Genopole à concentrer suffisamment d'éléments pour être de taille compétitive dans l'Espace Européen de la Recherche et devenir un biopôle concurrentiel à cette échelle, au niveau de la Grande-Bretagne et de l'Allemagne. *« Claude Allègre a été obligé de créer d'autres génopoles en régions. Çà, ce sont les pesanteurs socio-culturelles de notre vieux pays. S'il ne l'avait pas fait, on aurait probablement eu le reste de la France contre nous, dont certains poids lourds, des mandarins qui peuvent devenir extrêmement méchants…Cela dit, la multiplication des génopoles est évidemment une absurdité. » (entretien P. Tambourin nov.2001, par J.F.Picard, historien CNRS).* La multiplication des structures est vue, non comme une politique de diffusion des nouvelles approches de génomique à grande échelle et de ressources instrumentales pour accroître les activités de R/D, mais comme un obstacle à l'efficacité d'une politique nationale en génomique. *« Chez nous, la recherche publique est pénalisée par la pratique du saupoudrage. Le principe d'égalitarisme fait que tout le monde doit avoir sa part de la manne publique dont les dispensateurs ne savent ou ne peuvent faire des choix. C'est particulièrement frappant dans le cas des génopoles. » (entretien E. Molinié, Président de l'AFM, nov.2001, par J.F.Picard).*

Dans cette phase d'incertitude du passage à la décentralisation/dissémination de cette politique publique scientifique et technologique, la dimension expérimentale est primordiale. La Genopole Evry occupe alors une position de " mise en actes " de nouveaux référents dont les institutionnels n'ont pas encore fixé les pratiques, et joue un rôle particulier d'exemplarité ; elle est au carrefour des deux logiques : située en partie, dans son dispositif de création par le Ministre de l'Education Nationale, de la Recherche et de la Technologie, dans une logique encore inspirée "*mission-oriented policy*" où elle doit jouer un rôle national et international de modèle de référence ("champion national"), et de pilotage d'un "réseau" de génopoles, elle pourrait néanmoins réunir, par un ancrage territorial, les conditions d'un apprentissage organisationnel localisé, décentralisé, autonome, dont certains éléments seraient transférables à d'autres structures..

### 1.2. La configuration des acteurs scientifiques et industriels au niveau régional

#### *1.2.1. En PACA, un système d'enseignement supérieur (SES) et de recherche largement impliqué dans les Sciences de la Vie, mais très fragmenté*

Le SES est disséminé sur différents sites sur Marseille, Nice-Sophia Antipolis, Avignon, Toulon, avec séparation de mêmes disciplines entre universités, mais pas de grande école d'ingénieurs. La région PACA est caractérisée par l'existence de deux académies, Aix-Marseille et Nice, et de même le CNRS a deux délégations régionales. Les EPST (CNRS, INSERM, INRA, INRIA, CEA..) sont fortement implantés sur ces mêmes sites, mais aussi à Cadarache, à Antibes..

Côté campus de Luminy, le CIML (Centre d'Immunologie de Marseille-Luminy), longtemps dirigé par François Kourilsky, a une renommée internationale et de nombreuses collaborations extérieures. Il a formé une grande part des directeurs d'équipes en biologie de la région.

Les universités sont des acteurs publics régionaux émergents qui souhaitent prendre le leadership régional, notamment en raison de la puissance de la Faculté de médecine et du système hospitalier (l'AP-HM est le premier employeur à Marseille), très liés et enchevêtrés avec les acteurs politiques locaux. L'éclatement universitaire a été problématique lors de la constitution du technopole de Château-Gombert, l'absence de coopération des trois universités d'Aix-Marseille contribuant à la faiblesse de la fonction formation/recherche sur le pôle. En outre, l'émergence des Universités a été un élément perturbant dans la mesure où les relations entre les EPST étaient relativement claires, et que les Universités ont cherché à les exclure des décisions *(entretiens Génopole Marseille),* alors que la quasi-totalité des chercheurs (hormis les enseignants-chercheurs et en partie les PUPH) et des moyens étaient attribués au CNRS et à l'INSERM.

Il existe dès lors une forte concurrence de sites (Luminy, La Timone..), entre les chercheurs cliniciens et les biologistes, des conflits entre universités, entre « écoles disciplinaires »…Cependant l'idée selon laquelle la région est dotée d'atouts liés à la pluridisciplinarité et à la présence de précurseurs dans le domaine biologique est largement partagée par tous les acteurs au niveau régional.

#### *1.2.2. Un système industriel peu dynamique et peu représenté en biotechnologies*

Le système industriel en PACA se caractérise par l'absence de grandes industries pharmaceutiques, des entreprises de chimie tournées vers la chimie lourde (pas de chimie de spécialités), un tissu de PME-PMI agro-industrielles peu innovantes. Dans le secteur de la chimie, il y a toujours eu des relations entre la recherche et les entreprises, parce que les chimistes marseillais étaient liés à la pétrochimie et à l'industrie des corps gras. Chez les biologistes, cette relation était moins fréquente du fait de chercheurs fondamentalistes qui étudiaient les mécanismes des êtres

vivants et n'avaient pas beaucoup d'interactions avec l'industrie, du moins au CNRS et à l'Université *(entretien Chargé de valorisation).*

A la fin des années 70', la croissance du secteur tertiaire en région PACA ne suffit plus à compenser la perte de substance des autres secteurs d'activité. L'absence d'un véritable passé industriel se révèle être un sérieux handicap pour le développement de filières de production traditionnelles, elles-mêmes en mutation. La région se tourne vers les nouvelles technologies : la robotique, l'intelligence artificielle, les biotechnologies. Mais le tissu industriel régional, composé à 90% par des PMI de moins de 50 personnes, a des difficultés à intégrer les nouvelles technologies, alors que l'implantation ancienne de grands groupes industriels déjà très liés à la recherche, en Rhône-Alpes par exemple, a créé un terreau favorable. Pourtant plusieurs secteurs en PACA sont concernés par ces nouvelles voies d'application industrielle : Le « végétal » constitue un secteur-clé pour le développement des applications de biotechnologies dans la mesure où recherche et industrie ont su spontanément établir des premiers liens ; l'agro-alimentaire, qui occupe une place prépondérante dans le Vaucluse et les Alpes de Haute Provence, a toujours eu recours aux biotechnologies des premières générations, et les développements scientifiques et techniques récents ouvrent des domaines d'amélioration inattendus ; l'horticulture, axée dans le Var et les Alpes-Maritimes, a conquis une place mondiale en utilisant les techniques de micro-propagation in vitro, qui pourront être couplées à la robotique ; liée à l'agriculture, la production de biopesticides peut connaître un développement important ; la cosmétologie, concentrée autour de Grasse, a subi la concurrence internationale et des opérations de rachat par des grands groupes industriels (Unilever, Pfizer, Florasynth, Hoffman-La Roche, Sanofi…) ; à cette restructuration a correspondu une diversification vers les arômes alimentaires, mais les petites entreprises indépendantes risquent d'avoir des difficultés à négocier le tournant biotechnologique[8] L'industrie pharmaceutique est très peu présente, à part quelques petits laboratoires dans les Alpes-Maritimes, dont certains intègrent les possibilités offertes par les biotechnologies (Theramex à Monaco, Virbac près de Nice). Mais des atouts existent en recherche, à l'Université de Nice qui prévoit l'ouverture à Sophia-Antipolis d'un centre de transfert de médicaments, et à l'unité CNRS-INSERM de Marseille-Luminy qui s'appuie sur les structures hospitalières et les laboratoires adjoints. Enfin l'environnement est un secteur particulièrement sensible dans une région qui a pris conscience de la fragilité de son écosystème, et les collectivités territoriales s'intéressent à la récupération et la valorisation des déchets, et à la dégradation des composants du pétrole brut. La société GERME est présente sur ce secteur, et la recherche publique se concentre autour du CEA (Cadarache) et du CNRS au Centre d'Océanologie de Marseille.

[8] Voir à ce sujet : **Garnier J, Lamanthe A, Lanciano-Morandat C, Mendez A, Mercier D, Rychen F**. *« Les modes de transition du tissu productif régional en Provence-Alpes-Côte d'Azur : une étude comparative de quatre sites »,* LEST, 2004. 400 p. Rapport final pour le Conseil Régional de Provence-Alpes-Côte d'Azur, la Direction régionale du Travail, de l'Emploi et de la Formation Professionnelle de Provence-Alpes-Côte d'Azur, et du Conseil Général des Bouches-du-Rhône.

### *1.2.3. Les initiatives en PACA pour une articulation science/innovation en biotechnologies créent une dynamique économique territoriale*

#### *1.2.3.1. Un relais régional des Assises de la Recherche et de la politique scientifique nationale pour le développement des biotechnologies*

*« Avant 1981, tous les efforts pour implanter des industries dans la région ont été contrecarrés par le pouvoir central jacobin » (entretien DR INSERM Marseille).* Au niveau national, les Assises de la Recherche de 1982 et le Programme mobilisateur « Essor des biotechnologies » (dit Programme Chevènement), ont mis en mouvement les grands groupes privés et nationalisés, mais il manquait un tissu de petites et moyennes entreprises innovantes qui assurent la jonction pour l'avènement de bioindustries. Au niveau de la région PACA, la loi de décentralisation et l'Association des Assises Régionales de la Recherche de 1983 se sont conjuguées pour décider de promouvoir les applications industrielles des technologies du vivant. La loi de programmation sur cinq ans a été utilisée par des « acteurs passeurs » pour faire comprendre aux collectivités territoriales qu'elles devaient s'impliquer pour aider la région à se développer économiquement, et défendre la recherche pour ses retombées économiques. En technologies du vivant, les disciplines scientifiques qui s'y rattachent sont en effet largement représentées : la microbiologie, la biochimie, la chimie, la biologie cellulaire, la biologie moléculaire, l'immunologie. L'immunologie en constitue la clef de voûte avec le centre INSERM-CNRS CIML, dirigé alors par François Kourilsky, qui comprend 130 personnes dont quatre vingt dix-sept chercheurs répartis en douze équipes, avec une orientation internationale marquée par une quarantaine de collaborations. Mais la région est faible en ingéniérie et en grands groupes ayant une recherche industrielle susceptible de « relayer » la recherche fondamentale ; le déficit en ingénieurs et techniciens handicape un transfert vers des bioindustries, tandis que le Département de Biologie Appliquée de l'Institut Universitaire de Technologie (Aix-Marseille II) est encore en l'état de projet d'investissement dans le IXème CPER en 1984. Cependant, un premier changement d'attitude des chercheurs a eu lieu à l'époque : ils ont été sensibilisés à la valorisation socioéconomique de la recherche.

#### *1.2.3.2. Les premières expériences d'entrepreneuriat essaimées par la recherche, et les collaborations avec l'industrie*

Deux précurseurs étaient déjà apparus à Marseille en matière de création d'entreprises issues de la recherche : Germe (Groupe d'études et de recherches de microbiologie de l'environnement) en 1979, et Immunotech en 1981.

Germe a été créée à l'initiative de quatre assistants en microbiologie de la Faculté St Charles à Marseille, qui interviennent en qualité d'animateurs scientifiques dans l'entreprise, qui employait sept personnes en 1985. Le capital, rapidement porté à 570 KF, est réparti entre dix personnes physiques

auxquelles se sont associés Soginnove, la Société de Développement régional Méditerranée, et le groupe Pernod Ricard. Initialement orientée sur des questions d'environnement, la société intervient également dans le domaine de la santé en produisant des macromolécules, et des hormones et enzymes hautement purifiées, donc à forte valeur ajoutée. Germe a produit de l'essaimage (Gaillance en 1987, et SICD en 1988, en cosmétologie. Elle a aussi motivé la création de quatre entreprises dans d'autres régions françaises, avec des liens très forts avec l'Université, avant de déposer son bilan en 1995 et redémarrer sous une autre forme *(entretien Chargé de Valorisation Marseille).*

Immunotech, deuxième société de biotechnologie « nouvelle génération » après Transgène (Strasbourg), a été créée sous convention avec l'Inserm pour valoriser ses recherches en immunologie. Elle est initiée avec le détachement d'un ingénieur devenu universitaire (Michel Delaage) chercheur au Centre d'Immunologie de Marseille Luminy (CIML), et un manager issu du secteur privé (Antoine Béret). Son capital est de 10MF en 1985, réparti entre investisseurs institutionnels. Pour certains chercheurs, c'est de cette création, initiée par F.Kourilsky au CIML et avec l'aide du premier Conseil Régional présidé par le socialiste M.Pezet en 1986, que date le rapprochement des industries et de la recherche dans la région. L'entreprise emploie au départ quarante-deux personnes dont vingt chercheurs, et travaille sur le diagnostic et la purification des anticorps monoclonaux. Ces deux initiatives d'entreprises générées par la recherche restent isolées, mais d'une part un flux d'échanges de chercheurs s'établit entre le CIML et Immunotech (transfert d'individus et de savoir-faire, au total cinq collaborateurs du CIML); d'autre part, un virage est pris progressivement au niveau des centres d'immunologie. En effet le coût des équipements en SDV, dont le taux d'obsolescence s'accélère constamment (péremption au bout de 3/4 ans au lieu de 15), devient prohibitif pour les budgets publics, d'autant que la mutualisation reste à l'état de vœu pieux et que la duplication des outils dans les équipes est de règle. Les EPST poussent les laboratoires à avoir davantage de contrainte industrielle, en révisant leurs dotations à la baisse. Donc une évolution s'opère vers la contractualisation avec le privé, les contrats industriels se multiplient, pas seulement au CIML (la part de l'immunologie dans ces contrats passe de 0 à 15-20% en dix ans), et les nouvelles générations aborderont ensuite les contrats avec l'industrie avec moins de réticences *(entretiens Marseille Luminy).*

#### *1.2.3.3. Des projets et réalisations sous l'impulsion de différentes coalitions d'acteurs nationaux et locaux institutionnels, privés, ou scientifiques*

- Le CT-Bio

La région PACA disposait d'atouts scientifiques considérables, mais le développement industriel ne leur était pas en rapport, alors que d'autres régions présentant moins d'atouts académiques savaient mieux les valoriser industriellement. C'est pourquoi le IXéme Plan Etat/Région de mai 1984 prévoit que le Conseil Régional et l'Etat s'engagent conjointement à créer les conditions

de l'innovation et du développement par l'ouverture des milieux de la recherche sur leur environnement régional. Pour combler l'écart entre un potentiel de recherche de haut niveau et la faiblesse des entreprises qui pourraient en bénéficier et faire fructifier des technologies qui lui sont liées, des centres de transfert (CRITT)[9] seront mis en place. Pour les bioindustries, un organisme spécialisé a été créé dès 1983, le CT-Bio, qui a pour but d'opérer une synergie entre laboratoires de recherche et entreprises, de faciliter l'accès des entreprises aptes à innover aux connaissances théoriques et pratiques acquises dans les laboratoires de recherche.

Le CT-Bio a été mis en place le 1er septembre 1983 par le Conseil Régional de la région PACA (sous la présidence de M. Pezet), le Ministère de la recherche et de la technologie (H. Curien), et l'appui des Chambres de Commerce et d'Industrie, unis dans une politique volontariste pour mettre en concordance la potentialité d'un pôle biotechnologique régional et le niveau d'application industrielle des techniques. Il émarge au IXème Plan (contrat de plan Etat/région) dans le domaine d'activités « applications des biotechnologies » du pôle technologique régional à créer. Le budget du centre de transfert est de 3,8 MF pour chacun des deux partenaires, dont 0,8 MF chacun en 1984, la convention d'application précise les conditions de fonctionnement. Il devient opérationnel en 1984, en s'implantant dans des locaux de l'INSERM à Luminy mis à disposition par le Délégué régional INSERM, M. Retourna. La cellule opérationnelle est dirigée par un chercheur SDV mis à disposition par le CNRS (D. Pardo), de trois techniciens, de consultants, d'un Conseil Technique comprenant scientifiques et institutionnels. Il s'appuie sur un réseau de partenaires spécialistes régionaux, nationaux et internationaux, dans les domaines scientifiques, industriels, économiques, et agricoles. Au début, l'ossature est essentiellement située au niveau des Chambres de Commerce. Les actions sont diverses.

Sur l'industrie et l'agriculture, le CT-Bio anime des groupes de travail au sein de chaque circonscription relevant d'une Chambre de Commerce et d'Industrie (CCI). Ce groupe intervient en direction du tissu économique susceptible d'intégrer les biotechnologies, par un recensement et des visites d'entreprises, une animation, une assistance technologique, une fonction de conseil et d'aide à la création d'entreprises. Les correspondants des CCI appartiennent à ce groupe, ainsi que les représentants du Délégué Régional à la Recherche et à la Technologie, de la Chambre d'agriculture, et des syndicats professionnels. *« Dans le contexte industriel de l'époque, monter une structure qui ne s'appuyait pas sur un tissu industriel en biotechs qui était encore à créer était « visionnaire », elle ne pouvait que recenser les compétences dans des disciplines susceptibles d'apporter leur écot au développement des biotechs, et faire de la sensibilisation auprès d'acteurs industriels possibles » (entretien Marseille).*

Pour la recherche publique et l'Université, les interlocuteurs privilégiés du CT-Bio sont les « valorisateurs » des Organismes Publics de Recherche, les directeurs des instituts de recherche, les responsables des départements universitaires et l'ANVAR, constitués en réseau. Pour les structurer, le

[9] Centres Régionaux d'Innovation et de Transfert Technologique

CT-Bio recense les laboratoires et met en place des groupes thématiques sur un domaine particulier des biotechnologies dont l'intérêt peut être envisagé à court terme.

*« Le CT-Bio est un carrefour ».* Pour faciliter l'accès des entreprises innovantes aux connaissances théoriques et pratiques acquises dans les laboratoires de recherche, des clubs de biotechnologie, réunis à Sophia-Antipolis, Marseille, et Avignon, animés par des spécialistes internationaux, font se rencontrer industriels, agronomes, chercheurs et universitaires. Enfin des stages de formation et de sensibilisation sont organisés.

A l'origine du CT-Bio, une première opération envisagée était le transfert des méthodes du génie génétique d'analyse de l'ADN, des laboratoires de biologie moléculaire vers les laboratoires médicaux de recherche appliquée des services hospitaliers. Parmi les interactions entre laboratoires de recherche et services de recherche clinique des hôpitaux, une recherche commune dans le domaine du diagnostic prénatal des maladies génétiques a été engagée par J-F.Matteï, professeur de médecine et chercheur clinicien, B.Jordan (biologiste moléculaire au CIML), et F.Birg (virologiste à l'INSERM). Un groupe thématique de CT-Bio, réuni avec un représentant de SOFINNOVA[10] et le Directeur Régional de l'ANVAR, a alors envisagé la possibilité de créer une entreprise pour valoriser les techniques de la recherche biomoléculaire dans le domaine des tests de diagnostic génétique, mais il n'y a pas eu de candidat créateur.

En 1984, le CT-Bio mène une enquête préliminaire pour recenser les acteurs et instruments de la recherche dans le domaine des biotechnologies et un annuaire des industries concernées. L'inventaire porte sur 750 chercheurs et techniciens dans 51 laboratoires, relevant des disciplines de la microbiologie, la biochimie, la chimie, la biologie cellulaire, la biologie moléculaire et l'immunologie, répartis dans les Universités de Nice et Marseille, et les organismes de recherche, INRA (Avignon-Montfavet, Antibes), CNRS, INSERM, CEA (Cadarache). Le CT-Bio se trouve alors en mesure de définir des orientations.

Au niveau national, les pouvoirs publics prônent au même moment la mobilité des chercheurs vers l'industrie, du moins dans les discours de politique de recherche de l'ère Curien, et ont mis en place des passerelles para-institutionnelles avec les CRITT, nés des contrats de plan entre l'Etat et les Conseils Régionaux, tel le CT-Bio. A Marseille, la plupart des chercheurs restent réservés sur cette évolution de la recherche. *« Il y avait déjà une volonté de certains chercheurs, minoritaires, de se rapprocher du privé ; mais 90% des chercheurs étaient des purs et durs, travaillaient uniquement pour le progrès de la connaissance, et ne souhaitaient pas se mélanger à l'industrie, elle pouvait juste être utilisée » (entretien Marseille)*, tandis que les responsables des quatre universités s'engagent davantage. Ainsi pour M.Mekhbout, doyen de la Faculté des sciences de Luminy, *« la collaboration entre chercheurs et industriels ne peut qu'être à l'Université » (L'Express, mars 1985)* ; il se dit prêt à mettre une trentaine d'hectares du campus à la disposition des industries. En revanche, le projet de création d'un Institut des sciences et techniques du vivant, élaboré par des chercheurs, des

[10] Fonds Commun de Placements à Risques (FCPR) au niveau national pour PME innovantes

universitaires et des industriels de la région, avec l'aval de F.Gros, Conseiller scientifique du Premier Ministre, et qui formerait des ingénieurs en biotechnologies, se heurte à la réticence du Recteur de l'Académie d'Aix-Marseille.

Pour soutenir le rapprochement entre recherche et industrie en régions, et accélérer la mise en œuvre des réflexions issues de l'Association des Assises de la Recherche, le Conseil Supérieur de la Recherche et de la Technologie (CSRT), dont le vice-président est F.Kourilsky, organise en avril 1985 à Marseille un colloque de rencontre entre chercheurs, industriels et universitaires. Au cours de ce colloque, le Ministre H.Curien annoncera la constitution d'un réseau de conseillers technologiques régionaux. Le 28 novembre 1985, le CT-Bio tient à son tour à Marseille un colloque sur le développement des industries liées aux biotechnologies, alors qu'au niveau national, le Programme mobilisateur « Essor des biotechnologies » du Ministère de la recherche est repris au niveau européen dans EUREKA. Le directeur du Programme, Daniel Thomas, est d'ailleurs présent aux côtés de J-R. de Laroche, président de CT-Bio, et de D.Pardo, son directeur, ainsi que M. Dreux de Nettancourt, chef de la Mission Génétique et Biotechnologies à la CCE. Des chercheurs, des chefs d'entreprise, des économistes, participent aux travaux du colloque pour faire le point sur les études des laboratoires liées aux biotechnologies et susceptibles, par l'intermédiaire du CT-Bio, d'être transférées au secteur industriel. La question s'est alors posée de trouver des structures d'accueil qui permettraient d'exploiter les résultats de recherche et d'expérimentations poursuivies par les spécialistes[11]. Pour les biotechnologies, la concentration de laboratoires et de formations d'enseignement sur Luminy, la présence d'un début d'aspect industriel avec la firme privée Immunotech, et la localisation du CRITT CT-Bio, en fait, mise à part la question juridique de territoire universitaire, un site d'implantation d'entreprises innovantes très favorable. L'ensemble du potentiel en Sciences du Vivant ainsi réuni constitue un axe dont il faut renforcer l'image et qui est le projet Luminy Biopole.

- Le projet Luminy Biopole

Le Président de la Chambre Régionale de Commerce et d'Industrie annonce alors l'étude de la construction à Luminy, sur le campus, de bâtiments d'une superficie de 2000m2 pour des PME spécialisées dans des biotechnologies très pointues en symbiose étroite avec les laboratoires. Le projet est repris par la Chambre de Commerce de Marseille, qui prévoit une mise sur le marché des locaux pour la mi-décembre 1986, sous le nom de Centre de Biotechnologie, et le CT-Bio envisage de s'y localiser. Mais d'une part l'Université tarde à fournir les autorisations d'emprise nécessaires, d'autre part la destination des bâtiments semble remise en cause.

Plus largement, un conflit de fond s'ouvre entre les biologistes, en premier lieu F.Kourilsky, qui considèrent que Luminy a tous les éléments pour devenir un biopôle (les sciences du vivant étant la première thématique sur le campus devant la physique, et appelées à des développements

[11] Le technopole de Château Gombert, prévu en 1984 dans le IXème Plan, et projet de la municipalité de Marseille encore en gestation fin 1985, avec création d'une ZAC, sera axé sur l'informatique, la micro-électronique, l'intelligence artificielle.

importants), et les autres disciplines représentées sur le campus, qui soutiennent la pluridisciplinarité, le doyen arguant que l'on ne saurait réduire Luminy à un biopôle. En outre, le doyen est président de l'Association Grand Luminy, officiellement créée en décembre 1985, avec l'appui de l'INSERM, du CNRS, de l'Ecole d'Architecture, mais aussi de la CCIMP[12], avec une vocation d'animation, de promotion, de communication entre les différents établissements des diverses disciplines qui cohabitent à Luminy, donc un rôle fédérateur pour l'image de Luminy, et qui fait adopter en 1986 l'appellation « Parc Scientifique et Technologique de Luminy ».

En 1988, avec la fin du Contrat de Plan, le CT-Bio n'est pas renouvelé, le bilan politique ne prenant pas en compte le fait que l'effet d'induction pour pénétrer des secteurs industriels existants ne peut se mesurer par des retombées à court terme, mais nécessite un processus de 10 ou 15 ans *(entretiens Chargé de valorisation, Marseille).*

- L'impulsion donnée à l'Association Grand Luminy pour déboucher sur des initiatives à caractère économique, et la fondation du premier incubateur.

En 1993, une étude de la SCET sur la « valorisation de l'offre scientifique et technologique sur le site de Luminy » conclue à la nécessité d'avoir une structure, mais de se servir de celle qui est déjà reconnue pour fédérer les établissements, l'Association Grand Luminy, comme moteur de valorisation et effet de levier pour déboucher sur des initiatives à caractère économique *(entretiens).* Avec le problème posé par le manque de débouchés pour les thésards, aussi bien dans le privé que dans le public, l'idée émerge qu'il y a là un vivier pour des créateurs d'entreprises ayant besoin d'être aidés. La structure de valorisation évolue progressivement vers une structure d'incubation, d'aide à la création d'entreprise pour les étudiants de 3ème cycle. En 1994, les collectivités territoriales, la CCIMP, et la DRIRE, donnent leur accord pour soutenir la création d'un incubateur avec installation de locaux et recrutement d'un directeur. Officiellement mis en place en 1995, il engage des actions d'information, de sensibilisation, les réunions d'un Comité d'orientation et d'un Comité de pilotage, et l'accueil des premiers projets. En 1996, ont lieu la première création d'entreprise et l'extension des locaux de l'incubateur. En 1998, il reçoit le label et le premier soutien du MENRT. Il participe au programme européen *« Academic spin off »* avec le CEEI. En 1999, l'incubateur connaît une extension et l'ouverture d'un « espace entreprises ». Un nouveau directeur est nommé et la 12ème entreprise créée. Un tiers provient des SDV. La même année est lancé un Appel à propositions pour incubateurs d'entreprises par le MENRT avec un financement pour trois ans.

- L'émergence du projet génomique

A partir de 1985 environ, la génétique médicale s'est développée au Centre de génétique médicale de La Timone, sous l'impulsion de M. et Mme Matteï. Cette unité, à présent dirigée par Michel Fontès, s'est impliquée dans la génétique médicale appliquée, mais aussi dans la recherche de

[12] Chambre de Commerce et d'Industrie de Marseille-Provence

gènes de maladies, financée en partie par l'AFM, et a donc été amenée à initier des approches génomiques.

Côté campus de Luminy, Bertrand Jordan, après avoir visité les laboratoires qui faisaient de la génomique au niveau international, a tenté en 1992 de développer une approche génomique avec le groupe de biologie moléculaire du CIML, en choisissant un créneau transcriptome[13] dans une optique immunologique. Au début, certaines équipes sensibilisées à la question génomique et à l'utilisation des mesures d'expression des gènes se sont manifestées, mais *« avec beaucoup d'irréalisme sur la difficulté de la mise en œuvre de la technique et sur les résultats » (entretien B.Jordan, Marseille Luminy).* Des collaborations ont été sollicitées, surtout dans l'orbite biomédicale, avec des équipes de génétique médicale et de biomédicaux, sur la cancérologie, mais aussi sur le modèle végétal Arabidopsis Thaliana, à l'Institut Paoli-Calmettes[14].

Ainsi la création en 1993 des IFR (Instituts Fédératifs de Recherche) par Ph.Lazar, Directeur de l'INSERM, qui a recomposé le paysage de la recherche, constitue dans le monde de la biologie de la santé un deuxième temps fort pour la région, après la création d'Immunotech *(entretiens chercheurs Marseille)*. En 1996, des IFR ont été installés sur Marseille, et les concepts de plateaux techniques ont pu être développés, en génomique, animalerie, séquençage, bioinformatique, protéomique…Cette évolution du milieu des années 90' a abouti à ce que l'équipe TAGC[15] du CIML se repositionne dans le cadre de l'IFR 57 Institut de Cancérologie et Immunologie de Marseille (ICIM), avec l'Institut Paoli-Calmettes et l'Unité INSERM 119 (Cancérologie et Thérapeutique expérimentale). Ce rassemblement servira de « noyau dur » pour le premier projet concernant la mise en place d'une génopole.

Du côté des acteurs institutionnels, la programmation sur cinq ans mise en place par JP.Chevènement à partir de 1983 a permis aux acteurs scientifiques « actifs » de faire comprendre aux collectivités territoriales que, pour avoir des retombées économiques et *« sortir la région de son paupérisme » (entretien DR INSERM Marseille)*, elles devaient intervenir dans la structuration de la recherche à l'articulation science/innovation en biotechnologies. Dans un second temps, cette programmation a permis de faire participer financièrement la Région à la mise en place des IFR. Mais dans cette dynamique, le rôle d'initiateur avait été joué par la coalition d'acteurs privés, acteurs scientifiques (INSERM et Université) et institutionnels locaux (Premier Conseil Régional dirigé par M.Pezet) qui a permis la fondation d'Immunotech.

- <u>La Cité de la Biotique</u>

*« Les activités autour de la santé constituent non seulement des enjeux sociaux et médicaux majeurs mais également des enjeux économiques et industriels. La possibilité de rassembler sur un même lieu des activités complémentaires scientifiques, techniques et médicales, de clinique, de*

[13] Les études du transcriptome étudient le niveau d'expression des gènes codants pour les protéïnes dans une cellule.
[14] Centre Régional de Lutte contre le Cancer, situé sur le campus Ste Marguerite
[15] Technologies Avancées pour le Génôme et la Clinique

*recherche, de formation, de développement industriel constitue une opportunité porteuse d'avenir »*[16]. A partir de ce constat, un projet, nommé Cité de la Biotique, a été élaboré en 1992 par l'Assistance Publique des Hôpitaux de Marseille (directeur G.Mehrle), qui possédait un terrain pouvant servir à la construction de capacités d'accueil pour des activités nouvelles, de technologies biomédicales avancées. Ce terrain était géographiquement situé de façon à constituer un campus unique de 3 ha rassemblant les Hôpitaux de La Timone et de la Conception, le siège de l'Assistance Publique, 3 Facultés (médecine, pharmacie, odontologie), et des bâtiments à construire sur 60 000m2 (la Villa Hippocrate) pour accueillir des activités économiques publiques ou privées de technologies biomédicales et du médicament (cf. Euromédecine à Montpellier), afin de poursuivre des objectifs en partenariat sur tous les domaines de la santé : prévention, dépistage, diagnostic, thérapies... Cet ambitieux projet, monté par l'APM et la CCIMP, a reçu le soutien de la Ville de Marseille (en particulier de son maire R.Vigouroux), du Département des Bouches-du-Rhône, de la Région PACA, et un engagement de coopération des acteurs locaux scientifiques et de l'innovation oeuvrant déjà dans les secteurs concernés, cliniciens et biomédicaux, Technopole de Château-Gombert, chercheurs biomoléculaires de Luminy ; des ressources étatiques et européennes étaient également attendues, dont des primes à l'aménagement du territoire de la DATAR, des crédits d'impôt recherche, des aides de l'ANVAR, des contrats CNRS et INSERM, des subsides du Programme EUREKA... En perspective, la création de 1500 à 2000 emplois, et un site réunissant toute la chaîne de la recherche au développement économique. L'opération était pilotée par une Association 1901 comprenant les cinq acteurs institutionnels, et la Société de construction UFI (Union Française Immobilière), Groupe CBC, filiale de la Société Générale des Eaux, qui disposait du terrain pour construire la Villa Hippocrate et la rentabiliser. Les candidats et prospects de cette installation étaient des agences publiques, un centre de formation, des structures marseillaises d'interface laboratoires/entreprises, l'Association Artemis[17] et le Pôle GBM[18], le CPCET[19], la Biobanque[20], un centre de télémédecine, et surtout des entreprises prospectées par l'Association pour venir s'implanter. Il ne s'agissait pas de start ups, mais essentiellement de PME américaines auxquelles les prospecteurs proposaient des coopérations avec des compétences locales d'équipes de recherche et en clinique, mais surtout des incitations financières d'aides à l'installation des collectivités territoriales (aides à l'emploi, aides aux bâtiments et aux investissements (crédit bail..), exonération fiscale, aides à la recherche…). Parmi les sociétés biotechnologiques prospectées, seule Genta (San Diego) s'est engagée, au travers de filiales. Mais le projet immobilier n'a pas vu le jour, la société CBC, opérateur pressenti, s'étant retiré, le changement politique à la Mairie a apporté en concurrence le projet Euroméditerranée, le changement de directeur de l'APHM a désengagé le principal acteur, et l'opération a été abandonnée en 1996 *« pour des raisons légales et de marché, mais il n'avait jamais été réaliste d'imaginer attirer*

[16] Brochure de la Cité de la Biotique à Marseille
[17] Applications Régionales des Techniques Médicales Industrielles et Scientifiques
[18] Pôle Régional de Génie Biomédical
[19] Centre de Pharmacologie Clinique et d'Essais Thérapeutiques, depuis internalisé par l'APHM
[20] Banque de Tissus

*suffisamment d'entreprises pour remplir 60 000 m2 » (Directeur de l'Economie à la CU Marseille Provence).*

Si certains pensaient que la structuration du milieu de la recherche biomédicale était insuffisante pour construire un tissu local alliant recherche et industrie, beaucoup de chercheurs locaux avaient cru à ce projet ambitieux de type *« cluster »*. C'est pourquoi son interruption pour des raisons d'affairisme *«a laissé une cicatrice dans la région, car maintenant il y a une petite crainte à se lancer dans les SDV », « Cette histoire a laissé des traces, elle a dénaturé une génération d'acteurs, et comme il n'y en a pas beaucoup sur la région, çà pose problème » (entretiens chercheurs Marseille).*

### 1.3. Quelques analyses à tirer des projets régionaux passés et des rapports d'études sur le profil scientifique et technique de la région, ses possibilités de collaborations interrégionales, ses technologies-clé, son tissu industriel : *quels atouts ou handicaps territoriaux spécifiques et quelles prévisions pour les biotechnologies en PACA ?*

#### *1.3.1. Les difficultés de la collaboration science-industrie en général dans la région et en particulier dans les biotechnologies*

*« Le retard que nous avons pris culturellement sur les relations avec les entreprises est considérable. On a des difficultés conceptuelles à le combler » (entretien chercheur Marseille).* Les acteurs industriels issus du milieu de la recherche, et qui ont produit de l'essaimage dans les années 80' formaient *« un petit réseau de connivences entre des personnes qui évoluaient dans des secteurs connexes (cosmétique, petite chimie de spécialité, instrumentation scientifique, biotechnologie…). Tous ces gens là se connaissant très bien, ayant eu à affronter des contextes comparables, se sont fortement solidarisés entre eux. Cà leur a donné une certaine force collective » (entretien Chargé de valorisation Marseille).*

En revanche, le CT Bio, structure institutionnelle d'interface entre la recherche et l'industrie, n'étant pas inséré dans un tissu industriel régional préalablement important (en nutrition, santé, industrie agroalimentaire, environnement), n'a pas eu, faute de temps, d'effet d'induction pour révolutionner ces secteurs, ni pour créer une convergence technologique qui est un des éléments de l'innovation. Ce sont en effet des processus qui induisent des effets à 10-15 ans, alors que les acteurs politiques locaux demandent des retombées de court terme et ont du mal à rendre pérennes des projets initiés par leurs prédécesseurs. Là où l'innovation est la plus forte, elle se produit dans des domaines qui émergent de relations historiques établies depuis trente ans entre laboratoires et industrie.

Côté scientifique, Marseille était dans un mouvement des Sciences du Vivant entamé en 1981, où les acteurs de Luminy ont été dominants. Un effort a été fait sur le projet génomique à partir de 1992 pour intéresser des industriels à développer des éléments en commun, mais les amorces de collaboration (avec Pharmacia, BioImages, Bertin) ne se sont pas concrétisées. Pour mettre fin au séquençage manuel, des tentatives ont été faites en 1995 pour localiser une entreprise de séquençage à façon sur Luminy, en contactant Génome Express, qui était à l'époque une petite structure, implantée à Grenoble, mais Génome Express n'a pas implanté d'antenne sur Luminy mais a récupéré la clientèle de Luminy en sous-traitance à Grenoble. En 1997-98, Amersham souhaitait nouer un partenariat avec le TAGC, en raison de son expertise scientifique, pour tester la technique cDNA sur lames de verre, en échange du don de l'équipement. Pour des raisons de rachat et de fusion des groupes industriels (rachat de Molecular Dynamics, fusion avec Pharmacia, puis General Electric et Motorola), les interlocuteurs industriels ont constamment changé et le partenariat n'a pu être conclu. La tentative d'implantation de la technologie lames de verre, qui aurait alors été novatrice, a donc été un échec ; a posteriori, B.Jordan pense qu'il aurait été préférable de débourser le coût de cet équipement (2 à 3 MF) pour faire cette avancée technologique. Pour innover en instrumentation, des approches ont également été menées auprès de l'IIRIAM (Institut International de Robotique et d'Intelligence Artificielle de Marseille) à Château Gombert, sans déboucher. A l'époque, l'idée de Bertrand Jordan était que l'on pouvait faire de la recherche compétitive avec une structure de petite taille, d'excellent niveau et bien financée, et une proximité géographique pour la recherche transdisciplinaire. Mais le développement du programme a montré ses limites, parce que les demandes d'équipement nécessaire paraissaient exorbitantes (2 MF), et n'ont pu être possibles que grâce à des contrats du GREG et de l'AFM. *« Les limites sont provoquées par le fait que l'on n'a pas pris les dimensions qui auraient été nécessaires pour mener à bien le travail. Il n'y avait pas de dimensions suffisantes aux niveaux taille de l'équipe, équipements, financements, pour un institut d'immunologie fondamentale. Ceci est une espèce de justification des génopoles » (entretien B.Jordan, Marseille Génopole).*

### *1.3.2. Une discontinuité cyclique des interventions des collectivités territoriales sans vision politique globale de long terme en matière d'innovation, qui laisse donc place à des stratégies différenciées et aux conflits institutionnels et relationnels*

Luminy a été créé par la volonté du Ministère de la Recherche, avec l'appui des EPST et l'accord de la municipalité, les investissements étaient de niveau étatique. Le développement s'est fait par l'enseignement supérieur et la recherche clinique ; donc les collectivités territoriales, avant les contrats de plan, n'étaient pas impliquées, et n'ont pas mis de moyens lourds pour créer une pépinière. Seule la Ville (Marseille Aménagement) a participé à partir de 1992 à la construction d'immeubles d'entreprises (1ère tranche). En revanche, le technopole de Château Gombert est le fruit d'une volonté

municipale. Le site de l'Arbois a été créé par celle du Conseil Général. Il y a donc eu des investissements lourds, qui n'ont pas concerné Luminy pour structurer un développement économique sur le site dans la région.

*« Après les lois de décentralisation, le Conseil Régional est monté en puissance, un réseau de conseillers technologiques a été mis en place, les collectivités territoriales ont assez bien articulé les conseils scientifiques de la Région, du Conseil Général, et de la Ville » (entretien DR INSERM Marseille)*, bien que de façon un peu « brouillonne » vues les diversités politiques. La Région s'est dotée d'un Conseil supérieur régional de la recherche et de la valorisation (CSRRV, cf. encadré infra) -devenu collectif Andromède- et les Collectivités ont financé l'installation d'IFR sur Marseille, bien qu'il y ait eu un déficit des apports de l'Etat. Mais les structures ou organismes de valorisation des collectivités se superposent et sont redondantes, pour des questions de rivalités politiques ou institutionnelles. Elles devraient être coordonnées par un fédérateur, incitateur plutôt que décideur, mais elles sont dépendantes d'orientations, de messages que l'on fait passer, mais qui ne sont pas mis en cohérence pour créer une stratégie intégratrice.

Rapport « Evaluation et propositions relatives au **Conseil Supérieur Régional de la Recherche et de la Valorisation** de la **Région PACA** », J. Boulesteix, dec. **1998**.

Destiné au Vice-Président de la Région PACA Délégué à l'Université, ce rapport évalue le positionnement de la région dans le cadre national, quant aux formations supérieures, l'innovation technologique et la recherche. Le budget annuel moyen de la Région en ce qui concerne la Recherche, l'innovation technologique, et l'enseignement supérieur est important (près de 200 MF, environ 4,5% du budget), finance essentiellement de l'équipement ou des bourses, intervient dans de nouvelles opérations ou pour des contrats incitatifs, mais il est en fléchissement par rapport à l'effort national. Si en volume de R/D, PACA est la 3éme région française, elle ne l'est plus relativement à son poids démographique, ou économique (20ème région sur 22). Le poids national du nombre total de chercheurs diminue depuis 1985. Le nombre d'étudiants, le financement du plan U2000 (1991-1995), le financement du « transfert de technologie » dans les contrats de plan Etat-Région, sont inférieurs, par habitant, à la moyenne nationale. Le taux d'innovation des PME (moins de 500 salariés) reste inférieur également. Le déficit de grands équipements scientifiques, à large effet local induit, persiste. Le nombre d'étudiants ingénieurs accuse un notable retard par rapport au potentiel scientifique, et la relative faiblesse du secteur des sciences est un handicap. Les financements européens sont faibles. Tous ces indicateurs convergent pour démontrer un tassement régional, qui nécessite des réflexions prospectives plus importantes, une harmonisation des différentes institutions locales, une mobilisation cohérente de l'ensemble des acteurs régionaux de la recherche et de l'innovation, notamment en remplaçant dans le Conseil des représentants « institutionnels » du monde économique (CCI..) qui ont été jusqu'alors faiblement concernés et peu présents, par des acteurs directs du monde économique (entreprises).

Le rapport note que la Commission Sciences du Vivant et de la Santé a bien fonctionné. Il suggère de s'appuyer sur le « trépied » moteur des aires scientifiques et technologiques, sur le modèle anglo-saxon, constitué par l'Enseignement Supérieur, la recherche publique et privée, et les entreprises innovantes, et de développer leurs interfaces.

En outre se produit une montée en puissance des universités qui souhaiteraient prendre un positionnement régional dominant, et qui développent leur mission de valorisation, parfois en l'externalisant dans une structure privée ; ce qui réduit la marge de manœuvre des EPST, pourtant attributaires de la quasi-totalité des chercheurs et des moyens, mais qui gèrent en interne leur mission de valorisation, sans le personnel, le savoir-faire et la souplesse pour les mener à bien. Ces conflits de pouvoir entre institutions académiques se retrouvent à tous les niveaux *« Il existe un refus*

*fondamental de l'UFR de médecine de reconnaître toute dépendance vis-à-vis de la Faculté des Sciences. Cà se traduit par une guérilla systématique. » « Pour l'interdisciplinaire, la structure des Conseils scientifiques universitaires est une structure qui lamine les disciplines émergentes, car ce sont des rapports de force. Les stratégies d'universités ne tiennent pas compte de çà. .. Pour faire émerger de grands projets structurants, c'est un handicap car les universités ne sont pas motrices » (entretiens Marseille Génopole).*

Pour caractériser la construction territoriale concernant la relation science/innovation sur la période considérée, on peut dire que, sur Marseille, il existe bien un processus lent d'industrialisation depuis 1981. Mais il se déroule dans un contexte de faible culture entrepreneuriale des chercheurs, d'absence d'élargissement à la région, de jeux non coopératifs des acteurs institutionnels locaux et de leurs structures de valorisation, et de carence de pouvoir des services déconcentrés de l'Etat (DRRT, DRIRE, et même des Délégations régionales des EPST gérées souvent par des directeurs à profil administratif sans visibilité scientifique, donc à faible légitimité)[21]. Ces derniers n'ont qu'une fonction *top down* et ne parviennent pas à faire remonter des informations locales vers le niveau central.

Ces éléments historiques laissent à penser à certains observateurs que l'encastrement institutionnel local est difficile, d'autant que les procédures de la loi sur l'innovation n'encouragent pas les chercheurs à quitter un statut de fonctionnariat pour une entreprise. Le phénomène de création d'entreprises a donc davantage de chance de passer par des *spill overs*, des cadres issus du secteur industriel privé qui s'associent à un scientifique pour monter un « projet intéressant », ou bien des thésards ou des post-docs prêts à prendre des risques. De fait, les premières créations d'entreprises de biotechnologies sont dues à un tissu de croisements de compétences d'un petit nombre d'individus, chercheurs et entrepreneurs, appuyés par les « pères fondateurs » de la modernisation scientifico-technique de la région (Kourilsky, Delaage..), dans des démarches de « bricolage ». Ce sont ces « acteurs passeurs » ou sécants qui suscitent un maillage par lequel les connaissances et les compétences se croisent pour créer des entreprises.

On peut rapprocher ces quelques propositions d'analyse historique territoriale des résultats de rapports d'études sur le profil scientifique et technique, et industriel de la région.

En mai **2001**, le site web de la **DRIRE** introduit un tableau des **Biotechnologies en PACA** par ce bilan peu complaisant :
« Il semblerait que le boom dans le secteur des biotechnologies n'ait pas encore touché la région PACA. D'après les données recueillies par le Ministère de la Recherche, la région, en terme d'implantation industrielle dans ce secteur ne se plaçait, au début de l'année 1999, qu'au 12ème rang des régions françaises ».
La note dénombre 43 laboratoires de recherche (35 dans les BdR, 7 dans les Alpes-Maritimes, 1 dans le Vaucluse), employant 1500 personnes, et dont 25 laboratoires ont des collaborations avec des entreprises, mais peu d'entreprises régionales. Les jeunes doctorants issus de ces laboratoires trouvent très peu de débouchés dans les entreprises régionales. Cependant, dans le ratio « emplois en entreprises/personnels de laboratoires », les Alpes-Maritimes ont un rendement très supérieur (5,76 contre 0,35). Bien qu'il n'y ait pas de code NAF spécifique, 27 entreprises de biotechnologies ont été répertoriées en PACA, avec les caractéristiques suivantes :
. L'activité principale est liée à la santé
. Trois entreprises seulement ont des activités relatives à l'agriculture et à l'environnement

[21] Entretiens Marseille Génopole

. Un tiers d'entre elles ont été créées depuis moins de 5 ans et 2 sont cotées en bourse
. Ce secteur représente 1300 emplois dans des structures de petite taille (plus de la moitié ont moins de 10 employés).
. Le chiffre d'affaires s'élève à 320 millions d'euros pour 1999, mais 95% de ce CA est réalisé par 5 entreprises (91% de l'emploi)
. La répartition géographique est homogène entre les BdR et les Alpes Maritimes, avec une forte présence de laboratoires de recherche en biologie dans ces deux départements.

Les **Technologies clés en Région Provence-Alpes-Côte d'Azur** , rapport d'étude pour la Direction Régionale de l'Industrie, de la Recherche et de l'Environnement **(DRIRE)**, DATEM, **2002**.

Fondée sur une intervention qui s'est déroulée d'octobre 2001 à juin 2002, à l'initiative de la DRIRE PACA, cette étude cherchait à identifier, par rapport à la liste des Technologies Clés 2005 retenue par le Secrétariat d'Etat à l'Industrie, les technologies les plus importantes en PACA et les actions à mener pour les développer.

Elle est postérieure à la création de Marseille Génopole, mais pointe des problèmes récurrents sur les relations science/industrie dans la région. Le premier constat concerne la localisation des « technologies du vivant-santé-agroalimentaire », et montre qu'elles sont développées avec la même « intensité » sur la zone d'Aix-Marseille que sur celle de Nice-Sophia Antipolis.

Par rapport aux technologies clés, les entreprises sont classées selon quatre catégories : développeur acteur, développeur connexe, intégrateur (actif ou passif), utilisateur (actif ou passif). Seuls les développeurs acteurs, les développeurs connexes et les intégrateurs actifs sont considérés comme des entreprises apportant une réelle valeur ajoutée à la technologie ; les atouts évalués sont les synergies entreprises/entreprises en PACA, les synergies entreprises/laboratoires, le degré de développement de la technologie (en émergence, en croissance, ou mature), la position de la région PACA par rapport à d'autres régions ; les attraits évalués sont la maturité du marché, les volumes potentiels de marché, l'image d'enjeu national, la création d'emplois.

En conséquence, par rapport à ces critères, les technologies du vivant-santé-agroalimentaire ne sont pas agréées comme technologie clé en PACA en 2002.

Cependant, parmi les organismes et les institutions d'intermédiation, les animateurs de Marseille Génopole ont insisté sur la volonté de créer un tryptique Recherche/Enseignement/Valorisation-Création d'entreprises, à partir des développements de la science autour de la bioinformatique, la génétique, la protéomique, la microbiologie, la génomique du cancer, le séquençage en microbiologie, l'exploration fonctionnelle (technologies clés 77 à 85 ; 92) ; en création d'entreprises, sont déjà citées Gentec, Innate Pharma, Trophos, Ipsogen, BET, Phylogenomix (devenue Phylogenix). Mais dans un premier temps, cette volonté locale n'a pas de dynamique « par relais » d'une structure ad hoc, puisque les initiatives de start ups sur le pôle de Luminy s'orienteraient vers la recherche amont sur contrats nationaux, dans l'environnement immédiat de la génopole, et non vers des applications tirées par les marchés.

Etudiant les relations entre acteurs scientifiques, institutionnels et économiques régionaux, les analystes constatent que les relations laboratoires /entreprises s'effectuent en priorité avec des établissements de grands groupes en région, ou des organismes publics, rarement avec des PME, et que les laboratoires font très peu appel aux cellules de valorisation des OPR et des Universités, si ce n'est pour une aide à monter des projets pour les programmes européens.

En revanche, les pôles thématiques régionaux, sur initiative locale (CARMA, CREMSI, POPSUD…) sont considérés comme de réelles cellules de transfert de connaissances vers les PMI. Une telle structure en SDV/biotechnologies pourrait donc peut-être jouer ce rôle, puisque l'ensemble recherche/formation apparaît d'un potentiel suffisant, mais manque la présence de groupes industriels. En effet les structures d'intermédiation et de soutien généralistes, à l'entrée dans les milieux de la recherche ou les plateformes technologiques, manquent de visibilité auprès des entreprises technologiques régionales, et en outre les limites géographiques régionales n'ont pas de sens lorsqu'il s'agit pour une entreprise de rechercher une capacité d'association en R/D, l'effet territorial ne joue pas.

C'est sur cette base « complexe » potentielle, mais à l'histoire lourde que, en Janvier 1999, le Conseil Régional mandate Daniel Pardo, Conseiller pour la science et la technologie auprès du Président, pour confier à Bertrand Jordan, Directeur de Recherche au CIML INSERM/CNRS, une mission d'étude relative au « développement de collaborations, voire d'association, dans le domaine de la génomique, entre les laboratoires de recherche de la région PACA et la génopole d'Evry ».

### 1.4. La mission confiée par le Conseil Régional à Bertrand Jordan d'étudier une collaboration dans le domaine de la génomique entre les laboratoires de recherche de la région PACA et la Génopole d'Evry : une pré-mouture du projet génopole de Marseille.

#### *1.4.1. Une première approche d'un « schéma de Génopole-bis à Marseille »*

Les annonces ministérielles de création de génopoles bis en régions circulaient déjà depuis fin 1998, mais sous forme de désignation par le Ministère de « pôles d'excellence » (dont Marseille ne faisait pas partie), et non pas d'appel d'offres. Ces pôles devaient être conçus sur le modèle de l'expérience d'Evry, i.e. des sites avec une proximité géographique de laboratoires, de structures de formations, et de dispositifs de valorisation industrielle, et non pas des génopoles régionales sur des sites éclatés. Marseille étant l'un des premiers sites de biologie en France, il s'agissait pour les acteurs locaux de la positionner comme génopole crédible dans cette optique ; cela supposait donc de restreindre le schéma de la demande du Conseil Régional en recentrant le projet géographiquement et scientifiquement.

Cette demande a donné lieu à une première « approche d'un schéma de Génopole-bis à Marseille », en février 1999, après consultation d'un certain nombre d'acteurs du domaine à Marseille, susceptibles d'aider à faire émerger un projet.

Le centrage scientifique de celui-ci est résolument génomique et post-génomique, et construit autour d'un noyau de trois problèmatiques : 1- la bioinformatique et le séquençage des génomes bactériens (projet Centre National de Séquençage à Evry), dans l'Institut de Génomique, Biologie Structurale et Microbiologie (IGBSM, JM.Claverie et C.Cambillau), appelé à s'installer sur Luminy. 2- un volet Transcriptome (mesure des niveaux d'expression des gènes et utilisation de ces résultats) s'appuyant sur l'équipe TAGC (Technologies Avancées pour le Génome et la Clinique) de Luminy mais « dans une optique plus industrielle et avec une vocation de prestations de service » donc dans une structure à créer au niveau des équipements et du personnel. 3- à partir de ce noyau, peuvent se développer des projets incluant la mesure d'expression et concernant la bactériologie (D.Raoult, Faculté de Médecine), éventuellement la drosophile (B.Jacq, LGPD) et des projets de « gene discovery » concernant le domaine du cancer (D.Birnbaum, C.Mawas, IPC). Un goulot d'étranglement significatif apparaît au niveau de la caractérisation fonctionnelle des produits des gènes sélectionnés. Le projet prend un pari sur l'emploi d'approches portant sur la structure 3D des protéines.

Au-delà de ce noyau, des efforts doivent être faits pour déboucher sur des modèles animaux, soit souris (CIML, B.Malissen), soit drosophile (Semeriva, transgénèse drosophile), soit nématode (J. Ewbank, CIML).

Sur le plan industriel, seraient impliqués Rhône-Poulenc-Rohrer via l'UMR Claverie, et Hoechst-Marion-Roussel via les contrats de coopération de C.Cambillau et B.Malissen. A côté de ces grands groupes, une connexion serait faite avec l'entreprise Trophos, récemment créée (Kraus, Henderson, Delaage, Béret) en s'appuyant sur une plateforme (IMVT Innovation Moléculaire à Visée Thérapeutique, associant biologistes et chimistes, à l'IBDM) de transfert technologique dans le domaine du médicament, et avec certains projets de *start ups* déjà en gestation sur Luminy.

La proximité géographique, l'unité de lieu, le Parc Scientifique et Technologique de Luminy, que devraient rejoindre les équipes extérieures de Claverie et Cambillau (installées sur le campus CNRS), apparaissent comme un atout incontournable. Des investissements sont à envisager, pour installer l'IGBSM à Luminy, pour la création d'une entreprise à moyens industriels appuyée sur TAGC, pour une extension des possibilités de transgénèse.

Dans son Rapport de mission d'Avril 1999, B. Jordan prend en compte et s'appuie sur la décision politique nationale de créer des « génopoles » en régions, en exportant le « modèle » d'Evry (regroupement sur un même site d'une université, de laboratoires et d'entreprises innovantes, tissu industriel et structures d' « incubation » favorisant la création de nouvelles firmes). Il y souligne les conceptions très centralisatrices prévalant chez le Premier Ministre et au Ministère de la Recherche, mais les visions plus décentralisées de Pierre Tambourin, Directeur général de Genopole Evry, chargé de coordonner les futures génopoles retenues dans les Appels d'Offres, et qui n'ignore pas qu'une réplication d'Evry ne peut se greffer sur des situations locales très disparates.

De fait, P.Tambourin préconise un volet industriel crédible et une unité de lieu comme critères primordiaux, et donne un accueil favorable à l'ébauche de projet sur Marseille. Le site dispose de plusieurs atouts : un regroupement d'équipes sur un site unique, qui donne un élément de cohérence important, le soutien des différentes collectivités territoriales dès le départ, en premier lieu le Conseil Régional, la présence au niveau des Directions du Ministère et des EPST d'acteurs marseillais, de bonnes relations avec ces directions et celles des Associations présentes dans le champ biomédical. Néanmoins, Marseille est évincée de l'inventaire des points d'implantation possibles.

### *1.4.2. Les réquisits du Réseau National des Génopoles*

Pour répondre aux objectifs du Programme Génomique, un premier appel d'offres « génopoles » lancé en juin 1999 par la Direction de la Technologie avait pour but de faire émerger des projets régionaux pour des « instituts sans murs » en génomique. Le projet régional devait répondre à plusieurs critères pour être éligible :

- à partir d'une communauté ayant une ***masse critique en génomique***, proposer un ou des projets de ***biologie à grande échelle*** demandant la mise en place de ***plateformes technologiques***,

- la mise en place ou le développement d'un ***pôle de bioinformatique*** capable de gérer et structurer les données produites par les plateformes technologiques mais aussi ayant pour objectif de diffuser dans la communauté régionale les outils existants ou à créer de la bioinformatique,

- la mise en place ***de cursus universitaires*** en génomique et post-génomique,

- la mise en place de ***structures et d'actions de transfert technologique*** en synergie avec les incubateurs qui étaient en train de se créer.

Il était entendu qu'il ne pouvait y avoir qu'une génopole par région et que les collectivités locales devaient être parties prenantes du projet. Le projet devait être présenté par un chef de projet et il devait être indiqué le centre de gestion des crédits (de préférence, un seul centre afin de suivre les financements de la génopole).

Cette politique nationale était donc à la fois incitative, mais programmatique et d'intention globale, donnant une impulsion vers une « cohérence » des acteurs scientifiques et techniques au niveau local (implication conjointe des universités scientifiques et de médecine, rapprochement des mathématiciens, physiciens, informaticiens avec les biologistes et création d'interfaces) avec un projet global pour quatre ans, anticipant sur la réforme L/M/D pour inciter les régions à proposer une offre pédagogique cohérente, dans les domaines génomiques et post-génomiques, en liaison avec le CPER et les plans quadriennaux universitaires. Elle cherchait à impliquer les acteurs territoriaux, collectivités locales et institutions étatiques au niveau régional (ANVAR, DRIRE, DRRT), dans le soutien et la mise en œuvre de nouvelles modalités de transfert technologique susceptibles de favoriser l'innovation et la création de jeunes entreprises en prenant appui sur de nouvelles structures d'intermédiation (incubateurs, réseaux thématiques, structures de financement..). Les génopoles étaient ainsi conçues au niveau des pouvoirs publics comme des outils d'aménagement du territoire, en termes de concentration d'équipements lourds et semi-lourds (concept de plateaux techniques) ; ils devaient permettre une coordination des équipes pouvant déboucher sur des projets communs, des participations à des programmes scientifiques de grande envergure, et des réponses au 6ème PCRDT pour contribuer en tant que nœuds à la création de l'Espace Européen de Recherche.

En effet l'évolution historique des sciences du vivant vers de nouvelles logiques instrumentales, les plateformes technologiques, concentration d'équipements et de technologies permettant de lever les verrous technologiques pour explorer le vivant de façon plus efficace, nécessitait des investissements lourds pour passer des instruments de laboratoires à des plateformes spécialisées permettant une recherche compétitive, soit dans le secteur privé en favorisant la création de *start ups*, soit dans la recherche publique par une intervention financière majeure des pouvoirs publics en matière de politique de recherche dans les SDV, les deux modes d'incitation étant deux volets des engagements des politiques S§T et d'innovation nationales.

Sans anticiper sur des développements ultérieurs, on peut déjà noter que les conséquences indirectes de cette politique dans les SDV et biotechnologies étaient sans doute prévisibles : une possible concurrence et substituabilité entre les plateformes privées et publiques ; une transformation

sous l'impact de cette nouvelle instrumentation des conditions de production scientifique (avec des risques de dépendance de financements et de perte d'autonomie stratégique…) et de ses modes organisationnels (division du travail accrue, hiérarchisation, technicisation..).

Le Réseau National des Génopoles, mis en place à la suite de l'Appel à Propositions de mai 1999 par le Conseil scientifique du Programme Génomique, en était un pan rattaché ombiliquement à Genopole Evry, pôle de référence, il s'agissait de prolonger ce concept en régions (en créant aussi deux autres Centres Nationaux de Ressources hors Evry), de favoriser le développement de plateformes technologiques créant des agglomérations d'équipes, des actions fédératrices, et des actions de transfert. Pour Pierre Tambourin, Directeur Général de Genopole Evry et coordonnateur du Réseau des génopoles, la mission prioritaire de celles-ci était le transfert et la valorisation, pour créer de jeunes entreprises innovantes à partir des résultats de recherche; pour les acteurs scientifiques candidats aux génopoles, celles-ci étaient dans certains cas plutôt vues comme des moyens d'acquérir des équipements de haut niveau pour leurs laboratoires, indépendamment d'une approche purement génomique, et des instruments de production et diffusion de connaissances en sciences du vivant selon leurs propres enjeux scientifiques.

### *1.4.3. La réponse de Marseille à l'Appel d'offres « génopoles » de juin 1999*

Le choix marseillais, après une gestation longue et compliquée fondée sur des discussions du porteur de projet avec, séparément, toutes les équipes scientifiques éventuellement concernées, était de construire un projet relativement restreint. Il s'agissait de privilégier la qualité scientifique et la cohérence, plutôt que de tenter de fédérer une communauté large dont le niveau réel d'implication dans la génomique était inégal, alors que l'approche génomique et la qualité scientifique internationalement reconnue des équipes de Luminy et de son environnement immédiat répondaient au message national d' « éviter la dispersion, de centrer sur une cohérence thématique ».

Pour répondre au premier Appel d'offres de génopoles, une inflexion est cependant prise pour :

- tenter d'élargir le projet en désamorçant les oppositions dans une partie de la communauté informatique de Marseille,
- répondre à la revendication de la Faculté de médecine et des laboratoires de l'Hôpital de La Timone (M.Fontès, D.Raoult) d'entrer dans le projet génopole, alors que leur optique génomique n'était pas encore affirmée,
- conforter considérablement le volet industriel avec des perspectives de filialisation de grands groupes comme Hoechst Marion Roussel, un embryon de « business plan » pour créer une entreprise qui serait leader du thème Transcriptome, une mise en avant des structures d'accueil et

d'assistance de l'Association Grand Luminy (incubateur, locaux) et leur perspective de développement (pépinière d'entreprises),

- préciser le projet de centre de séquençage en complémentarité avec le Génoscope d'Evry,

- entamer des actions de communication sur une génopole à Marseille, et pour ce faire, bénéficier d'un soutien logistique (Attachée de direction prise en charge pendant trois mois par Méditerranée Technologies), de l'implication des services ad hoc et d'un budget de promotion de la part du Conseil Régional qui apparaît alors comme un initiateur de la structure. La tenue d'un colloque début mai 1999 INSERM/SNIP sur « Génomes et Innovation pharmacologique » est une opportunité pour donner de la visibilité au projet.

Finalement, après plusieurs moutures, un projet cohérent et crédible a pu émerger assez rapidement, malgré les réticences des visions ministérielles, pour être soumis à l'Appel d'Offres en juillet 1999, sous le titre *« **Marseille Génopole** : un Consortium pour accélérer l'application de l'analyse du Génome à grande échelle et des approches génomiques fonctionnelles aux domaines de l'Immunologie, de la Biologie du Développement et de la Pathologie Humaine, fondé sur un noyau dur (Parc Scientifique et Technologique de Luminy) et sur une liaison forte avec les centres d'excellence locaux dans les domaines considérés ».*

## II - LA LABELLISATION MINISTERIELLE DE LA GENOPOLE EN PACA, LES FONDEMENTS ET MISE EN PLACE DE SA STRUCTURE

Dans cette partie, nous examinerons selon quelles modalités et quel contenu la génopole de Marseille a été mise en place, sur la période 1999-2002, en l'inscrivant à la fois dans les nouveaux dispositifs institutionnels nationaux d'une part, dans la politique suivie sur cette période dans la coordination du Réseau des génopoles d'autre part ; et enfin dans son cadre territorial spécifique par rapport aux autres génopoles.

Nous reviendrons dans un premier temps sur les changements institutionnels au niveau étatique pour promouvoir le transfert des résultats de la recherche vers des innovations dans le monde socio-économique (bien que n'étant pas spécifiquement dédiés aux Sciences de la Vie, les nouveaux instruments d'action publique ont été largement utilisés dans ce domaine pour créer une dynamique en faveur des biotechnologies, même si l'on peut se demander si les mécanismes institués ont bien permis de prendre en compte les caractéristiques des biotechnologies) ; puis nous analyserons plus particulièrement la politique ministérielle et celle des Organismes de Recherche concernant une restructuration des conditions de la recherche en sciences du vivant.

Dans un second temps, nous suivrons l'élargissement du projet de génopole de Marseille pour répondre aux réquisits du Comité de l'Appel d'offres, et ses montages institutionnels, en mettant en parallèle ceux retenus par d'autres génopoles.

Dans un troisième temps, nous analyserons comment, face au schéma incitatif de l'action publique nationale, les acteurs scientifiques locaux mettent en place les différentes missions de la génopole, avec le soutien des collectivités territoriales, et les facteurs territoriaux spécifiques qui marquent son processus de constitution.

Enfin nous présenterons les procédures d'évaluation des génopoles commanditées par la direction du Programme pour informer les politiques sur la viabilité et l'avancée de chaque génopole selon les missions dévolues ; l'impact de ces évaluations sur la politique en génomique, et la façon dont les différents acteurs s'en saisissent pour étayer leur positionnement seront traités dans la troisième partie.

### 2.1. Des changements dans l'environnement institutionnel pour promouvoir l'innovation à partir des résultats de la recherche : la loi sur la recherche et l'innovation et les dispositifs d'accompagnement.

*« Comparée à celle d'autres pays, les performances de la France en matière d'innovation ne sont que moyennes. L'économie et la société françaises ne tirent donc pas entièrement parti d'un investissement public dans la recherche qui lui est relativement élevé. La R/D des entreprises manque dans l'ensemble de dynamisme et divers indicateurs témoignent du déclin relatif de la position technologique de la France au cours de la dernière décennie, du fait de la faiblesse des incitations et des capacités à innover de nombreuses entreprises, en particulier des PME… La politique française poursuivie pendant longtemps a abouti à une forte concentration des efforts de recherche et d'innovation au sein de grands organismes publics de recherche et de grappes industrielles organisées autour de grandes entreprises dépendantes du financement de l'Etat et des marchés publics, restreignant ainsi le champ ouvert à des initiatives du secteur privé en réponse aux signaux du marché et à l'évolution des demandes de la société…La fin des années 90' a marqué un changement de cap stratégique vers le renforcement des capacités d'innovation dans l'ensemble de l'économie au moyen de réformes de la réglementation et de nouvelles formes d'incitations fréquemment inscrites dans le cadre de partenariats public-privé »*[22].

La **loi sur la recherche et l'innovation de Juillet 1999** a pour objectif explicite de rapprocher la recherche publique et les entreprises pour " accroître la capacité d'innovation et la création de richesses ". Elle prévoit plusieurs volets incitatifs :

- La ***levée des restrictions statutaires à la mobilité*** des chercheurs, pour créer une entreprise à partir de leurs travaux sans quitter définitivement la recherche publique, ou apporter leur expertise ou leur participation au capital d'une entreprise tout en restant dans leur fonction (ce nouveau régime a été investi pour moitié par des chercheurs en SDV, sur la période 2000-2002).

- La ***création de structures favorisant l'éclosion de petites entreprises innovantes***, notamment à partir des résultats issus d'établissements de recherche publique ou d'universités : Appels d'offres pour des **incubateurs** offrant parfois un lieu d'implantation, mais surtout un support technique et de conseil juridique et financier avec un financement sur convention avec le Ministère d'une durée de quatre ans (26,5 M€, avec le concours du Fonds Social Européen, pour 31 projets sélectionnés en 1999 et 2000, dont 2 bioincubateurs, l'un Paris-Biotech en Ile de France, l'autre Eurasanté dans le Nord-Pas-de-Calais), pour accompagner les porteurs de 900 projets de création d'entreprise (objectif assigné), soit une subvention moyenne de 30 K€ par projet incubé, représentant la moitié des dépenses d'incubation (en août 2002, les projets incubés en SDV représentaient 36% du total des projets, contre 30% pour les TIC) ; **fonds nationaux de capital-amorçage,** de droit privé, fédérant des investisseurs privés et éventuellement des OPR et des Universités, pour faciliter le premier stade de la création d'entreprise (participation au premier tour de table financier), les financements étatiques donnant lieu à des appels à projets (dotation prévue par le MEFI de 22,87 M€ dans l'AP 1999, le tiers pour BioAm[23], le fonds national d'investissement en biotechnologies, qui devait atteindre 44 M€ de

[22] OCDE « Les partenariats public-privé pour la recherche et l'innovation : une évaluation de l'expérience française », 2004

[23] Les partenaires du Fonds BioAm sont CDC PME, AXA Private Equity, la Caisse d'Epargne Rhône-Alpes Lyon, le CNRS, l'INRA, l'INSERM, l'Institut Pasteur, Natexis, APICIL, Banque de Vizille, Creago/Agropius, le Crédit Lyonnais, le Fonds Européen d'Investissement, Médéric, Sofinov, Ventech.

souscriptions avec des partenaires privés fin 2002), ainsi que des **fonds régionaux** avec des avances remboursables de l'Etat (7,3 M€ ; le capital des fonds nationaux sera souscrit à 77%, soit 71 M€, celui des fonds régionaux à 20,4%, soit 8,9 M€. De même, en synergie avec les incubateurs, un **concours annuel d'aide à la création de jeunes entreprises technologiques innovantes** liées à la recherche publique a été mis en place (15 M€ en 1999 pour 244 projets sélectionnés (165 « en émergence » et 79 en « création-développement ») dont un quart en biotechs ; 30 M€ en 2000, pour 296 projets sélectionnés dont 20% en biotechs ; en août 2002, l'ensemble de ces projets avait donné lieu à la création effective de 277 entreprises, dont 35% en SDV-Biotechnologies).

Dans ces dispositifs, l'Etat définit les règles et les formes puisqu'il labellise les incubateurs qui fédèrent les acteurs d'un territoire, en plaçant leur responsabilité sous la coupe des Etablissements d'enseignement supérieur et de recherche. Mais le concours fait également émerger des projets qui, bien que non lauréats, peuvent se transformer en créations effectives sous l'effet conjugué des dispositifs d'aide et d'accompagnement.

- L'instauration d'un ***cadre fiscal*** favorable aux bons de souscription de parts de créateur d'entreprise (FSPCE, intéressement des salariés) et aux fonds communs de placement dans l'innovation (FCPI). En revanche le régime fiscal des *stock-options* reste largement dissuasif.

- L'ouverture aux petites entreprises innovantes d'un cadre juridique plus adapté, la société par actions simplifiée (SAS) qui facilite l'appel à des investisseurs et des capitaux-risqueurs.

Du côté du ***système financier***, une évolution positive s'était dessinée avec la création du Nouveau Marché et de l'EASDAQ, permettant aux sociétés de haute technologie d'être cotées en Bourse. La mise en place par l'Etat d'un Fonds public pour le capital-risque (FPCR) de 140 M€ avec l'apport de la Banque Européenne d'Investissement, permettant par effet de levier de lever plusieurs fois ce montant auprès d'investisseurs institutionnels, de banques ou de collectivités locales, a accentué cette tendance. Ce fonds géré par la Caisse des Dépôts et Consignations aide en effet à la constitution de Fonds Communs de Placements à Risques (FCPR) qui associent argent public et privé et permettent de multiplier les structures de capital-risque finançant des entreprises innovantes.

Plusieurs mesures nouvelles de soutien ministériel cherchent à accentuer le ***partenariat entre la recherche publique et le secteur socioéconomique*** **:**

Les appels à propositions des Actions Concertées Incitatives (ACI) favorisent les associations entre partenaires nationaux (OPR, Associations, Ministères..) pour l'accompagnement de thématiques ou technologies émergentes, et pour des actions de transferts de technologies principalement vers les PME. Cependant la méthode du recours à des ACI par le Ministère pour promouvoir sa politique sur des thématiques jugées prioritaires a été à maintes reprises critiquée par la Cour des Comptes[24] comme une succession d'actions fragmentées et engageant insuffisamment le long terme. Mais les ACI étaient conçues pour initier des actions, devant ensuite être relayées par les organismes et les

[24] Cf. Rapport sur la valorisation dans les EPST, 1997 ; Rapport de la Cour des Comptes 2003, ch.5 Recherche

collectivités territoriales[25]. L'un des objectifs fondamentaux était donc d'obtenir une forte valorisation ultérieure (par les cadres institutionnels classiques, et par un meilleur rendement économique de la R/D privée et une augmentation de la part effectuée par les PME) du faible volume des fonds incitatifs disponibles.

Dans le contexte de changement de cap de la politique S§T et d'innovation française, et de l'adoption d'une instrumentation de politique publique appropriée, le lancement des Réseaux de recherche et d'innovation technologiques **(RRIT)** est une initiative emblématique des pouvoirs publics en ce qu'elle est destinée à intensifier, diversifier et rendre plus flexibles les relations qui fédèrent l'ensemble des acteurs d'un domaine technologique ou d'une industrie (organismes de recherche, grands groupes industriels, PME, universités et écoles d'ingénieurs, associations et syndicats professionnels, centres techniques, GIE..) et structurer cette communauté par une **mise en réseau** ; elle tend également à mobiliser ces partenaires sur des programmes stratégiquement prioritaires de recherche en coopération, en équilibrant ces priorités entre une offre de recherche du secteur public et une demande de recherche du secteur privé. Des coopérations internationales sont par ailleurs recherchées par certains RRIT, pour améliorer leur visibilité et compétitivité au niveau international, et constituent un premier pas dans l'introduction dans des Réseaux européens.

Les RRIT représentent une nouvelle approche de la coopération entre recherche publique et recherche privée par rapport à ce qu'étaient les Grands Programmes Technologiques traditionnels français. Ce sont des catégories d'acteurs qui sont déclarées éligibles ensemble par les autorités ministérielles à la soumission de projets, la sélection par un comité d'experts industriels et chercheurs publics opérant ensuite sur les projets. Des différences fondamentales apparaissent avec la plus grande prise en compte d'une démarche ascendante (*bottom up*) dans la définition des objectifs, et la plus grande autonomie dont bénéficient les partenaires dans leur application. Les domaines technologiques dans lesquels des RRIT ont été créés n'ont pas fait l'objet d'un processus formel de sélection, mais un modèle s'est construit de façon pragmatique à partir des expériences de réseaux précurseurs dans les domaines des Transports et des Télécommunications, qui ont démontré la valeur stratégique de cette formalisation de partenariats : le programme PREDIT (Programme interministériel de recherche et de développement de l'innovation dans les transports terrestres) créé dès 1990 par le Ministère de l'Equipement, et officialisé en réseau national en 1996, et le RNRT (Réseau national de recherche en télécommunications) lancé en 1997 pour fédérer les acteurs de la recherche en télécommunications après la disparition du CNET.

Les objectifs des RRIT sont :

. développer de nouvelles formes de partenariats entre la recherche publique et les entreprises ;

. contribuer à la création ou à la croissance de petites entreprises de technologies innovantes ;

[25] *« Le principe des ACI est d'apporter une impulsion, une stimulation forte à l'innovation scientifique dans un moment précis, mais limité dans le temps : l'action initiée par cette méthode devra, en effet, trouver son épanouissement dans les cadres institutionnels classiques ». Cour des Comptes, 2003*

. favoriser une recherche permettant de lever les verrous technologiques pour le développement en commun de produits et services basés sur de nouvelles technologies ;

. inscrire cette recherche dans une logique de satisfaction des besoins économiques ou sociétaux à moyen et long terme ;

. participer à l'avancement des connaissances en réponse aux demandes de la société ;

. mieux positionner les réseaux d'innovation français dans l'Espace Européen de la Recherche.

Les RRIT bénéficient de financements incitatifs du Ministère de la recherche (via le FRT) et du MINEFI (ligne budgétaire de soutien à la recherche industrielle), et de différents ministères en fonction de leur thématique, en fonction des règles propres de soutien financier de chacun selon le degré d'application de la recherche, notamment de leurs règles d'équilibre avec les fonds privés ; des agences (ANVAR et ADEME) interviennent également dans le financement. L'implication du secteur privé dans un projet de R/D est une condition au soutien de l'Etat. En règle générale, chaque réseau est piloté par un comité d'orientation stratégique (COS) constitué d'industriels et de représentants de la recherche publique (universités et organismes). La sélection des projets de R/D comporte une phase de préparation d'appels à projets, puis l'évaluation scientifique opérée par des experts et la labellisation des projets, qui incombent au réseau sans implication directe de l'administration.

Fin 2001, seize réseaux de recherche et d'innovation technologique (RRIT) étaient opérationnels (dont quatre dans les Sciences de la Vie, Génoplante et Technologies pour la Santé en 1999, Genhomme en 2000, Alimentation Références Europe –RARE- en 2001). Le bilan des réseaux en SDV est présenté dans la Partie III (3.2.2.) et dans l'Annexe 4.

Par ailleurs, dix-huit Centres Nationaux de Recherche Technologique (CNRT) ont été labellisés par le Ministère de la Recherche de juillet 2000 à février 2002, pour favoriser la collaboration entre les laboratoires de recherche publique et les centres de recherche des grands groupes industriels, et les PME de haute technologie. Parmi eux, le Centre d'Evry est consacré à la génomique, la bioinformatique, la vectorologie, et la thérapie génique notamment ; et le Centre de Grenoble intervient dans les micro et nanotechnologies et les technologies du numérique. La mise en place d'un CNRT se fait selon deux critères, l'un territorial en raison de compétences existantes à l'échelle régionale, qui forment potentiellement un pôle reconnu de portée nationale sur un site bien défini, l'autre thématique, selon les technologies clés et la masse critique de chercheurs sur un thème clairement identifié. Dans la majorité des cas, ils reçoivent un financement dans le cadre des contrats de plan Etat/région et ont pour rôle majeur de structurer le territoire et d'être initiateurs de projets au niveau européen (en PACA, le CNRT est localisé sur Marseille/Etang de Berre et porte sur « Energies et environnement »)[26].

Ces dispositifs initient un processus cohérent qui marque un tournant dans l'évolution de la politique S§T française, et correspond à une orientation partielle vers l'entreprenariat et à une prise en compte de la nécessité d'un rôle croissant des PME, notamment des petites entreprises innovantes,

[26] Source : Direction de la Technologie, Bureau de l'action régionale, de la formation et de l'emploi (DT C4)

liée à la transformation radicale de certains secteurs industriels (pharmacie, agroindustries, énergie, électronique, communication..) sous l'impulsion de technologies plurigénériques et l'émergence en amont de nouveaux domaines de recherche dans lesquels le modèle classique de politique technologique français aurait eu du mal à fonctionner.

De nouveaux supports de coopérations cognitives pluridisciplinaires, telles les plateformes technologiques de recherche, réclament une mutualisation des moyens, et des modes d'intervention de l'Etat qui se transforment en phase avec les **formes de contractualisation de l'action publique** entre acteurs de différente nature concernés, notamment les partenariats public-privé et les Contrats de Plan Etat/Région. Le système d'innovation devient davantage mû par le marché, mais aussi par une implication plus grande de la société que précédemment par des missions de service public centralement déterminées.

Dans son ensemble, l'action du Ministère de la Recherche en faveur du développement technologique parait introduire une place pour une plus forte dimension régionale, et promeut des partenariats avec les collectivités territoriales. Dans la Région PACA, les enjeux d'action publique se heurtent à une faible appropriation régionale, en raison de la multiplicité des organes de valorisation et de transfert technologique, due à la fragmentation des acteurs publics et privés intervenant dans ce champ, et à l'empilement des strates d'initiatives venant de ces différents organismes, dont on peut se demander si la multiplication ne vise pas à ne pas traiter le problème.

## 2.2. Les objectifs du Programme Génomique et la coordination des organismes de recherche

### *2.2.1. Le Programme Génomique (1999-2003)*

« Les Comités Interministériels de la Recherche Scientifique et Technologique (CIRST) de 1998 et 1999 ont clairement indiqué que la priorité soit donnée aux sciences du vivant. On peut en effet rappeler les conditions du développement de la recherche en sciences de la vie au cours des cinquante dernières années : de l'immédiat après-guerre aux années 80, bonne efficacité des équipes de taille relativement petite, pas ou peu d'équipements lourds, évolution très rapide des thématiques et très grande diversité de l'objet d'étude. Or, l'évolution et le changement d'échelle que connaît depuis le tournant des années 90' la biologie impliquent des méthodologies plus lourdes et des recherches multidisciplinaires nécessitant une politique de restructuration du tissu de la recherche en sciences du vivant. L'ampleur nécessaire de cette restructuration et l'importance des enjeux qui sont aujourd'hui ceux des sciences du vivant justifient la place prioritaire accordée à cette discipline.

Dès 1997, la Direction de la Recherche (Département Sciences de la vie, biologie, médecine) en synergie avec la Direction de la Technologie (DTA2) a mis en œuvre cette politique par le biais de quatre types d'actions :

- La mise en place d'équipements (plateformes) lourds ou mi-lourds sur une base de regroupement coopératif régional ou de site : programme national de génomique, réseau des instituts fédératifs de recherche (IFR, plateformes technologiques)

- La structuration de la coordination inter-organismes et la préparation de la communauté au fonctionnement du 6ème PCRDT avec la coordination de deux comités RIO (entité de coordination créée en 2001, entre l'INSERM, le CNRS, l'INRA, et le CEA, nommée Réunion Inter-Organismes) et CCSV (Comité Consultatif pour les Sciences du Vivant) : création de cinq groupements d'intérêt scientifiques (GIS) : Prions, l'Institut des maladies rares, l'Institut de la longévité et l'Institut national de génomique des cancers, maladies de la vision,

- L'aide à l'émergence de champs scientifiques nouveaux et multidisciplinaires avec l'ouverture de trois actions concertées incitatives, « Neurosciences intégratives et computationnelles », « Biologie du développement et physiologie intégrative » et « Impact des OGM ». Le CCSV a un rôle d'analyse et de proposition d'**actions fédératives** des différents Organismes Publics de Recherche, parfois en partenariat avec des associations caritatives, sur des thématiques d'intérêt commun.

- L'inscription de la biologie à grande échelle dans le continuum entre recherche académique et transfert technologique associé à la valorisation et à l'émergence d'entreprises innovantes en biotechnologie : des **actions de transfert** dans le domaine de la génomique des plantes (Génoplante), de la génomique humaine (GenHomme) et le Réseau des Technologies pour la Santé.

Le Programme Génomique a été un moteur institutionnel important qui a permis l'émergence de cette politique. ***Un programme est un ensemble d'actions visant à mettre en cohérence l'ensemble d'une politique nationale exécutée par différents acteurs*** (ministères, organismes nationaux, universités, collectivités locales).

Un deuxième principe de ***déconcentration fonctionnelle*** s'est dégagé progressivement ; l'Etat (et plus spécifiquement le Ministère de la Recherche) garantit une ***cohérence des actions des différents partenaires, mais la gestion des moyens est externalisée au plus près des acteurs***.

Le Programme Génomique a été lancé pour quatre ans en février 1999. Les objectifs politiques du programme étaient ainsi définis :

. Coordonner la politique nationale dans les domaines de la génomique et la post-génomique,

. Favoriser le transfert technologique entre sciences cognitives et les applications de la science.

La mise en place de ce programme a été confiée à la Direction de la Recherche (DR). Un directeur du Programme (Jacques Demaille) et un Conseil scientifique avec son président (Pierre

Chambon) furent directement nommés par le ministre et son cabinet. Il fut établi un ***principe de dyarchie avec indépendance entre l'évaluation scientifique et la décision politique***. Les membres du Conseil scientifique ont été nommés « intuitu personae » et représentaient la majorité des experts français en génomique. Le budget du Programme provenait de deux lignes budgétaires du Ministère de la Recherche au sein du BCRD, le FNS sous la tutelle de la Direction de le Recherche (DR) et le FRT sous la tutelle de la Direction de la Technologie (DT). »[27]

Le dispositif Génopoles était complété par des ACI pour le transfert technologique et une action spécifique nationale d'animation et de développement de la bioinformatique, approche transversale.

Une autre action concernait l'intégration par les équipes de recherche en génomique fonctionnelle de la technologie des *microarrays* industriels, de type Affymetrix, qui s'était imposée comme référence, bien que plusieurs approches coexistent, pour effectuer des mesures globales d'expression à grande échelle. Aux débuts de la mise en place du Réseau national des génopoles, la France accusait un retard considérable en la matière, en comparaison avec les laboratoires américains et, dans une moindre mesure, les britanniques. Cette situation était en grande partie due au coût d'entrée prohibitif nécessaire pour s'équiper en stations de travail Affymetrix et acheter des puces GeneChips. Le Ministère de la Recherche a cherché à remédier à cette situation, d'une part en soutenant la constitution de plateformes Transcriptome dans la plupart des génopoles, d'autre part en finançant à travers le Réseau National des Génopoles l'achat et l'installation de deux plateformes Affymetrix, d'un montant s'élevant à 300 K€ chacune, qui ont été implantées à l'Institut de Génétique et de Biologie Moléculaire (IGBM, Génopole Strasbourg) et à l'Institut Curie (Paris).

Le RNG a également mis en place en octobre 2000 une procédure d'Appel d'offres afin de subventionner à 75% le coût global des expériences pour les équipes académiques : achat des puces, et réalisation des expériences sur l'une des deux machines. Les demandes devaient s'inscrire dans le cadre d'un projet de recherche évalué par des représentants du RNG pour sa qualité scientifique, son originalité, sa faisabilité, ses applications potentielles, et la nécessité d'utiliser les puces Affymetrix. La plupart de ces projets portent sur les processus de cancérisation et les tumeurs.

**Le Programme des génopoles** au plan scientifique a été conçu « *pour stimuler l'intégration des approches de la génomique et de la génomique fonctionnelle au sein de la communauté des chercheurs* » et a abouti au développement d'une variété de plateformes techniques regroupant différents équipements, technologies et compétences pluridisciplinaires, qui sont des « objets scientifiques intégrateurs », des dispositifs partagés autour d'un même type d'analyse ou d'une même expérimentation (Hatchuel, Le Masson, Nakhla, CGS 2004) : méthodes d'analyse de transcription par puces à ADN, analyse structurale des protéines, séquençage de l'ADN, animaleries et imageries pour production et analyse d'animaux génétiquement modifiés, méthodologies avancées

[27] D'après un document de travail de Jacques Haïech, second directeur du programme.

de la génétique des pathologies….Toutes ces méthodes nécessitent le recours à la bioinformatique, celle-ci étant un outil transversal aux autres projets génomiques et post-génomiques. Ce programme visait aussi à diffuser ces nouvelles technologies dans l'ensemble du pays dans un double but de favoriser les compétences dans ce domaine et de stimuler les activités biotechnologiques[28]. Dans la logique programmatique ministérielle, les plateformes technologiques des génopoles devaient entrer dans un continuum de plateformes, qui diffèrent par leur degré d'ouverture vers la communauté scientifique et par leurs budgets annuels : (i) Les C***entres Nationaux de Ressources*** doivent avoir un budget annuel consolidé supérieur à 1,5 M€ et ont un rôle au moins national, souvent international. Ils sont en général associés à une unité de recherche et développent des projets propres de recherches pour un tiers de leur capacité. (ii) Les ***plateformes génopoles,*** constituées au sein d'un laboratoire de recherche ou d'un IFR et développées avec le soutien du Programme génopoles pour favoriser la coopération autour d'un ensemble d'instruments, ont un budget annuel consolidé supérieur à 0,5 M€ et devraient avoir un rôle régional et souvent national. Elles sont associées aux projets phares de la génopole. (iii) Les ***plateformes RIO*** (premier recensement en 2001) sont des plateformes gérées par les IFR et ont un rôle au moins local. Elles doivent travailler pour au moins 50 % de leurs temps pour des projets hors IFR. Elles sont associées aux projets fédérateurs de l'IFR qui les abrite. (iv) Les ***plateformes IFR*** sont des plateformes mutualisées par les composantes de l'IFR. Elles travaillent presque exclusivement pour celles-ci. Elles sont associées aux projets des laboratoires de l'IFR. (v) Les ***équipements lourds de laboratoires*** sont nécessaires au développement d'un laboratoire et sont presque exclusivement utilisés par les équipes de ce laboratoire.

Les Centres Nationaux de Ressources et les plateformes **génopoles** ont un personnel majoritairement non fonctionnaire (CDD ou CDI), et souvent précaire dans les génopoles. L'attribution de postes par les Organismes en 2003 et 2004 n'a que faiblement remédié à cette situation dans les génopoles. Ces plateformes sont, en principe, en relation forte avec le secteur marchand, mais les situations sont très diverses selon la génopole et la thématique. Si la technologie qu'elles utilisent devient mature, une partie de leur activité pourrait avoir vocation à être privatisée. Une charte déontologique est donc nécessaire pour minimiser les risques de concurrence déloyale avec le secteur privé.

### *2.2.2. La coordination des organismes de recherche*

Parallèlement, les organismes de recherche se sont mobilisés et regroupés dans le cadre d'une concertation pour établir en 2001 un premier recensement des plateformes génomiques[29]. La

---

[28] Rapport Embo 2003

[29] *« Nous avons tous conscience de l'enjeu essentiel que constitue la mise à disposition de la communauté scientifique d'infrastructures de recherche performantes. Les progrès technologiques imposent une approche dynamique, visant à identifier des plateformes regroupant sur un même site des équipements et des personnels de haut niveau, permettant de développer de nouvelles technologies, de mettre à disposition de l'ensemble de la communauté ces infrastructures et d'assurer une formation de qualité dans ces champs d'action »* RIO 18/02/2002

**coordination RIO** promeut et contribue, entre autres, à la mutualisation des équipements entre organismes de recherche. Elle a pour objectif, d'une part, de faire des économies d'échelle en matière d'installations scientifiques et de traiter les nouveaux assemblages d'outils scientifiques de la même façon que les grands instruments, d'autre part d'amorcer des coopérations entre chercheurs appartenant à des institutions variées. Enfin, elle voulait établir un lien étroit avec le programme des IFR et les génopoles. Pour RIO, la notion de plateforme génomique recouvrait au départ trois types de dispositifs : les plateformes de séquençage/génotypage, les plateformes transcriptome, les plateformes de protéomique. En 2001, un premier recensement a identifié 280 plateformes (dont 79 plateformes et 49 BDD opérationnelles, et 36 émergentes) et plateaux techniques, à vocation plus locale. Une Charte, élaborée en janvier 2002 (cf. annexe 1) en coordination avec la DR du Ministère, définit des critères de sélection :

. l'ouverture à la communauté scientifique,

. le mode de gestion et la démarche qualité,

. la veille et l'innovation technologique,

. les activités de valorisation et de formation.

A la fin de l'année 2002, 19 plateformes, considérées prioritaires de façon concertée par les Directions des Organismes de Recherche, ont fait l'objet d'une politique d'actions de soutien en personnels, avec 48 postes d'ingénieurs ITA (12 INSERM, 5 CEA, 2 INRA, 29 CNRS) et 5 postes en Recherche-Formation (Universités) affectés aux sites concernés. Dans la mouvance du retour en scène des organismes dans le dispositif des génopoles, le RNG est invité à collaborer à la mise à jour en 2003 du recensement des plateformes par les responsables de la coordination RIO, avec le soutien du Ministère de la Recherche (DR). Pour lever l'ambiguïté due à la distinction des plateformes génopoles et des plateformes RIO, et harmoniser les décisions sur les actions à soutenir dans l'évaluation des plateformes et les réponses aux appels d'offres du Ministère, une nouvelle typologie reconnaît trois niveaux : les Centres Nationaux de Ressources, les plateformes nationales/régionales, et les plateaux techniques de site. Un CNR animalerie multisites et un CNR Protéomique à Grenoble sont proposés, ainsi qu'une liste de plateformes considérées d'envergure nationale.

Si on analyse l'objectif, face aux différents constats (Rapport Guillaume …) du « retard » français, il était donc de maintenir un Système National de Recherche et d'Innovation compétitif au niveau mondial. Les génopoles y sont alors conçues comme des maillons d'articulation des niveaux des acteurs institutionnels et territoriaux sous l'égide de l'Etat. Cette articulation tend à maintenir une cohésion de la politique nationale biologie /biomédecine en contrôlant ou même modelant le niveau territorial :

- au niveau local, en coordonnant les actions pour créer un continuum des laboratoires aux IFR, des IFR à la génopole,

- au niveau sectoriel, de l'équipement en plateaux techniques des laboratoires aux Centres Nationaux de Ressources

- au niveau des institutions non étatiques, en négociant les plans quadriennaux avec les universités, et les CPER avec les régions.

Dans ce schéma, l'Etat se donne à voir comme un « Etat entrepreneur » (Etskowitz et Leydesdorff, 2000), au moyen d'un « programme » de restructuration du tissu de la recherche en Sciences du Vivant, en « déconcentrant » la mise en œuvre avec un soutien des collectivités territoriales. Le Directeur du Programme Génomique exécute le programme avec un financement provenant du FNS.

### 2.3. Le projet Marseille Génopole, sa mise en adéquation avec les critères du Programme, jusqu'à sa labellisation en mars 2000

#### *2.3.1. Des projets de biologie à grande échelle, appuyés sur des projets pédagogique et de valorisation, regroupés sur un site*

Rappelons que Marseille n'était pas considérée comme « promouvable » au label génopole. En Juillet 1999, un dossier est déposé en réponse à l'appel d'offre Génopole du MENRT, par le porteur du projet B. Jordan (Directeur de Recherche CNRS, Responsable de l'équipe TAGC, CIML). Le projet se présente comme « un consortium pour accélérer l'application de l'analyse du Génome à grande échelle et des approches génomiques fonctionnelles aux domaines de l'Immunologie, de la Biologie du Développement et de la Pathologie Humaine, fondé sur un noyau dur (Parc Scientifique et Technologique de Luminy) et sur une liaison forte avec les centre d'excellence locaux dans les domaines considérés ». Marseille Génopole vise à intervenir sur des volets amont et aval de la génomique, en s'appuyant dans ces domaines sur des forces localisées à Luminy ou dans ses environs immédiats, qui développent des recherches de haut niveau et ont un palmarès très significatif sur ces aspects. Ils incluent la **bioinformatique**, l'étude de **l'expression des gènes à grande échelle**, un travail intensif de **génomique fonctionnelle sur les modèles animaux** (souris, drosophile, nématode, autres ultérieurement…) dans le contexte de l'Immunologie, Biologie du Développement et Protéomique. Ce noyau est coordonné avec des centres d'excellence situés dans un environnement médical sur le thème général « **Génome humain et pathologie** », qui se décline en Génétique médicale, Oncologie et Parasitologie. La **Génomique structurale** et la Protéomique sont des domaines dans lesquels existe une compétence locale exceptionnelle, intimement reliée à la Microbiologie qui lui fournit des modèles originaux, dont certains ont des implications dans des problèmes de santé majeurs. La mise en place d'une capacité de séquençage significative apparaît nécessaire pour le développement de ce thème. L'Appel à propositions Génopoles représente une opportunité pour améliorer les connexions entre ces activités et les intégrer en synergie dans **quelques projets de grande envergure**, en prévoyant l'accélération sur un certain nombre d'étapes vitales, afin

de faire sauter des goulots d'étranglement critiques grâce à des investissements complémentaires, venus du soutien spécifique du Ministère et de l'implication des collectivités territoriales, des organismes de recherche et des structures caritatives.

Le projet scientifique s'accompagne d'efforts importants déjà engagés dans l'enseignement (notamment en Bioinformatique) et sur le plan industriel (dispositif intégré d'aide à la création d'entreprises à l'Association Grand Luminy et prévision de locaux dédiés ; interfaces avec des industriels ; projet de création de la société BioXpress, essaimage d'Immunotech et de l'équipe TAGC du CIML, pour fournir des services et réactifs pour *screening* pharmaceutique).

### *2.3.2. Les ressources scientifiques et technologiques mobilisées dans un premier temps*

Dans sa configuration initiale, le projet de génopole comprend, en structures impliquées dans les projets de recherche, 13 unités de recherche, soit UPR soit UMR, du CNRS, de l'INSERM, de l'Université de la Méditerranée, et de l'Institut Paoli Calmettes, et l'Assistance Publique de Marseille. Ces unités, dont le potentiel en ressources humaines représente 640 personnes, dont plus de 260 enseignants et chercheurs, sont elles-mêmes regroupées au sein d'Instituts Fédératifs de Recherche (IFR), qui ont déjà structuré la communauté scientifique (cf. 1.3.3.), et d'une Fédération :

- IFR 57 Institut de Cancérologie et d'Immunologie de Marseille
- IFR 15 Institut de Biologie du Développement de Marseille
- IFR 1 Institut de Biologie Structurale et Microbiologie
- IFR 48 Institut Fédératif des Pathologies Transmissibles et Pathologies Infectieuses Tropicales
- FRUMAM Fédération de Recherche des Unités de Mathématiques de Marseille.

Le projet est donc pluri-institutionnel, mais avec des parts à peu près égales CNRS et INSERM, et géographiquement éclaté, mais sur des lieux proches et avec une forte concentration sur Luminy. Il répond à la préconisation de regroupement du Ministère. Il n'est pas étendu régionalement à Nice et Sophia-Antipolis, car le projet aborde les Sciences du Vivant d'un point de vue biologique humain et animal, pas agronomique (équipe génomique INRA sur Nice), et les grands laboratoires sur Nice, plutôt dispersés (dont celui dirigé par Lazdunski en biopharmacologie, celui de Cuzin qui fait partie du Comité Scientifique des génopoles) n'avaient pas de masse critique et ne sont pas entrés dans une dynamique de génopole.

### *2.3.3. L'élargissement du projet pour le second Appel d'Offre génopoles*

En Septembre 1999, le projet de Marseille Génopole a été sélectionné, mais non labellisé comme Lille, Strasbourg, Montpellier et Toulouse. Le Comité scientifique du Programme génomique et les experts extérieurs ont émis des recommandations pour affiner le programme scientifique et le projet pédagogique pour :

- bien montrer l'**intégration** et les **collaborations** entre physiciens, mathématiciens, informaticiens et biologistes
- prendre en compte dans les **projets à grande échelle** les compétences et les forces de la communauté scientifique marseillaise reconnues au niveau international
- essayer de présenter un **projet pédagogique global** prenant en compte les différents niveaux de sortie de l'enseignement supérieur et la formation continue en tenant compte des nouvelles habilitations en cours (Direction du Programme Génomique).

Concrètement, il s'agissait d'élargir la génopole contrairement au projet initial, en incluant des laboratoires de la Faculté de médecine de l'Hopital Nord et des laboratoires de protéomique, alors que selon le chef de projet ils ne répondaient pas alors à l'exigence de méthodes à grande échelle de l'approche génomique. Cette ouverture « contrainte » était donc contraire à la logique de site du projet. Elle l'élargit à l'ensemble de l'IFR 1 (inclusion du LCB et du LISM), à l'IFR 11 pour la Protéomique, et au LIM en ce qui concerne l'informatique.

Par ailleurs, après de nombreuses discussions, une nouvelle rédaction du projet Bioinformatique voit le jour en décembre 1999, présentant une intégration plus poussée entre Informatique, Biologie, Mathématiques, Physique, par le biais des différentes équipes de bioinformatique de la génopole dans les opérations concernées, puisque fonctionnait déjà une action d'animation transversale depuis Juillet 1999.

L'élément majeur de changement du projet est la présentation des axes scientifiques génomiques, fédérateurs des groupes des différents laboratoires participants, et à grande échelle, en **9 « opérations »**, et une 10$^{ème}$ dans le projet d'enseignement, concernant l'infrastructure nécessaire à un enseignement performant de la bioinformatique.

Ces opérations sont : 1- Bioinformatique

2- Etudes du Transcriptome dans des modèles mammifères vertébrés, non-vertébrés et bactériologiques

3- Modèles mammifères en Immunologie, Biologie du Développement et Oncologie (modèles souris KO-KI)

4- Génomique fonctionnelle et études d'expression à grande échelle dans des modèles animaux non mammifères

5- Variation du génome et pathologie humaine

6- Génomique du cancer

7- Séquençage du génome en microbiologie médicale

Ces trois opérations sont plus médicalement orientées, les deux suivantes sont axées sur les études de protéines à grande échelle :

8- Génomique structurale

9- Protéomique

La dernière opération relève du projet de formation :

10- Centre de formation en bioinformatique

Dans le financement provenant du Programme génopoles, seront privilégiées les opérations les plus transversales et les plus clairement génomiques comme le Transcriptome.

Ce nouveau projet intègre 25 unités de recherche, regroupant environ 1300 personnes, sur le campus de Luminy, celui CNRS de Joseph Aiguier, les hopitaux Nord et La Timone, l'Institut Paoli-Calmettes.

Les laboratoires participants sont :

4 UPR, 2 UPRESA, 6 UMR CNRS

7 U, 1 EPI INSERM

4 EA Hospitalières

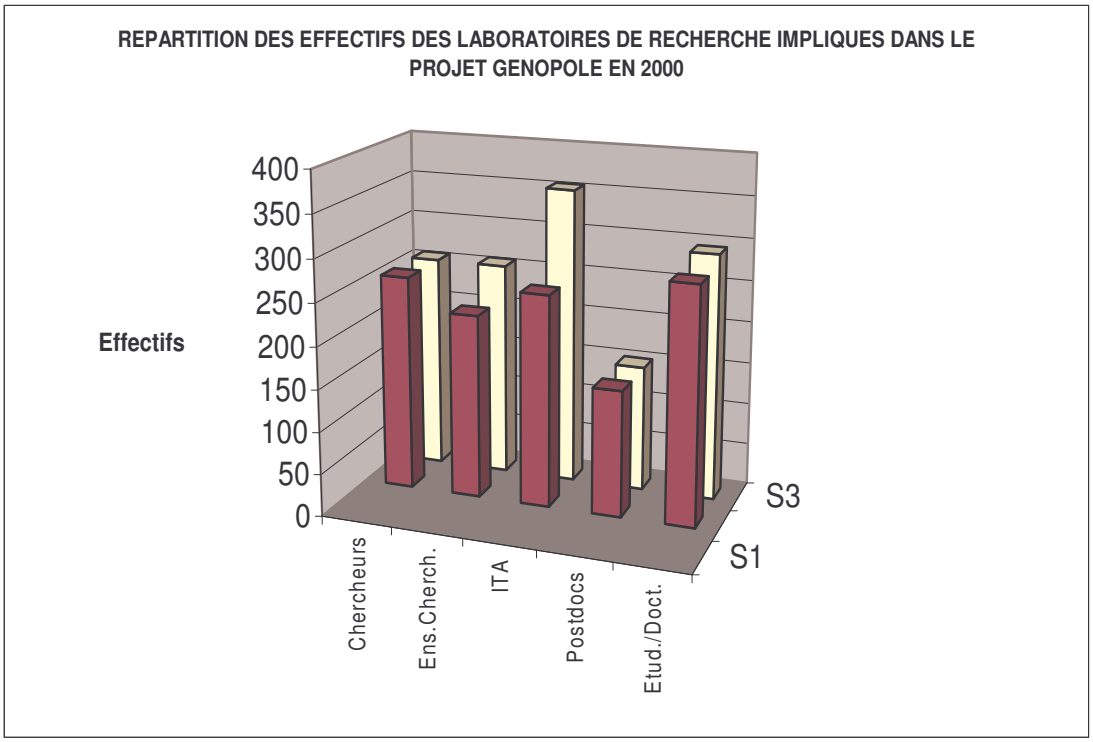
1 JE universitaire

1 Centre de Lutte contre le Cancer

Mais dans chaque unité, seule une minorité de personnels travaillent dans le cadre de la génopole, et grosso modo ils sont répartis également entre le CNRS et l'INSERM comme institution d'appartenance (Graph.1 infra).

- *Le projet pédagogique* est mis en œuvre principalement sur le campus d'enseignement en Sciences de la Vie de Luminy (4 UFR de l'Université de la Méditerranée et une UFR de l'Université de Provence) qui intègre pleinement génomique et post-génomique à tous les niveaux de l'enseignement. Le plan quadriennal 2000-2003 propose un continuum d'enseignements culminant avec un nouveau DEA de Bioinformatique, Biologie structurale et Génomique. Des enseignements transversaux sont prévus avec d'autres départements scientifiques, notamment au niveau DEA. La présence sur le site d'instituts de recherche et laboratoires de premier plan assure une grande capacité d'accueil de jeunes chercheurs. Outre la recherche, les débouchés industriels possibles donnent lieu à une demande de la part de l'Ecole Supérieure d'Ingénieurs de Luminy (ESIL) d'une Filière d'ingénieurs en Bioinformatique et d'une licence professionnelle en Bioinformatique. L'Université de la Méditerranée a investi dans ce projet pédagogique par le recrutement en 1999 de trois enseignants-chercheurs en bioinformatique, ce qui porte un très bon niveau l'encadrement pour la diffusion de la génomique et post-génomique auprès des techniciens, ingénieurs et chercheurs du campus de Luminy. L'Opération 10, Enseignement en bioinformatique, est prévue pour l'aménagement des conditions de cet enseignement.

**Graphique 1**




*Source : Anne Branciard, d'après des données de Marseille Génopole* *Légende : S1 effectifs impliqués*
*S3 effectif total*

- *Le projet de valorisation* est axé sur la proximité sur le site de Luminy d'un potentiel scientifique et technologique, conforté par la création en 1982 de la seconde start up française, Immunotech, à partir du CIML et de l'Université, qui comprend plus de 200 salariés ; et par l'existence depuis 1995 d'un dispositif intégré d'aide à la création d'entreprises, l'Incubateur de l'Association Grand Luminy, soutenu par l'ensemble des collectivités territoriales, la CCIMP, reconnu par le MENRT, et qui a déjà aidé à l'émergence de 8 projets dans le domaine des biotechnologies, dont 4 se sont créés en sociétés. Des capacités d'accueil sont aussi en extension (projet de pépinière d'entreprises financée par la Région, modules d'accueil industriels dans le futur bâtiment CIML 2000 et IMVT – Innovation Moléculaire à Visée Thérapeutique). L'Association Grand Luminy est soutenue par toutes les collectivités territoriales, la CCIMP, l'ANVAR, la DRIRE, les EPST, permettant potentiellement le montage financier des projets. Enfin l'ensemble du projet intègre le processus en parallèle de création d'une société, BioXpress (précurseur d'Ipsogen), essaimage d'Immunotech et de l'équipe TAGC du CIML, pour fournir des services et réactifs pour *screening* pharmaceutique.

### *2.3.4. Aspects institutionnels : une diversité dans les choix des génopoles*

#### *2.3.4.1. Les supports institutionnels des génopoles*

Le choix du porteur institutionnel du projet de Marseille s'est fixé sur un seul porteur et gestionnaire, l'Université de la Méditerranée, pour marquer une dimension d'opération régionale, plutôt que sur les EPST. La gestion regroupée et centralisée en une seule comptabilité devait, en principe, permettre plus de souplesse et de flexibilité pour la répartition des crédits par le Comité Exécutif entre les différentes opérations de la génopole. Il existait cependant au niveau de la génopole une comptabilité par opération financée, pour un suivi analytique de ses crédits et dépenses. Par la suite, ce choix universitaire s'est révélé une source de retard dans le versement des crédits à la génopole, de conflits pour des prélèvements de gestion opérés « abusivement » par l'Université sur certains financements par postes, et de difficultés avec les services financiers de l'Université, qui seront soumis à un audit en 2004.

Comme en attestent d'autres configurations régionales, les porteurs institutionnels de projets de génopoles peuvent être très divers, selon les spécificités régionales historiquement construites des positionnements et relations entre les différents organismes académiques, et d'autres types d'institutions.

Ainsi, pour la Génopole Languedoc-Roussillon, les porteurs et gestionnaires sont le CNRS et le CIRAD (qui a un statut d'EPIC), marquant la prépondérance de la place des Etablissements de Recherche par rapport aux Universités, même si les 13 UMR participantes y sont souvent localisées.

En Rhône-Alpes, la génopole est portée par 5 institutions universitaires et de recherche, l'Université Joseph Fourier, l'INRIA et le CEA à Grenoble, l'Université Claude Bernard et l'Ecole Normale Supérieure à Lyon. A ce noyau fondateur, s'ajoutent des partenaires : CNRS, INSERM, INRA, Ecole Centrale de Lyon, Hospices Civils de Lyon, CHU de Grenoble. Cette mise en réseau régionale associe les complémentarités de Lyon et de Grenoble (le regroupement des projets a été demandé par le Ministère) en recherche biomédicale, industries biotechnologiques, hautes technologies de l'ingéniérie, technologies du numérique, nanotechnologies… Sa programmation scientifique est concentrée sur la post-génomique, du gène au fonctionnement de l'organisme.

#### *2.3.4.2 Les structures juridiques : débats, échec et disparités*

Au montage du projet de la génopole de Marseille, Bertrand Jordan s'était adjoint les compétences sur les plans financier et administratif de Daniel Francal, chargé de mission INSERM, Administrateur de l'Association Grand Luminy. Celui-ci, après étude des différentes solutions

possibles de structuration, avait opté pour un statut « léger », un GIS, pour fédérer l'ensemble des intervenants. Le projet présenté en mai 2001 au Comité Exécutif de Marseille Génopole prévoyait de rassembler les parties (Université de la Méditerranée, CNRS, INSERM) dans une convention comprenant des partenariats avec les collectivités locales, et les organismes publics ou privés financeurs, la liste étant modifiable. Le Conseil d'Administration représentait les parties et les partenaires, le Comité Exécutif représentatif des IFR, de la Faculté des Sciences, de l'ESIL, et des structures de valorisation (Méditerranée Technologies, Association Grand Luminy) élisait en son sein un Directeur pour quatre ans et décidait du lancement et du développement des opérations de la génopole. Un Conseil Scientifique regroupant au moins une fois par an tous les directeurs des laboratoires complétait ce dispositif, en portant une appréciation sur la qualité scientifique des programmes et travaux menés. Les personnels appelés à travailler pour Marseille Génopole restaient rattachés à leur institution d'origine, un GIS n'ayant pas vocation à gérer des personnels. Ce projet de statut discuté et approuvé en Comité Exécutif reçut l'approbation de l'INSERM et du CNRS, et fut également communiqué en juin 2001 à l'Université de la Méditerranée, sans réaction de celle-ci avant janvier 2002.

Dans les autres génopoles, les statuts étaient également en discussion, Languedoc-Roussillon optant pour se constituer en GIS rassemblant 11 institutions de recherche et d'enseignement supérieur, représentant les champs déjà traditionnels dans les instituts de recherche du site. L'orientation principale est clairement la recherche fondamentale, dans les domaines de la biologie animale et végétale, et de la biologie humaine pour la santé.

En Rhône-Alpes, se montait en 2002 un partenariat original, avec la Fondation Rhône-Alpes Futur, pour que l'ENS Lyon, jusque là en charge de ces fonctions, transfère à celle-ci la gestion financière et des ressources humaines pour les missions de valorisation socioéconomique et de développement industriel de la génopole. Ainsi l'emploi des personnels affectés à la coordination de ces missions ou au transfert sur les plateformes technologiques, au partenariat entreprises/recherche, et aux fournitures de prestations et services aux laboratoires, serait dévolu à la Fondation. Créée en 1989 et reconnue d'utilité publique, cette Fondation mettait ainsi au service de la génopole sa logistique et son expérience sur la conduite de partenariats entre milieu académique et milieu économique, l'organisation de détection de projets et de soutien pour une coordination entre industriels et chercheurs, la mobilisation des collectivités territoriales, une contribution au développement économique régional et à la création d'entreprises et d'emplois. Cadre institutionnel et espace de rencontre des différents acteurs de la coopération recherche/ industrie/pouvoirs publics, la Fondation apporterait donc une plus grande visibilité et une dynamisation de la mission de valorisation de la génopole *(entretiens Directeur de Rhône-Alpes Génopole et Chargé de mission Valorisation)*. En 2002, après de longues négociations, la Génopole Rhône-Alpes signe son partenariat avec la Fondation Rhône-Alpes Futur. Cette convention ne donne pas la qualité de personnalité morale à la génopole, mais l'utilisation d'une structure de gestion autonome de droit

privé, qui peut financer des personnels (donc induit des possibilités de demandes de CDD sur crédits FNS), tout en permettant aux industriels régionaux présents dans la Fondation de participer aux grands programmes scientifiques nationaux. Séduisante par son efficacité, cette configuration ne pouvait cependant servir d'exemple aux autres génopoles, en l'absence d'une structure de co-développement de cette ampleur ayant une assise historique préalable.

Lille Génopole (Institut Pasteur, EPST, Université et Bioincubateur Eurasanté ) a créé un GIS, qui joue un rôle politique d'incitateur local, tandis que le mandataire de gestion est l'Institut Pasteur de Lille, Fondation privée reconnue d'utilité publique.

En Midi-Pyrénées, une convention est passée entre les 7 établissements d'Enseignement Supérieur et de Recherche ; l'organisation s'appuie sur trois structures, une cellule de valorisation, l'INRA comme gestionnaire, et le CRITT (INSA), ce qui permet la gestion des salaires des personnels des plateformes.

La Génopole Strasbourg utilise le GIE qui existait déjà auparavant, créé par P. Chambon. Elle demande un grand nombre de CDD pour créer le Centre National de Ressources « Clinique de la Souris ».

On voit donc que l'autonomie des génopoles fondée sur l'existence de structures juridiques ad hoc, par rapport aux porteurs institutionnels, conditionne largement la mise en œuvre et le développement des plateformes, soumis aux louvoiements ministériels dans l'application des normes de fonctionnement étatiques.

### 2.4. La mise en place de Marseille Génopole, outil de coordination ex-post d'équipes indépendantes et dispersées ? La phase d'émergence 1999-2002, une autonomie sous surveillance nationale

#### *2.4.1. La politique nationale de génomique : une politique incitative, mais non régulatrice de l'articulation des niveaux institutionnels impliqués*

##### *2.4.1.1. Une structure de coordination : le Réseau des génopoles*

**Les objectifs prioritaires du réseau**

**Un objectif d'excellence scientifique** : accélérer le développement de la recherche en biotechnologies en France en structurant un projet scientifique à grande échelle, en partageant des outils de bioinformatique**.**

**Un objectif de création de valeur :** stimuler la création d'entreprises et le transfert de technologie.

**Un objectif d'intégration dans le tissu économique local :** apporter un outil performant au territoire en facilitant l'accès aux entreprises privées et l'attractivité des entreprises sur le territoire

**Un objectif de communication et de visibilité du réseau** : sensibiliser les acteurs aux enjeux de la génomique.

**Un objectif de formation :** structurer et diffuser des savoir-faire complémentaires à travers un projet pédagogique dans le domaine du génome et du post-génome.

*(Source : Rapport Ernst § Young 2003 entretien avec le Directeur du Programme Génomique)*

*- **Le Comité de coordination des Génopoles**, une **centralisation discursive** dans l'animation, la gestion des actions, et la coordination du réseau.*

Les visites du coordonnateur des génopoles, Pierre Tambourin, sur chaque site à son démarrage lui ont permis de dégager des points forts et des points faibles à peu près communs :

. L'existence d'une vraie dynamique locale et de coopérations partenariales fortes, moyennant quelques ajustements ; un bon « management » des génopoles, y compris en matière de budget (point qui parait contestable); une solidité des actions et programmes mis en place en bioinformatique dans toutes les génopoles.

. A contrario, l'interdisciplinarité n'est pas encore assez présente, hormis en Rhône-Alpes, Midi-Pyrénées et Lille (protéomique). Le maillon faible du dispositif est la **valorisation industrielle**, et la difficulté des génopoles à s'insérer dans un ensemble parfois très foisonnant d'organismes tournés vers l'incubation et la création d'entreprises. Il est rappelé que la valorisation et la création d'entreprises seront les critères examinés avec le plus d'attention dans le cahier des charges des génopoles, qu'il faudrait 5 à 6 projets par an par génopole, et que l'émergence de *start ups* sera suivie au niveau du Réseau. Le coordonnateur propose que le Réseau mette à disposition des génopoles, en accord avec le FRT (Fonds pour la Recherche Technologique), des Chargés de mission pour la valorisation, interlocuteurs des laboratoires et des incubateurs locaux, dont le financement pourrait transiter par les DRRT.

Après la création du **Réseau National des Génopoles**, les directeurs de chacune d'entre elles se réunissent périodiquement (en moyenne tous les deux mois) en **Comité** avec plusieurs fonctions :

. Suivre et coordonner la mise en place des plateformes technologiques. Un coordinateur national par thématique de plateforme a été désigné, pour construire un programme global pour l'ensemble des génopoles, avec une complémentarité des plateformes, en tenant compte de la dynamique de chacune.

. Proposer et coordonner des programmes inter-génopoles (par exemple la génomique structurale).

. Proposer des actions dans le domaine de l'Information Scientifique et Technique et de la Communication, coordonnées par B. Jordan, avec une Chargée de mission de Génopole Evry.

Si l'on décline ces fonctions :

Chaque génopole, via son directeur, propose un programme d'actions pour l'année avec sa demande de financement. Certaines thématiques évoluent, avec les avancées technologiques, soit vers une plus grande décentralisation, soit au contraire vers un « management » national visant à une plus grande concentration des moyens et une homogénéïsation des techniques. Dans le premier cas, se pose la question du **séquençage**, de ses besoins et de l'offre en France, au fur et à mesure que les techniques se banalisent ; le Ministère et RIO souhaitent organiser ce domaine, avec une répartition entre le Centre National de Séquençage (CNS) pour un programme national (distribution d'échantillons de cDNA humains à trois génopoles pour retour d'informations précises), des spécialisations de séquençage sur certaines plateformes publiques (exemple de la spécialisation dans l'annotation dans le domaine des micro-organismes pathogènes à la Faculté de Médecine de Marseille), et une externalisation vers des entreprises privées de séquençage qui deviennent de plus en plus concurrentielles.

D'autres domaines au contraire, comme la **bioinformatique,** relèvent d'actions fédératives inter-organismes (Appels d'offres du Ministère et des différents EPST, qui permettent l'embauche d'une quinzaine de CDD répartis par le coordinateur (F.Rechenmann, INRIA Rhône-Alpes) autour de grands thèmes fédérateurs, qui devraient favoriser l'émergence de 12 centres qualifiés de « Pôles de services », pour gérer les données indispensables en amont des plateformes). Cette politique de recrutement de court terme répond à un manque de médiateurs en bioinformatique entre offre et demande dans les deux domaines sources, les informaticiens en génomique à grande échelle sont peu nombreux et les compétences manquent en France, d'où l'accent mis sur la formation dans de nouvelles filières.

Le Programme « Subvention à l'achat de puces AFFYMETRIX » d'octobre 2000 est géré par le Centre National de Génotypage (CNG) sur deux sites (Strasbourg et Institut Curie) qui ont à charge la production et mise à disposition de ces puces à oligonucléotides aux équipes sélectionnées sur projet spécifiant leur usage, par Appel d'offres (budget de 5 MF alloué pour leur achat). Cette contribution substantielle -75%- au financement des puces employées a permis à de nombreuses équipes de s'initier à la technologie du **transcriptome**, et les projets de plateformes Transcriptome seront soutenus dans presque toutes les génopoles.

La **biologie structurale**, quant à elle, donne lieu à un grand programme inter-génopoles (l'équipe de biologie structurale de Marseille Génopole collabore avec l'Institut Pasteur, qui coordonne ce programme en concertation avec des équipes américaines). La structuration de la coordination inter-organismes s'effectue au moyen de la création d'instituts nationaux et de GIS.

Les actions **IST/CST** sont concentrées au niveau national, avec une représentation internationale dans les manifestations mondiales (BIO, BioVision,...). Dans la politique IST/CST du Réseau, coordonnée par B.Jordan et Genopole Evry, quatre niveaux d'action sont définis. Un site web est mis en place pour le Réseau. Il est décidé de soutenir les actions de communication courante, et le développement de sites web de chaque génopole, en leur accordant un crédit de 70 à 100 KF. Sont favorisés aussi la création d'« Ecoles de l'ADN », destinées à une communication grand public, et le développement d'actions sur l'éthique en génomique.

Ces rencontres en Comité du Réseau donnent lieu à des échanges scientifiques, sur les avancées des thématiques (en protéomique, après une inflation de projets pas toujours à haut débit d'analyse qui sont remontés au Comité pour financement, le coordinateur national évoque début 2002 la création d'un futur Centre National de Protéomique, et la protéomique est désignée comme axe thématique appelé à de grands développements ; sur le transcriptome, après un retard de six mois sur la mise en place des équipements des très nombreuses plateformes, émerge un projet de puces pan-génomiques produites et distribuées par une ou deux génopoles, et un programme d' «oligos longs» est mis en place) ; ces échanges provoquent des débuts de collaboration (exemple d'un début de coordination entre Lyon et Marseille sur l'exploration fonctionnelle).

Sous la présidence du Comité des Génopoles par Pierre Tambourin, le Comité est l'outil opérationnel pour l'animation et la coordination du réseau. Mais Evry « tête de réseau » étant mis en avant comme modèle référent, sa double fonction donne une marge de liberté d'action au Directeur, malgré des « coups d'accordéon » dans la politique ministérielle, notamment par l'intermédiaire du budget.

P.Tambourin souhaiterait que, par le projet de GIP national qui apparaît dès 2000, le Programme Génomique soit externalisé en sortant son financement du FNS (Ministère de la Recherche) pour qu'il relève directement du BCRD, lui donnant ainsi davantage d'autonomie. Il ne veut pas d'une structure lourde, mais souhaite une délocalisation de la gestion des modalités financières et des ressources humaines, pour mieux mobiliser les collectivités locales sur les programmes génomiques.

#### *2.4.1.2 Un outil décisionnel centralisé : la budgétisation dans un cadre de contractualisation étatique*

- Financements initiaux et budget des actions (2000-2001-2002)

Le budget est validé et finalisé pour chaque génopole par confrontation des demandes de la génopole et du cadre budgétaire global au niveau du Comité Scientifique du Programme Génomique, ce qui pourrait apparaître comme un élément de politique *bottom up.* Mais l'exécution est prévue sur plusieurs années (système AP/CP), le financement par le FNS vers un centre de gestion, pour la structure de la génopole, et les plateformes retenues (équipements - investissements et fonctionnement - et personnel dédié), se fait par « arrêtés de répartition » du Ministère de la recherche, qui externalise

la gestion et l'exécution du Programme, après validation du Ministère des Finances, ce qui nécessite des négociations avec celui-ci et de longs allers-retours, le traitement pouvant aller jusqu'à 12 mois avant notification des AP aux laboratoires.

En effet le système des AP (autorisations de programme) et des CP (crédits de paiements) de la comptabilité publique a généré un glissement de parfois plus d'un an dans le versement effectif des crédits alloués, ce qui a provoqué les difficultés financières des génopoles et des retards importants dès le démarrage dans la mise en place des équipements des plateformes technologiques (notamment transcriptome) et leur visibilité, et induit l'absence de moyens de fonctionnement. D'où le recours à des avances de trésorerie des organismes gestionnaires, devant ce retard endémique du versement des fonds nécessaires au démarrage, et de grandes difficultés pour les directeurs des génopoles à présenter un suivi budgétaire, opérationnel et daté, des affectations et des investissements.

Sur cette période (2000-2002), trois budgets du Programme Génomique ont successivement été attribués pour l'organisation des plateformes et la mise en œuvre des génopoles (150 MF, 100 MF, 190 MF), soit 430 MF (66 M€) alloués par le Ministère pour trois ans sur une ligne budgétaire du FNS.

- Sur le plan du fonctionnement, le Ministère de l'Economie et des Finances interdit aux génopoles le recrutement de tout nouveau personnel. Cette décision s'inscrit dans l'application de la Loi sur la Recherche et l'Innovation de 1999 et la nécessité de créer des structures juridiques (type S.A. ou S.A.S.) au sein des génopoles ou des collectivités locales, pour pouvoir développer des activités innovantes et, au regard de la loi, recruter le personnel scientifique et technique nécessaire. Cette création pourrait servir à obtenir la constitution du GIP national toujours en examen, et à l'asseoir sur un réseau d'entités scientifiques et technologiques dont l'organisation serait en adéquation avec les objectifs définis dans la loi sur l'innovation. Ce qui signifie que le gouvernement veut faire fonctionner les génopoles dans un cadre contractuel, défini par la loi sur l'innovation, avec définition d'objectifs et obligation de résultats. Or aucun directeur de génopole n'a les moyens de réagir dans cette optique, faute de ressources humaines qualifiées et stables pour une direction professionnalisée. Cette initiative ministérielle va freiner la mise en œuvre des génopoles et des plateformes, s'il faut une nouvelle organisation juridique avec un « manager » professionnel. L'impossibilité de recruter, sauf dans le cadre de nouvelles entités juridiques en relation avec des projets innovants, conduit à la difficulté de maintenir au-delà de 2001 l'exploitation des grands équipements, sans personnel qualifié, et induit des incertitudes dans les génopoles sur la poursuite du Réseau. Le Directeur du Réseau quant à lui insiste sur la nécessité pour les génopoles de pouvoir compter sur des ressources propres, afin de ne pas se trouver dans les mêmes difficultés de gestion que les OPR, ceux-ci pouvant en revanche coopérer avec les génopoles en leur assurant une base logistique.

Pour l'évaluation du budget 2001, il est donc demandé par le Directeur du Programme Génomique aux Directeurs des génopoles et aux coordinateurs thématiques des plateformes de faire

parvenir leurs demandes budgétaires sous forme de « contrats d'objectifs », avec « obligation de résultats ». Les prévisions traitées en mars 2001, donnent ensuite lieu à la répartition suivante :

- Transcriptome 25 MF (15 plateformes, retard de 6 mois dans l'équipement), contrat d'objectifs.
- Exploration fonctionnelle 57 MF hors Ile de France (le coordinateur demande de prendre en compte la notion de haut débit d'analyse pour les besoins financiers, et plaide pour des plateformes « pilotes » et des plateformes « clés en main »), contrat d'objectifs.
- Protéomique 40 MF (mise en place de plateformes à haut débit), contrat d'objectifs.
- Génomique structurale 20 MF
- Bioinformatique 9 MF

Sur Marseille Génopole, seules sont financées les opérations d'animation Bioinformatique (1,5 MF sur l'action fédérative nationale), de Transcriptome (8 MF), d'Exploration fonctionnelle vertébrés (8 MF) et non vertébrés (2 MF pour la Drosophile) ; les autres opérations bénéficient alors, par décision du Comité Exécutif, des financements des collectivités territoriales, non affectés : Variations du génome (2,6 MF du Conseil Régional), Génomique du cancer (1,2 MF du Conseil Régional et de la Ville), Séquençage en microbiologie (3,5 MF du Conseil Général), Génomique structurale et Protéomique (2,4 MF du Conseil Général pour chaque opération), et Enseignement en Bioinformatique (1,2 MF du Conseil Régional).

Sur le budget 2002, l'opération Transcriptome, dont la coordination nationale a été confiée fin 2001 à P. Barbry (plateforme de Nice-Sophia Antipolis), obtient 25 MF dont 20 CDD ; il est demandé à P. Barbry de fabriquer des puces pan-génomiques pour l'ensemble de la communauté scientifique sur des projets à grande échelle.

Fin 2001, se profile, avec la perspective de la création prochaine d'un GIP national sur la recherche en génomique, une quasi-certitude sur la maintenance du Réseau des génopoles (créées pour 3 ans, elles n'étaient pas prévues pour être des structures pérennes) et sur des financements labellisés génomique qui vont perdurer. Début 2002, le Programme Génomique sera encore géré directement par le Ministère de la Recherche, mais la gestion sera transmise à la nouvelle structure en juin 2002. L'importance d'engager un maximum d'affectations de financements sur le budget 2002-2003 (environ 160 MF, donc légèrement supérieur à 2001) avant les élections législatives est soulignée, ainsi que la nécessité de mettre rapidement en place dans les génopoles des structures de type SA., SAS, GIE ou SAIC, susceptibles de gérer directement des fonds et des personnels.

### *2.4.1.3. Une institutionnalisation lourde de la politique de recherche en génomique : la création du GIP Consortium National de Recherche en Génomique (CNRG)* en Janvier 2002

Le GIP est constitué pour une durée de douze ans. Il peut fonctionner selon des règles de droit privé. ***Les membres :***

. L'Etat est représenté non plus seulement par le ministre chargé de la recherche, mais par le ministre délégué à la santé, et par le ministre chargé de l'industrie.

. Les EPST sont le CNRS, l'INSERM, l'INRA, le CEA. Ils ont la majorité En revanche seule subsiste comme membre parmi leurs filiales de valorisation la FIST SA (CNRS)..

L'Etat n'est pas majoritaire en voix, en revanche il ne délègue plus l'élaboration de la politique de génomique, comme le reflète la mission du CNRG. Celui-ci a pour mission de participer à la politique nationale de génomique et de génomique fonctionnelle en mettant à la disposition de la communauté scientifique française de grands équipements technologiques de niveau international. Il peut *apporter son appui* à l'Etat pour animer et coordonner la politique scientifique et de transfert de technologies des génopoles régionales. Enfin il doit élaborer une charte déontologique en s'appuyant sur un comité " ad hoc " et mener des actions d'information scientifique et technique dans le domaine de la génomique.

Les ***moyens d'action*** du CNRG sont répartis entre trois composantes :

- Le Centre National de Séquençage (CNS-Génoscope)
- Le Centre National de Génotypage (CNG)
- Le Réseau National des génopoles (RNG), structure de coordination des génopoles régionales.

Les ***contributions des membres*** aux charges du CNRG peuvent être fournies sous forme :

- de participation financière au budget annuel
- de mise à disposition de personnels
- de mise à disposition de locaux
- de mise à disposition de matériel ...etc..

Le *montant des contributions financières* est indépendant des droits des membres.

Les règles de mise à disposition de **personnels** sont les mêmes que pour le GIP Génopole Evry, et le CNRG peut également recruter des personnels propres sur contrats à durée déterminée ou indéterminée, placés sous l'autorité fonctionnelle du directeur de la composante dont ils relèvent.

Les ***organes*** du CNRG sont :

. Le Conseil d'Administration (Président Christian Bréchot, Directeur Général de l'INSERM, qui devient Directeur du GIP)

. Le Directoire

. Le Conseil Scientifique (comprenant les Présidents des Comités scientifiques des composantes, F.Sigaux pour le RNG, les représentants des OPR, dont A.Sentenac pour le CEA est Président du Conseil scientifique du CNRG, et des scientifiques français et étrangers nommés).

. Le comité d'éthique et de déontologie.

Le GIP CNRG est une *agence de moyens et de programmes*, qui pérennise le Programme ministériel Génomique sur 12 ans, et qui est censé redonner des pouvoirs d'initiative et d'orientation stratégique aux OPR, et intégrer les organisations caritatives et les coordinateurs de plateformes technologiques des génopoles dans ces orientations. Les perspectives d'action des génopoles et des plateformes doivent s'inscrire dans le « Plan stratégique », sous forme de contrats d'objectifs, nationaux au niveau du RNG, régionaux au niveau du Comité des génopoles. Elles doivent être en mesure de définir deux ou trois programmes innovants à forte valeur ajoutée par rapport aux programmes des EPST, et internationalement compétitifs. Pour répondre à la critique de ceux qui estiment que les crédits de la génomique sont saupoudrés aux laboratoires et aux IFR, les plateformes des génopoles doivent répondre au Cahier des charges et évoluer vers une vocation de Centres de ressources nationaux (« Core Facilities » au niveau européen) à capacité d'autofinancement, notamment par une ouverture à des grands programmes qui transiteront peut-être par le CNRG; tandis que les plateaux techniques des IFR, dédiés aux laboratoires locaux, devraient sortir du cadre génopole pour leur financement et émarger à des programmes de type RIO.

La politique nationale de mise en place des génopoles, tant par le Programme Génomique que dans la création du CNRG, n'articule pas ses actions avec les interventions possibles des collectivités territoriales. Ainsi le cahier des charges des génopoles au niveau régional implique la mise en place de structures et d'actions de transfert technologique, en synergie avec les incubateurs qui sont en train de se créer, et qui sont généralement soutenus par les institutions locales. Ce critère avait pour objet de rendre cohérentes les actions en transfert de technologies au niveau régional. Il imposait une participation des collectivités locales et des institutions régionales impliquées dans l'aide à l'innovation. Or d'une part, alors que la Direction de la Technologie du Ministère s'était engagée à soutenir la création de postes de Chargés de mission au Développement industriel dans chaque génopole, en s'appuyant sur les DRRT, Marseille Génopole est la seule à avoir obtenu un accord de principe sur un financement par le DRRT PACA, les autres génopoles se heurtent à divers blocages et mettent en place des solutions provisoires.

D'autre part, la réglementation ministérielle financière aboutit à une carence de ressources humaines pour assurer le fonctionnement des nouveaux équipements, les CDD ne peuvent pas être renouvelés, et les génopoles n'ont pas la personnalité morale ni la structure juridique leur permettant de jouer leur rôle d'acteur indépendant sur des projets « innovants » en partenariats. Les acteurs publics locaux quant à eux, sollicités par les génopoles pour assumer la création des emplois nécessaires aux plateformes, considérées en tant qu'équipements de transfert technologique, ne veulent pas relayer l'Etat en se substituant à ses carences, et ne soutiennent des projets entrant dans la

politique de recherche nationale qu'en abondant sur ceux qui présentent des perspectives de développement économique local.

### *2.4.2. La mise en œuvre des missions des génopoles par Marseille Génopole*

#### *2.4.2.1. Les missions*

- *Les opérations de recherche*

Cadrage

Plusieurs études ministérielles sont mobilisables pour apprécier la position scientifique de la région PACA[30] dans la recherche en génomique au début de la période d'installation de la génopole.

Etude sur les **profils scientifiques et techniques régionaux en biotechnologies (1993-1999)**, pour le Ministère de l'Education Nationale, UMR GAEL INRA-UPMF et CREUSET, **2003**.

Cette étude, qui s'appuie sur des données issues de banques de données du Ministère de la Recherche, de l'OST, du SESSI, définit d'abord les dimensions de la compétition technologique entre régions :

Le degré de spécialisation en biotechs : PACA est très bien placée en potentiel scientifique mais *« ne dispose pas d'un marché porteur pour les biotechnologies puisque la présence des industries reliées y est relativement assez faible ».*

Les bases de connaissances en biotechs : PACA a un profil scientifique très généraliste et une faible spécialisation ; or la croissance scientifique se fait par la diversification.

Les collaborations scientifiques liées à la proximité régionale : PACA a un fort taux de co-publications régionales, mais un faible taux de co-publications public/privé lié à une faible présence d'industries en SDV.

La distribution régionale de l'innovation : Les régions à fort potentiel scientifique n'ont pas une part significative dans l'activité d'innovation mesurée par les brevets (PACA< 5% du total national).

L'étude mesure ensuite le dynamisme économique des régions en biotechs, par la capacité des acteurs régionaux à transformer les avancées scientifiques et techniques en création de valeur et d'emploi : sur la création de PME, les régions les plus dotées en recherche publique et montrant une capacité à développer des co-publications public/privé sont souvent celles qui sont les plus dynamiques en terme de création d'entreprises. Les effets d'essaimage ne reposent donc pas que sur la compétence scientifique, mais aussi sur la spécialisation régionale des industries reliées.

La croissance des PME biotechs repose-t-elle sur une influence régionale, ou sur une dynamique individuelle ? En PACA (16 créations jusqu'en 2001), les PME sont de taille moyenne et créées dans les années 90', mais très dynamiques.

Les régions apparaissent en compétition les unes par rapport aux autres pour attirer les PME. Celles-ci choisissent de se localiser non seulement à proximité des lieux de production scientifique, mais aussi près de leurs principaux marchés, constitués par les entreprises actives dans les SDV. Mais il n'y a pas de relation entre le nombre de PME et la dynamique de croissance de l'emploi, il y a peu d'effets cumulatifs autorenforçants au sein des régions ; au-delà de l'attractivité du contexte régional, on peut donc s'interroger sur la capacité des régions à favoriser et stabiliser le développement industriel résultant des créations d'entreprises.

***La « Cartographie des compétences scientifiques et technologiques régionales », MINEFI-DIGITIP, faite par l'Observatoire des Sciences et des Techniques (OST), 2002***, caractérise les régions françaises à partir de leurs potentialités scientifiques et techniques, au regard des Technologies clés 2005 (éclairage en 2000 sur les 119 principales technologies que les entreprises françaises auront à maîtriser à un horizon de 5-10 ans), en utilisant des indicateurs bibliométriques : publications dans les journaux scientifiques[1] (pour les compétences scientifiques) et brevets (pour les compétences technologiques). 24 champs de compétences scientifiques ont été identifiés, regroupés en 6 « grands champs », dont biologie-biotechnologies et sciences médicales. La région PACA est 3ème pour l'ensemble des compétences scientifiques en 1998 (part nationale 7,9% tous champs confondus, l'Ile de France représentant 37%), elle occupe la 4ème place en biologie-biotechnologies avec 6% des publications, et la 3ème place avec 7,7% en sciences médicales.

[30] On se réfère à la région selon les données disponibles, sachant qu'au départ le périmètre de Marseille Génopole est plus restreint.

Le rapport ***« Régions et technologies clés : quelles stratégies ? », MINEFI-DIGITIP, 2004***, a pour objectif d'aider les acteurs locaux à engager une réflexion sur l'identification des potentiels et des stratégies possibles des territoires. Il utilise les mêmes sources que l'étude OST de 2002, les chiffres de référence s'arrêtant en 1998. L'analyse par « grands champs » scientifiques situe la région PACA à la 3ème place avec 6,6% des publications scientifiques en biologie-biotechnologies et environ 8% dans les sciences médicales. En revanche, dans le champ technologique des biotechnologies, PACA se situe très loin derrière Rhône-Alpes, et est surpassée par Languedoc-Roussillon.

***L'« Analyse bibliométrique de la recherche en génomique au cours de la décennie 90 » par l'OST, 2003***, commanditée par le CNRG et le RNG, utilise la base de données du Science Citation Index, pour analyser la production et la visibilité scientifiques des chercheurs en génomique au niveau international, européen et français, et suivre leur évolution entre 1993 et 2000.

Notons tout d'abord que 53% des articles de génomique sont des articles de biologie fondamentale, et 33% des articles de recherche médicale. La génomique est un domaine de recherches en expansion rapide (+50% entre 1995 et 2000) dans l'ensemble des Sciences de la vie (+7%), elle représente une part de 20% en 2000. Au niveau européen, les 3 premiers pays producteurs (Royaume-Uni, Allemagne, France) représentent 60% de la production ; les collaborations intra-européennes ont beaucoup augmenté tout au long de la période.

*Trois principaux indicateurs sont utilisés* :

**.** La part de publication de l'acteur (régions, pays, zone) dans un ensemble de référence

**.** La part de citations à 2 ans de l'acteur, qui évalue sa visibilité et son impact auprès des autres producteurs

**.** L'impact relatif à 2 ans de l'acteur, qui est le ratio des deux indicateurs précédents, et permet de positionner l'acteur par rapport aux autres.

*Résultats :*

**.** Au niveau international, la France, qui fait partie des pays pour lesquels la recherche en génomique apparait comme bien investie à l'intérieur de la biologie fondamentale et de la recherche médicale, est au 5è rang en production pour la recherche en génomique, avec 5,9% de la production mondiale. Mais cette part a diminué de 6,1% à 5,6% au cours de la décennie. Elle est au 9è rang pour son indice d'impact relatif.

**.** Au niveau européen (UE15), la France est le 3è producteur en génomique avec 18%, et elle est 6è en impact relatif ; mais sa part a baissé sur la période de 18,7% à 16,7%. Si l'on se réfère aux 226 régions européennes (découpage géopolitique d'Eurostat), sur les 20 premières régions européennes les plus productives, l'Ile de France est première, et Rhône-Alpes au 14è rang. Concernant les autres régions françaises, PACA, Alsace et Languedoc-Roussillon sont de la 25è à la 27è place.

**.** Au niveau régional français, 5 régions seulement ont une production supérieure à 5% de la production nationale. L'Ile de France concentre près de la moitié des publications, Rhône-Alpes représente près de 10% ; les trois régions suivantes, PACA, Alsace, Languedoc-Roussillon, se situent entre 6,5 et 6% de la production nationale. Si l'on considère l'évolution sur la période, PACA a progressé de 23% alors que la part de l'Ile de France diminuait de 13%.

**.** Au niveau des génopoles, si l'on prend en compte les espaces régionaux autour des métropoles où des génopoles ont été labellisées (MG intégrant les laboratoires de PACA), on aboutit à une description bibliométrique de la position des génopoles dans la production française en génomique, au moment où elles ont été labellisées. On peut considérer d'après ces éléments qu'au moins 5 des génopoles labellisées avaient, au moment du lancement du Programme Génomique, un potentiel scientifique significatif permettant d'espérer gagner, à plus ou moins long terme, une stature européenne. PACA se situe en 2000 au 3e rang (7,2% des publications) derrière Rhône-Alpes (9,4%) et l'Ile de France hors Essonne (site d'Evry) qui publie 40%. Mais l'impact relatif de PACA (1,07) est meilleur que celui de Rhône-Alpes (0,94).

Les enseignants chercheurs en Sciences de la vie représentent 21% des effectifs de recherche publique de la région (18% au niveau national), le domaine Médecine et Odontologie 10%. Les effectifs en Sciences du vivant (SDV et médecine) ont augmenté entre 1998 et 2002 2,5 fois plus vite en PACA qu'en moyenne nationale (source : OST, 2002). PACA est notamment spécialisée en neurosciences, cancérologie, génomique, nutrition, immunologie, pathologies transmissibles et infectieuses (source : MDER, 2004).

Pour compléter ce paysage « académique » qui situe la production scientifique de PACA en génomique, on peut éclairer un autre segment significatif, celui des dépenses en R§D des entreprises privées de la région[31]. Ce sont la construction aéronautique et spatiale, l'industrie chimique, l'électronique/TIC qui concentrent 60% de ces dépenses en PACA (source : INSEE, données 1999), l'industrie pharmaceutique n'investissant que 6% de ces dépenses (13% au niveau national).

Les objectifs explicites des actions de recherche de Marseille Génopole sont d'accélérer l'utilisation des données issues de l'analyse des génomes, dans une cohérence entre laboratoires locaux et nationaux, de mettre en synergie la bioinformatique et les études à grande échelle de mesure de l'expression des gènes, d'analyse de leur fonction, de détermination des profils d'expression et des structures des protéines ; et pour ce de mettre en place des « plateformes technologiques » conformes à l' « état de l'art » accessibles aux différents laboratoires et partenaires industriels, en regroupant et mutualisant dans un premier temps les outils et instruments déjà développés in situ au sein des laboratoires ou IFR pour l'avancée de leurs programmes de recherche internes, en investissant dans un deuxième temps grâce aux financements publics dans des équipements technologiques de pointe permettant des méthodologies avancées et l'utilisation des technologies de l'information (bioinformatique) sur ces dispositifs. Il est donc attendu de la structure génopole un « changement culturel », une mutation des laboratoires de biologie moléculaire vers une approche biologique plus génomique, plus instrumentale, et à grande échelle.

Les actions de recherche sont :

. Animation Bioinformatique

. Etudes du transcriptome

. Génomique fonctionnelle I : modèles animaux vertébrés

. Génomique fonctionnelle II : modèles animaux non-vertébrés

. Variations du génome

. Génomique du cancer

. Séquençage en microbiologie

. Génomique structurale

. Protéomique

- *Les plateformes technologiques*

Les actions de recherche s'appuient sur une ou plusieurs plateformes ou plateaux techniques, dont certains seront labellisés RIO (Réunion Inter-Organismes) en 2001 et 2003, après recensements, parce que répondant aux critères de la Charte (cf. annexe 1) et seront à ce titre soutenus en attribution de personnels.

[31] Mission de Développement Economique Régional « Recherche et développement en Provence Alpes Côte d'Azur », mai 2004.

Le Rapport Scientifique d'octobre 2002 de Marseille Génopole à destination de l'EMBO permet de mesurer l'état d'avancement de la mise en place de ces plateformes, un an et demi après la création de la génopole :

. **Bioinformatique** : La bioinformatique n'est pas considérée comme une opération de recherche Génopole, mais sous l'angle d'une activité d'animation scientifique dans ce champ, et de promotion de collaborations interdisciplinaires entre biologistes, bioinformaticiens, mathématiciens, physiciens. Depuis l'automne 1999, la génopole finance une vingtaine de séminaires par an, pour moitié par des chercheurs français et pour moitié par des chercheurs étrangers, sur des thématiques variées, qui réunissent les chercheurs d'autres disciplines pour les attirer vers la génomique. Diverses manifestations scientifiques ont aussi été organisées, avec le soutien des OPR, du Groupe IMPG du Ministère de la Recherche, des Universités, mais aussi des collectivités territoriales, Région et Département (Ecoles d'été, Workshop IMPG,..). Ce programme d'animation a conduit à une évolution positive en déplaçant vers le champ de la génomique une douzaine de chercheurs en mathématiques, science informatique, physique théorique de différents instituts, dont les interactions dans de nouvelles activités de recherche ont abouti à des avancées méthodologiques (logiciels, bases de données), mais aussi à des développements théoriques dans chacune de ces disciplines (publications), donc des résultats au-delà des attentes initiales. Ce mouvement joint à la présence dans l'aire marseillaise de plusieurs groupes de bioinformaticiens déjà importants a construit, sous l'impulsion de Marseille Génopole, un véritable centre de compétences en bioinformatique. Les recherches interdisciplinaires initiées portent sur l'analyse de séquences, le système de représentation des connaissances, les réseaux régulateurs du développement, classification-phylogénie-évolution, et l'analyse du transcriptome ; elles ont bénéficié de financements provenant du Programme interdisciplinaire Bioinformatique géré par le CNRS, l'INSERM, l'INRA, l'INRIA, et le Ministère de la Recherche. Une conséquence de l'implantation de la génopole a été des interactions croissantes entre la bioinformatique et les études Transcriptome pour traiter statistiquement les données, constituer des BDD dédiées, développer des logiciels d'analyse et outils bioinformatiques, donc établir des connections nouvelles avec les Départements de Mathématiques et d'Informatique de l'Université de la Méditerranée, comprenant aussi le rapprochement par ce biais avec la plateforme Transcriptome de Sophia-Antipolis. Il n'y a pas eu création de ressources informatiques communes pour la génopole, notamment par manque de personnel. Mais en avril 2002, un ingénieur en bioinformatique a été recruté sur CDD sur la plateforme Transcriptome. Et deux plateformes ont été labellisées RIO, une plateforme classée « opérationnelle » située à l'Institut de Génomique Structurale sur le campus CNRS et un plateau technique au TAGC INSERM ERM206, constituant ainsi une base de ressources communes à développer.

. **Transcriptome** : La mesure de l'expression des gènes à grande échelle est devenue une approche majeure en génomique. Dans ce champ, les méthodes de puces à ADN *(arrays)* sont encore dominantes, et ont été développées à Marseille depuis le début des années 90', il s'agit d'élargir

l'utilisation du transcriptome à la communauté scientifique locale et nationale. L'opération s'appuie donc sur l'expertise et les compétences acquises au sein de l'équipe TAGC du CIML sur la production à haut débit de produits PCR et l'utilisation de profils d'expression des gènes dans la recherche, et sur les savoir-faire spécifiques dans leurs domaines propres des sites d'analyse (Campus CNRS-CBSM, Hôpital Nord, Hôpital de La Timone) dont certains ont été adjoints à la génopole dans sa phase d'élargissement. Elle comprend une plateforme, labellisée RIO, de production (avec l'équipement d'amplification haut débit IMVT[32]) et diffusion de *microarrays* standard ou spécifiques (Hôtel Express, adossé à l'équipe de recherche TAGC du CIML à Luminy, IFR57, et supervisé par un DR INSERM) qui utilise une technologie par détection radioactive sur supports nylon (ultérieurement implantation de la production de supports lames de verre) ; elle organise le stockage de collections de clônes cDNA, fabrique des supports d'hybridation, assure une formation aux utilisateurs extérieurs pour traiter leurs projets spécifiques, et offre un service d'appui pour l'hybridation, la quantification et l'analyse bioinformatique des biopuces (10 000 puces /an) ; son fonctionnement n'est opérationnel que depuis 2002, en raison des retards de financement FNS pour l'équipement à grande échelle nécessaire ; une part importante de son activité propre d'analyse correspond au départ au programme CIT (Carte d'Identité des Tumeurs) de la Ligue Nationale Contre le Cancer, pour lequel la plateforme est alors labellisée Centre d'Analyse (CITA) ; elle participe aussi au programme puce à ADN Drosophile (CNRS/Ministère de la Recherche) et à la création du Consortium C. Elegans ; elle traite également des projets à grande échelle sur puce humaine, et puce souris.

En 2002, un Comité de pilotage a été mis en place pour procédurer l'accès à la plateforme, sélectionner et valider les dossiers des utilisateurs, après leur suivi d'un stage de formation, afin qu'ils soient le plus autonomes possible. Depuis son ouverture sur l'extérieur, 22 utilisateurs ont été répertoriés fin 2002, la plupart provenant d'équipes locales. Trois autres plateformes d'analyse d'*arrays* disponibles commercialement (Agilent, notamment..) participent à l'opération, en utilisant une technologie par fluorescence sur supports lames de verre ; elles sont considérées « plateaux techniques » par RIO et sont situées à l'Hôpital La Timone (U491 INSERM Génétique médicale et développement), à l'Hôpital Nord (UMAGT IFR Jean Roche), et sur le campus CNRS Joseph Aiguier (Equipe F.Denizot). L'ensemble des plateformes de sites de l'opération Transcriptome est coordonné par un DR CNRS.

L'objectif d'**implantation de la technique « supports verre** » n'a pu être atteint dans la première année de fonctionnement en raison de la priorité donnée à l'utilisation de la technique en routine du site, pour pouvoir traiter plusieurs grands programmes de recherche (en 2001-2002, huit programmes « cancer », chacun nécessitant au moins 100 puces à ADN..).

La technologie utilisant des supports verre est en train d'évoluer vers l'usage d'**oligonucléotides**, au stade expérimental, et cette nouvelle technique sera à court terme mise à disposition des chercheurs, ce qui peut les amener à modifier leurs questionnements biologiques.

[32] IMVT Innovation Moléculaire à Visée Thérapeutique, à l'IBDM

La mise en place de **cursus de formation** sur les protocoles d'expérimentation et sur l'analyse de données pour les futurs utilisateurs s'avère indispensable pour une meilleure efficacité de la plateforme. A plus long terme, la collection de clônes pour les modèles humain et animaux sera complétée et des puces pan-génomiques produites pour chaque cas, car l'équipe TAGC considère *(entretien chercheur)* que la technologie cDNA restera une ressource fiable et complémentaire de celle des oligonucléotides.

. **Génomique fonctionnelle 1** : Dans Marseille Génopole, 22 équipes de recherche internationalement reconnues travaillent en immunologie, en biologie du développement, et en oncologie, 11 d'entre elles (dans CIML, IBDM, IPC, IFR15, donc à Luminy et à Ste Marguerite), utilisent la souris, dont le génome sera bientôt séquencé, comme modèle animal. Une plateforme « Exploration fonctionnelle » est reconnue par RIO. L'implantation d'un accélérateur de souris transgéniques KO/KI est programmée pour début 2003.

. **Génomique fonctionnelle 2** : Trois plateformes bénéficient des équipements de base et des compétences des équipes où elles sont implantées (LGPD/IBDM, CIML/ICIM), celles pour les modèles animaux non-vertébrés Ciona et Drosophile depuis l'été 2001, celle pour C. Elegans installée en septembre 2002.

. **Variations du génome** : Une plateforme de séquençage et caractérisation des gènes impliqués dans des maladies génétiques (génotypage/détection des mutations) a été ouverte en avril 2002 dans l'U491 INSERM (génétique médicale) sur le campus de la Faculté de Médecine de La Timone.

. **Génomique du cancer** : Cette opération utilise pour ses recherches la plateforme de la start up IPSOGEN, créée parallèlement au projet de génopole et dont la partie appliquée était rapidement valorisable en cancérologie, la start up étant dans un premier temps hébergée dans des locaux de l'IPC (Association 1901 d'utilité publique), sur le campus Ste Marguerite.

. **Séquençage en microbiologie** : Cette opération fait collaborer une équipe de microbiologie médicale (Unité des Rickettsies CNRS) qui utilise une plateforme technique de séquençage située à la Faculté de Médecine La Timone, et une équipe de bioinformatique (UMR 1889 Information Génétique et Structurale) située sur le Campus CNRS ; elle collabore également avec le CNS au Génoscope d'Evry, et bénéficie donc de ses équipements à grande échelle. Il n'y a pas d'usagers extérieurs de la plateforme puisqu'il n'existe que peu de projets sur la génomique des microbes pathogènes en France, contrairement au Japon et aux Etats-Unis.

. **Génomique structurale** : L'Unité dispose sur le Campus CNRS de différents équipements lourds formant une plateforme, reconnue par RIO, pour la production et la cristallisation de protéines, et des traitements informatiques à grande échelle ; elle est ouverte en accès direct ou plus fréquemment en collaborations. La moitié de la subvention génopole a été utilisée pour renforcer ces installations ; l'équipe interagit au niveau technique avec des équipes MG sur l'expression et la purification des protéïnes, et au niveau scientifique en collaborant avec trois laboratoires de l'IBSM, et deux autres équipes MG. Cette équipe appartient transversalement au Réseau de Biologie

Structurale français, réunissant 7 laboratoires, dont l'Institut Pasteur et Toulouse, sur 3 séries de cibles. Localement, sur la génopole, des contacts sont pris sur les puces ADN, particulièrement dans le champ du cancer du poumon, et la protéomique.

. **Protéomique** : La plateforme est située sur la Faculté de Médecine Nord et une partie sur le campus CNRS. Elle est considérée par RIO comme deux plateaux techniques à fusionner. Elle est en accès partagé par les équipes d'analyse des protéines, et Centre de référence régional (elle dispose de licences de logiciels dédiés, et son mode d'ouverture est l'analyse et le retraitement des données à distance pour toute la région); appartenant au Réseau national Protéomique, elle fédère des compétences des différents laboratoires de Marseille Génopole qui y sont impliqués (IBSM, IFR Jean Roche). Les subventions Génopole (FNS et Conseil Général) ont permis l'acquisition de spectromètres de masse et Q-TOF. Les trois quarts des usagers sont des laboratoires marseillais, et un quart des laboratoires privés extérieurs.

- *La formation*

De nouveaux programmes de génomique et de bioinformatique sont mis en place en collaboration par Marseille Génopole et différentes universités (Université de la Méditerranée, Université de Provence, ESIL et Ecole Supérieure de Commerce) :

. Un DEA de bioinformatique, biologie structurale, et génomique (BBSG), ouvert en 2000

. Une spécialisation en bioinformatique dans un DESS CCI, à partir de septembre 2002

. Un diplôme inter-universitaire en bioinformatique et biomathématiques (DIUBIM), délivré par l'ENS Paris, l'ENS Lyon, l'Université de Provence et l'Université de la Méditerranée ; il a pour vocation de former des informaticiens et des mathématiciens capables de collaborer avec des spécialistes des sciences de la vie, des biologistes capables de modéliser le vivant et de développer des méthodes de calcul adaptées à la biologie, des ingénieurs aptes à participer au développement des biotechnologies.

. Une spécialisation (DU) en Gestion de projets en biotechnologies à Ecole Supérieure d'Ingénieurs de Luminy (ESIL/ Sup de Co/CCIMP)), ouverte en 2001, axée sur des débouchés dans l'industrie pharmaceutique, agronomique, et biotechnologique

. Un renforcement de modules de bioinformatique et de génomique dans le cursus de Biologie, et des options en biologie dans les Départements de Mathématiques et de Sciences.

Deux Mastères, l'un Recherche, l'autre Professionnel, doivent être proposés en Bioinformatique et Biomathématiques.

Une salle d'enseignement en bioinformatique, dont l'aménagement doit être pris en charge par l'Université, est prévue pour le printemps 2003 à côté des bureaux de Marseille Génopole.

- *La valorisation économique et sociale et le transfert de technologies*

En mai 2000, peu après la création officielle de Marseille Génopole (mars), P.Tambourin, coordonnateur du Réseau des génopoles, visite le site, les laboratoires et les responsables impliqués à différents niveaux, dans le cadre de son exploration des conditions de démarrage des génopoles et de leurs orientations. Il insiste auprès de ses différents interlocuteurs sur l'importance de la dimension économique et industrielle des génopoles, et la nécessité d'impliquer les collectivités locales et territoriales dans les projets de dispositifs d'accompagnement à la création d'entreprises, structure d'incubation, pépinière spécifique Bio sur Luminy, création d'un fonds d'amorçage, et dans un soutien à la génopole en finançant des dépenses de fonctionnement (et non seulement d'équipement) par l'intermédiaire par exemple d'une Association.

Une convention pour la valorisation est signée par Marseille Génopole en novembre 2001 avec Méditerranée Technologies (ex Route des Hautes Technologies, association chargée de la coordination des structures de valorisation et de transfert technologique, financée par le Conseil Régional, l'Etat et l'Europe).

Des partenariats sont établis avec l'incubateur de Grand Luminy, comme prévu dans le projet, mais aussi avec l'incubateur inter-universitaire IMPULSE, créé en Juillet 2000. La moitié des projets soumis à cet incubateur relèvent du secteur Sciences de la Vie/Biotechnologies.

Le recrutement d'un chargé de mission « valorisation » financé par la DRRT et embauché par le porteur institutionnel, l'Université de la Méditerranée, est programmé pour juillet 2002, et la procédure de sélection a lieu en mai.

Le projet de GIS soumis en juin 2001, qui a reçu l'aval du CNRS et de l'INSERM après modifications juridiques, n'est examiné par l'Université de la Méditerranée que six mois plus tard, et entièrement transformé. La nouvelle version proposée est fortement influencée par la Faculté de Médecine, qui veut siéger dans le Comité Exécutif, et fait du GIS une institution académique coupée des responsabilités des opérations concrètes : le volet « Valorisation » disparaît du tryptique des critères fondateurs des génopoles ; le Conseil d'Administration concentre le pouvoir et nomme le directeur de la génopole ; le Comité Exécutif n'est plus représentatif des opérations réelles, alors qu'il doit être la structure opérationnelle, puisque, notamment, ce sont les responsables d'opérations qui sont convoqués au Comité de coordination des Génoples. En février 2002, le Comité Exécutif prend officiellement position contre les modifications demandées par le Conseil d'Administration de l'Université de la Méditerranée, et demande à garder sa composition et ses compétences, et à réintroduire la valorisation.

Le GIS devient un enjeu de négociations, contre le pouvoir dominant de la Faculté de Médecine.

*- L'information  et la communication scientifiques et techniques (IST/CST)*

Outre la mission au niveau du Réseau des Génopoles confiée à B.Jordan et à une Chargée de Mission de Genopole Evry d'animer une action nationale IST/CST, Marseille Génopole s'implique au niveau local dans la communication scientifique à destination du grand public, en notamment pour préparer une exposition itinérante sur la génomique, en prenant part (B.Jordan) à différentes activités de communication scientifique tant au niveau local que national, en construisant un site web... Enfin une « Ecole de l'ADN », *start up* destinée à la formation en génomique du public, sur le modèle de celle de Nîmes[33] existant depuis fin 1998, sous statut Association 1901, est créée en décembre 2001 et embauche son premier salarié en octobre 2002 ; elle sera implantée à Marseille Luminy dans des locaux de l'INMED (Institut de Neurobiologie de la Méditerranée) qui propose une logistique et un équipement matériel, elle disposera d'une salle d'ateliers de la Faculté des Sciences et travaillera aussi à l'Agora des Sciences (avec le CCSTI), elle « tournera » pour présenter des ateliers et des conférences dans différentes manifestations, et séminaires de formation professionnelle (CNRS, INSERM, AP-HM..), et intervenir dans des établissements scolaires, avec un financement initial du Réseau des génopoles, puis des subventions de la Région PACA, du CG13, de la Ville de Marseille, d'associations de maladies génétiques, et une prévision d'autofinancement ; elle débute ses activités en février 2003 avec un effectif de deux salariés, docteurs en biologie cellulaire et moléculaire.

#### *2.4.2.2. L'implication des différentes institutions dans les ressources de Marseille Génopole*

*- Des financements initiaux diversifiés et des budgets des actions (2000-2003) équitablement répartis a priori.*

Marseille Génopole a reçu ses financements initiaux du Ministère fin 2000, donc pour l'exercice 2001, et par ailleurs le décalage de près d'un an entre les AP et les CP de la comptabilité publique, l'incertitude des projections financières à partir des financements demandés, l'annulation a posteriori en 2004 des crédits CNRG 2003, le versement de reliquats 2001 en 2004, rendent difficile d'établir une présentation des financements des opérations de MG en temps réel. Les génopoles « première vague » avait eu un financement ministériel global, celles de la « deuxième vague » ont eu un financement ciblé sur des opérations, et ultérieurement les financements récurrents ont toujours été ciblés. Cependant MG est la seule génopole à avoir (au lieu d'une attribution directe aux laboratoires porteurs d'opération) traité l'ensemble des financements obtenus de diverses sources  par une centralisation puis une répartition pondérée par le Comité Exécutif, établi une gestion « personnalisée » pour chaque action, donc un  suivi analytique opérationnel, au niveau du Bureau, l'organisme gestionnaire des fonds (l'Université de la Méditerranée) étant récepteur des différentes

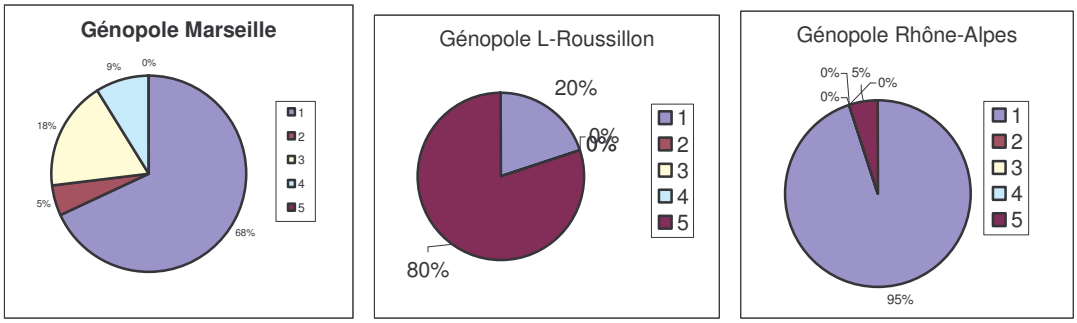
[33] L'Ecole de l'ADN est un espace de débat et de communication scientifique, technique et industrielle  sur les avancées de la biologie moléculaire et de la génétique. Sa mission consiste en la conception, la réalisation et la présentation d'ateliers scientifiques de haut niveau technologique à l'adresse de différents publics.

sommes allouées par le Ministère et les collectivités territoriales et prélevant des frais de gestion, dont certains sont contestés par le Bureau de MG.

Les différentes génopoles ont eu de grandes disparités dans l'origine de leurs fonds : le FNS a subventionné 68% du financement de Marseille Génopole, 20% de Génopole Languedoc-Roussillon, 95% pour Rhône-Alpes, et 14% pour Evry. Marseille Génopole est la seule à avoir eu dès le départ des financements de trois collectivités territoriales. Les génopoles fortement tributaires des crédits étatiques ont donc subi à partir de 2002 les discursivités de la politique nationale de recherche (traduites entre autres dans la dissociation de la direction de Génopole Evry et du Réseau National des Génopoles, avec la démission de P. Tambourin), et de fortes incertitudes financières.

**Graph. 2**

**Comparaison des financements initiaux des génopoles Marseille, Rhône-Alpes, Languedoc-Roussillon**




*Légende : 1 FNS, 2 Ville, 3 Département, 4 Région, 5 Autres* *Source : Ernst § Young, 2003*

A sa création, la politique du Comité Exécutif de Marseille Génopole a été de constater les regroupements d'équipes, de ne pas évaluer les projets d'opérations et de répercuter toutes les demandes de financement au Ministère (FNS) (*« donner une chance à chaque opération »).* Le Comité Scientifique du Programme Génomique avait demandé un élargissement du projet de 1999 à d'autres équipes, mais dans un premier temps il n'a financé que le transcriptome et l'exploration fonctionnelle de la souris *(« En fin de compte, les projets financés ont été les projets initialement présentés et les autres n'ont pas été reconnus et soutenus par le Ministère » entretien MG).* Le Comité Exécutif de la génopole a alors, dans un but de conciliation des équipes et actions scientifiques, décidé d'affecter les fonds venant des collectivités territoriales à l'équipement de ces opérations non financées, en particulier la génétique médicale. Par la suite, certaines opérations ont été reconnues par le CNRG et financées dans une certaine mesure, selon leur évaluation nationale.

Entre fin 2000 et fin 2002, les **ressources financières cumulées de Marseille Génopole** ont donc eu pour origine : - Ministère (FNS) 6,9 M€ (HT)

- Région 0,9
- Département 1,8

- Ville 0,45

soit en tout environ **8,5 M€** pour cette période d'installation. Les fonds du Ministère étant dédiés à l'équipement et au fonctionnement des plateformes, la génopole devait compléter cette enveloppe en sollicitant d'autres institutions, tant pour des subventions (Région, Conseil Général, Ville...) allouées sans destination particulière, que pour financer des postes CDD (organismes publics de recherche) ou couvrir des frais de fonctionnement.

Le Conseil Régional a inscrit son soutien à Marseille Génopole dans le CPER 2000-2006 (il annonce une subvention de 193 MF pour la structuration de la « Génopole Marseille Luminy », et a signé deux conventions d'objectifs pluriannuelles de 4 ans, l'une avec l'INSERM, l'autre avec l'Université de la Méditerranée (cf. encadré infra).

Les objectifs du CPER concernant le transfert technologique et la valorisation de la recherche d'une part, l'enseignement supérieur, la recherche et la culture scientifique d'autre part, sont financés tous domaines confondus par environ 14% de l'engagement financier régional du Plan.

A part Genopole Evry, devenue Genopole Ile de France en 2002, au financement de laquelle le Conseil Régional participe abondamment pour plus de la moitié[34], Marseille Génopole est la seule, avec dans une moindre mesure l'Alsace, à avoir obtenu une subvention de démarrage de la Région. Ce positionnement du CR s'accorde aux préconisations faites dans une étude commanditée en 2001 sur les coopérations scientifiques et technologiques de la Région PACA : la politique régionale, dans sa stratégie de captage de ressources du 6ème PCRD, pourrait développer, à côté des thématiques d'excellence prioritaires, des secteurs encore faibles, mais stratégiquement porteurs, tels les biotechnologies (cf. encadré infra).

Les **coopérations scientifiques et technologiques** de la **Région Provence-Alpes-Côte d'Azur :** quelques perspectives de développement, Etude pour le Conseil Régional, Intervenance, **2001**

Dans le cadre de la préparation du 6ème PCRD, et en s'appuyant sur les positions des acteurs régionaux rassemblées à cet effet par Méditerranée Technologies, il s'agissait d'identifier les points forts scientifiques et techniques de PACA, et de dégager des pistes de coopération inter-régionale.

En matière de R/D, le secteur aéronautique et le spatial génèraient 46% des dépenses, la chimie (sans la pharmacie) 12%, l'électronique, l'instrumentation et le biomédical 15%, la pharmacie 5% (source : enquête annuelle Recherche Entreprises du MRT 1998). Les biotechnologies n'étaient pas prises en compte faute de codification INSEE.

En ce qui concerne le score budgétaire des acteurs de PACA dans le 4ème PCRD, les entreprises ne percevaient que 24% des subsides (les PME se déclarant, sauf exception, peu concernées par les projets européens), et les organismes de recherche 87% des ressources perçues par les acteurs publics; cette situation est spécifique à PACA. En terme de programme, PACA était leader français dans deux domaines, la fusion nucléaire contrôlée et les sciences et technologies marines ; en biotechnologies, PACA n'occupait que le 5ème rang français ; en biomédecine et santé, le score était très mauvais (moins de 1% du budget européen alloué à ce secteur).

Dans les thématiques à retenir prioritaires par la politique régionale dans sa stratégie vis-à-vis du captage de ressources du PCRD, l'étude notait qu'à côté des secteurs d'excellence de la région, il pouvait être intéressant de renforcer de façon volontariste des secteurs encore peu développés, mais stratégiquement porteurs, tel celui des biotechnologies. Sur les applications santé, des coopérations inter-régionales pourraient voir le jour avec Rhône-Alpes en structurant un axe Lyon-Marseille dans le domaine de la microbiologie ; sur la nutrition, avec Languedoc-Roussillon.

[34] Financement initial de Genopole Evry : 14% FNS, 1% Ville, 27% Département, 55% Région, 3% autres (source Ernst §Young 2003).

**Contrat de Plan Etat-Région 2000-2006**

Programme *Développer durablement les territoires :*

Dynamiser l'économie régionale au service de l'emploi
- Soutenir le transfert de technologie et la valorisation de la recherche (79 MF) :
. la valorisation de l'offre technologique régionale avec des actions permettant une meilleure lisibilité de l'offre des laboratoires et favorisant le développement de projets économiques issus du secteur de la recherche publique (accompagnement de la structuration de l'offre technologique régionale émanant des laboratoires publics de recherche et création de 2 incubateurs d'entreprises, financés hors contrat)
. les actions et les moyens des prestataires de transfert, avec un soutien apporté aux actions de recherche coopérative communes à des laboratoires publics et privés, aux centres de compétences technologiques ;

Programme *Investir dans la formation et renforcer la cohésion sociale :*

Former et qualifier les femmes et les hommes
- Enseignement supérieur, recherche et diffusion de la culture scientifique (871 MF) :
. Participer à la construction de pôles de compétences sur la base d'une meilleure synergie entre l'enseignement supérieur et la recherche, par des opérations participant à la valorisation économique des filières et s'articulant autour de pôles thématiques et géographiques :
. au niveau de l'Académie d'Aix-Marseille, le pôle Marseille Sud est concerné par le renforcement du pôle Sciences de la Vie, la structuration de la génopole,
. s'agissant de l'évolution des formations d'ingénieurs, le programme de restructuration et de développement de ces formations prend en compte le développement de l'ESIL dans le domaine des biotechnologies et de la bioinformatique.

**Conventions d'objectifs pluriannuelles 2000-2004**

Avec l'INSERM, signée le 18 février 2000 :

*Objectifs* . renforcer le potentiel scientifique, biologique, médical et en santé en PACA,
. favoriser la valorisation économique et sociale des résultats de recherche acquis dans ce domaine
. développer la diffusion, l'information et la culture scientifique et technique auprès des milieux socio-professionnels,
. favoriser la formation à et par la recherche.
*Moyens* Cette coopération peut prendre notamment la forme d'un financement conjoint d'opérations pouvant bénéficier soit à des formations propres ou mixtes de l'INSERM, soit extérieurs reconnus par l'INSERM, soit à des IFR associant l'INSERM : *équipements, programmes de recherche, colloques et manifestations scientifiques ;* le financement conjoint de post-doctorants ; le financement conjoint d'opérations de coopérations scientifiques internationales, la mise en œuvre d'actions conjointes de valorisation, d'information et de formation d'intérêt régional.

Avec l'Université de la Méditerranée, signée le 27 mars 2000 :
Les objectifs et les moyens sont similaires à ceux de l'INSERM.

- *Les autres ressources : une faible implication des EPST*

Le noyau de base des plateformes a été constitué par l'ensemble des instruments, outils, moyens informatiques rassemblés précédemment in situ dans les laboratoires des EPST, les CHU, les universités, par les équipes de recherche pour leurs propres programmes, ou par des services communs, ou déjà mutualisés dans les IFR. Les fonds publics ont donc abondé sur des constructions historiques préexistantes pour les doter d'équipements de haute technologie pour une mise à niveau, permettant une approche à grande échelle.

Pour les ressources en personnel, une quinzaine de CDD d'ingénieurs et assistants ingénieurs ont été créés pour 2 ans pour le fonctionnement des plateformes (Bioinformatique, Transcriptome,

Exploration fonctionnelle, Drosophile, Génomique structurale). Certaines plateformes sont en libre accès (Variation du génome, pas d'utilisateurs extérieurs pour le séquençage microbiologique). Les tutelles des laboratoires ont mis dans certains cas à disposition des plateformes des personnels dédiés, ou par la suite des créations de postes pour succéder aux CDD, mais dans une proportion très insuffisante pour maintenir de façon autonome l'activité des plateformes (sauf pour la protéomique, deux ingénieurs CNRS recrutés en 1999 et 2000, et un poste CNRS/INSERM demandé en 2002 pour ouvrir les services de la plateforme à la communauté).

L'Université de la Méditerranée (Faculté des Sciences) a fourni à la génopole des locaux (200m2), pour partie destinés à une future salle de formation en bioinformatique, et pour partie à l'hébergement de la cellule de gestion de Marseille Génopole, comprenant le directeur (CNRS), le coordinateur scientifique (CNRS), un Chargé de mission Administratif et Financier mis à disposition par l'INSERM, et une Attachée de Direction rémunérée dans un premier temps par la Route des Hautes Technologies, puis sur contrat CDD géré par l'Université. Le problème du recrutement sur poste stable de personnel de gestion et d'un budget de fonctionnement ad hoc a été récurrent depuis la fondation de Marseille Génopole, comme dans d'autres.

La génopole apparaît ainsi non seulement multi-sites, mais pluri-institutionnelle, mêlant des statuts divers et des cultures scientifiques dans des champs différents, le tout devant se fondre dans un creuset pour développer des thématiques de façon complémentaire et cohérente, pour la mise en place de projets à grande échelle devant atteindre, dans un processus de concurrence sélective, un niveau d'excellence internationale.

#### *2.4.2.3. Des objectifs prioritaires et un développement inégal des thématiques, mais une émergence de coordinations autour de l'instrumentation*

La montée en puissance de l'équipement des plateformes devait servir les principaux objectifs scientifiques de MG, qui étaient de stimuler un changement culturel dans les pratiques des « bons » laboratoires de biologie moléculaire, par l'adoption d'une approche plus génomique et à grande échelle appuyée sur l'instrumentation. Ces objectifs ont été inégalement atteints dans la période d'émergence de la génopole car tous les domaines n'étaient pas similairement prêts à implémenter des approches génomiques et la «révolution conceptuelle» qu'elles impliquent. Les plus aptes à cette mutation, la bioinformatique, le transcriptome, la génomique fonctionnelle chez les vertébrés et non-vertébrés, la biologie structurale, ont de fait présenté des actions qui ont été les premières reconnues par le Ministère de la Recherche, soit par ses dispositifs incitatifs directs, soit par le financement de la génopole.

Mais cette structure additionnelle a bien été un outil de coordination, ou au moins d'interactions croissantes entre des groupes de recherche auparavant indépendants et dispersés, les plateformes

constituant un instrument d'intermédiation (des « dispositifs intermédiaires » constitutifs de réseaux sociotechniques) ; et dans certains cas, par exemple pour le transcriptome, des collaborations fortes ont pu être développées entre les chercheurs expérimentateurs et les bioinformaticiens, et bien que ces interactions aient été au départ «tirées» *(pulled*) par la technologie, elles ont pu aboutir à plusieurs co-publications scientifiques.

Le Comité Exécutif, réunissant presque mensuellement un groupe d'une douzaine de scientifiques représentant les différents domaines, technologies et structures impliquées (au début, le Directeur de Méditerranée Technologies y a siégé au titre de la valorisation, par la suite l'Université de la Méditerranée a été représentée par le doyen de la Faculté des sciences) a été un lieu de discussions (parfois très vives) sur les objectifs et réalisations scientifiques et l'allocation des ressources, favorisées par la centralisation des fonds nationaux et locaux et leur redistribution « démocratique », le directeur étant parfois amené à trancher au vu des plaidoiries et contestations des différents représentants d'opérations; mais à travers ces échanges et décisions communes, la génopole s'est constituée, *« dans une certaine mesure »* (dixit le second directeur), par une forme d' « apprentissage procédural » en un groupe à personnalité commune agissante.

Plusieurs plateformes ont été établies dès l'origine avec une ouverture à des utilisateurs extérieurs, et pas seulement de la génopole, alors que d'autres restaient des équipements internes à un IFR. Dans le premier cas, l'ouverture des plateformes a eu des effets positifs pour les personnels impliqués dans leur fonctionnement, en présentant des opportunités de collaborations nouvelles, mais le déficit en postes et en personnels expérimentés a réduit cet effet bénéfique, et le problème du statut des personnels travaillant sur les plateformes s'est rapidement posé en termes de propriété intellectuelle, de signature des publications issues des expérimentations sur les plateformes, de reconnaissance de carrière. Les plateformes existantes doivent à présent (en fin de période d'installation) servir de bases pour développer des programmes scientifiques qui sollicitent leur fonctionnement à plein régime, les équipements étant encore sous-utilisés ; et ces programmes doivent s'appuyer sur des coopérations croissantes avec les mathématiciens et les physiciens.

Les activités de transfert technologique doivent aussi être développées, donc des liens plus étroits doivent être tissés avec les différentes structures de valorisation ou d'accompagnement à la création d'entreprises, pour permettre une meilleure intégration de ce volet des missions de la génopole avec ses développements scientifiques et un soutien à ses éventuels porteurs de projet de start up.

Le **Tableau1** suivant rend compte des objectifs prioritaires et stratégies de développement des thématiques scientifiques ou transversales.

# Thématiques

| Projet initial | Immunologie - Biologie du développement - Sciences médicales | | | |
|---|---|---|---|---|
| **Objectifs et stratégie de développement** | | | | |
| **Thématiques cibles** | **Objectifs prioritaires 2001** | **Objectifs prioritaires 2002-2003** | **Laboratoires impliqués** | **Montant des investissements** |
| -Transcriptome<br>-Exploration fonctionnelle I (Vertébrés)<br>-Exploration fonctionnelle II (Non vertébrés)<br>-Variations du génome<br>-Génomique du Cancer<br>-Séquençage en microbiologie<br>-Génomique structurale<br>-Protéomique<br><br>TRANSVERSE<br>-Bio-informatique : Animation/Valorisation<br>-Bio-informatique/Enseignement | ▪Mise en place du Consortium<br>▪Implication des collectivités territoriales dans le cadre du Contrat de Plan État Région (Conseil Régional, Conseil Général, Ville de Marseille)<br>▪Mise en place de la plate-forme Transcriptome<br>▪Mise en place de la plate-forme Exploration fonctionnelle chez la souris<br>▪Mise en place de la plate-forme Génomique structurale<br>▪Réalisation de moyens de communication (Site Web, plaquettes, dépliants, panneaux) | ▪Mise en place d'un GIS (Groupement d'Intérêt Scientifique)<br>▪Recrutement d'un chargé de mission valorisation<br>▪Association avec Nice (Plateau transcriptome)<br>▪ Ouverture de l'animalerie inter-IFR (1er trim 2003)<br>▪Ouverture sur l'extérieur de la plate-forme Drosophile et Trieur C.Elegans<br>▪Mise en place de la plate-forme Protéomique<br>▪Animation bioinformatique et développement des contacts avec physiciens et mathématiciens<br>▪Ouverture de la plate-forme Bioinformatique Enseignement<br>▪Présence dans les congrès, salons et actions avec le CCSTI (Centre de Culture Scientifique Technique et Industrielle)<br>▪Création d'une école de l'ADN à Marseille | •IFR 11 CNRS/INSERM<br>•IFR 15 CNRS/INSERM<br>•IFR 48 INSERM<br>•IFR 57 INSERM<br>•FRUMAM | Total (2000+2001+ 2002) : 10 Millions d'Euros<br><br>-Transcriptome : 2,523 Millions d'Euros<br>-Exploration fonctionnelle I (Vertébrés) : 1,866 Millions d'Euros<br>-Exploration fonctionnelle II (Non vertébrés) : 0,814 Millions d'Euros<br>-Variations du génome : 0,405 Millions d'Euros<br>-Génomique du Cancer : 0,197 Millions d'Euros<br>-Séquençage en microbiologie : 0,548 Millions d'Euros<br>-Génomique structurale : 1,557 Millions d'Euros<br>-Protéomique : 1,541 Millions d'Euros<br><br>TRANSVERSE<br>-Bioinformatique Animation/Valorisation : 0,426 Millions d'Euros<br>-Bioinformatique/Enseignement : 0,183 Millions d'Euros<br>Action IST/ CST : 0,018 Millions d'Euros |

*Tableau 1 Source : Marseille Génopole, pour Ernst § Young 2002*

### *2.4.3. Des facteurs spécifiques territoriaux dans l'implantation de Marseille Génopole*

#### *2.4.3.1. Une lente structuration locale et un élargissement régional réticent*

Le projet initial de la génopole était fondé sur une proximité géographique restreinte à une logique de site, celui de la biologie d'excellence sur le Parc Scientifique et Technologique de Marseille Luminy, et une proximité nécessaire de méthodologie : l'équipe la plus importante de bioinformatique à Marseille était internationalement reconnue, et associée à un groupe de génomique structurale, ces deux éléments entraient dans le noyau du projet et l'IGBSM devait déménager sur Luminy. Au-delà, le porteur du projet, ancien directeur de l'équipe TAGC du CIML, avait déjà, pour développer sa recherche sur une échelle moyenne d'ADNc au milieu des années 90', progressivement établi une interface entre le « monde du génome » et les groupes de généticiens intéressés par les aspects fonctionnels du système immunitaire et les applications diagnostiques et thérapeutiques, notamment en oncologie (axe Jordan, CIML/Mawas, IPC), et les généticiens médicaux à la recherche de gènes de maladies (axe Jordan/Matteï, Faculté de Médecine La Timone). Il jugeait donc plus efficace de fonder la génopole sur des dynamiques préalables.

C'est donc cette configuration reposant sur un réseau existant qui a dans un second temps été proposée, *« sur une revendication de l'Université médicale, alors qu'à part le labo X ils n'étaient et ne sont toujours pas dans l'optique génomique » (entretien MG).* L'injonction d'élargir ensuite à d'autres équipes marseillaises pour que le projet soit labellisé, d'inclure des laboratoires de protéomique et des laboratoires de la Faculté de Médecine Hôpital Nord, ne correspondait pas à l'objectif d'adoption de méthodes à grande échelle. Elle engageait des équipes sans nouveau projet véritable dans un comportement d'agrégation opportuniste pour bénéficier de nouveaux équipements de laboratoire. Dans la période d'émergence de la génopole, la tenue du Comité Exécutif a donc été tout d'abord un lieu de confrontations concurrentielles (biologistes/médecins, bioinformaticiens/physiciens, luminiens/autres sites…), puis de prises de décisions « communautaires », fruits d'ajustements partiels et provisoires, notamment par rapport à la politique ministérielle, à la direction du Réseau, aux différentes évaluations. Si, comme il a été dit plus haut (2.4.2.3), des collaborations ont été nouées entre certaines équipes, beaucoup sous l'impulsion des méthodes de la bioinformatique bousculant les disciplines, elles n'ont pas débouché dans un premier temps sur des projets transversaux, sur le site de Luminy qui était structuré ex-ante, les projets de recherche existaient auparavant.

En revanche, là où la structuration interne de site n'existait pas, la génopole a pu avoir des effets de rapprochement, et modifier le cours des choses en faisant sauter quelques cloisonnements : *« A la Fac de Médecine, çà a eu un effet parce que le site était le moins organisé, voire totalement désorganisé. Il y a eu d'abord les IFR, le plateau technique est arrivé en mars, çà a amené des*

*projets, par exemple la création de modèles à façon immunogénétiques, donc pathologiques, puis de nutrition, qui n'auraient jamais eu lieu sans Marseille Génopole ; il y a des projets transversaux » (entretien Directeur d'Unité INSERM). « MG a un peu figé les situations, mais elle a peut-être apporté des discussions sur la protéomique entre Joseph Aiguier, Hôpital Nord, Fac de Médecine » (entretien MG).*

Cependant, sur le plan scientifique, l'avancement vers des projets renouvelés n'est pas encore patent : *« MG a été trop basé sur la pompe à fric et pas assez sur des projets forts en amont, novateurs. Il faut faire de nouveaux groupes avec de nouvelles équipes, avec une autre politique ; on n'est pas obligés à faire les mêmes choses qu'avant » (entretien MG).*

*« Au moment de la création des génopoles, il y avait des dynamiques très isolées par rapport à la génomique » (entretien Nice).* L'association de la plateforme Transcriptome de Nice Sophia-Antipolis à Marseille Génopole, puis son intégration régionale, a été au début traitée avec réticence, la raison mise en avant étant que contrairement au cas Lyon-Grenoble, Nice n'avait pas présenté de projet de génopole, et n'avait donc pas été évaluée par le Comité scientifique ministériel.

Effectivement, les directeurs de laboratoires de biologie PACA Est, très dispersés, n'estimaient pas avoir une masse critique suffisante ou avaient une orientation génomique thématique différente (INRA). Certains directeurs d'instituts, comme M.Lazdunski[35], n'adhéraient pas à la démarche génomique. Mais de fait, se poursuivait aussi le clivage infra-régional entre PACA Ouest et PACA Est, des logiques territoriales différentes ancrées dans les positionnements d'acteurs, y compris dans le système d'enseignement supérieur et de recherche[36].

La posture marseillaise a changé avec la création de la plateforme Transcriptome. Après un voyage aux Etats-Unis en juin 1999, Pascal Barbry, DR CNRS à l'Institut de Biologie Moléculaire et Cellulaire (IBMC), crée en octobre 1999 une équipe travaillant sur les puces ADN, et une plateforme financée par la Ligue de Lutte contre le Cancer et le GIP HMR Aventis. La plateforme produit et met en œuvre des biopuces sur lames de verre, avec détection de sondes fluorescentes. Deux projets biologiques (puces biomédicales et génomique insectes ravageurs), mis en œuvre l'un par l'IBMC (P. Barbry), l'autre par une équipe mixte INRA/Université (ROSE, R. Feyereisen) ayant créé des relations étroites, utilisent directement les techniques d'analyse du transcriptome et les outils de bioinformatique. Le CNRS et l'INRA ont mis des moyens humains sur cette plateforme et prévoient de consolider cet effort, le CNRS investissant les aspects pharmacologique et médical, l'INRA la problématique agronomique et environnementale. La Région soutient financièrement fortement ce projet, dans le CPER. En juin 2001, un dossier « génomique » est envoyé au Ministère en transitant par Marseille (qui donc avalise le projet). P. Barbry est ensuite contacté par Pierre Chambon, Président du Comité Scientifique du Programme Génomique. Les discussions de rapprochement avec Marseille Génopole évoluent au fur et à mesure de nouveaux éléments. En octobre 2001, P. Barbry est nommé

[35] M.Lazdunski a créé à Sophia Antipolis l'Institut de la Complexité, sur biologie et informatique, avec l'IBMC.
[36] Cf. C. Crespy « Le soutien public à la recherche et à l'innovation en France : vers une politique des régions ? L'exemple de la Région PACA », Thèse en cours, LEST UMR6123, Aix-en-Provence

coordinateur national du Réseau pour la thématique Transcriptome. En novembre 2002, le site Transcriptome de Nice /Sophia est associé à l'opération Transcriptome de Marseille et un représentant de Nice Sophia est invité à siéger au Comité Exécutif de MG. Le Consortium intègre trois laboratoires de Nice Sophia dans le champ du transcriptome et en informe le Réseau National ; la coordination, l'information réciproque et des actions communes au niveau européen seront recherchées. Le Comité Exécutif entérine l'accord. En 2003, l'intégration est achevée et Marseille Génopole devient Marseille Nice Génopole.

Mais avant cette issue, l'adjonction de Nice Sophia à MG a suscité beaucoup de frilosité : la présentation de la plateforme Transcriptome de Nice n'est pas prévue par le Comité Exécutif MG pour l'audit interne Réseau de juin 2002 *(« C'est le développement des plateformes qui est prioritaire, avec une taille critique nationale, pas l'agglomération de plateformes. Qu'apporterait la plateforme de P. Barbry à Marseille Génopole ? » Comité Exécutif MG).* Mais à l'issue de sa visite, P.Tambourin, Directeur du Réseau, a souhaité la réussite de l'association de MG avec Nice. Pour les responsables de MG, les acteurs du niveau national font des confusions entre politique de site, politique régionale etc…Se pose aussi une question de concurrence technologique avec l'Hôtel Express, en tant que tous deux centres CITA dans le projet CIT[37] de la Ligue Nationale de Lutte Contre le Cancer. La réunion de novembre 2002 entre les principaux responsables de MG et de l'opération Transcriptome définit les politiques respectives sur le plan technologique, la spécificité de Marseille étant la détection radioactive sur membranes nylon, celle de Nice la détection fluorescente sur lames de verre, sans que ce soit définitif ni exclusif.

Plus largement, la direction de Marseille Génopole est opposée à un élargissement extérieur régional, qui vaut aussi pour une équipe du CEA Cadarache, candidate à une intégration ; et elle vilipende les décideurs politiques nationaux *« qui ont bousculé les scientifiques des régions »,* en réalité la configuration issue de la spécificité territoriale. Cette posture évoluera par la suite rapidement sous la pression de l'action publique nationale au sein du Réseau, donc une appropriation « contrainte » des règles édictées par le Ministère prévalant dans le fonctionnement des génopoles appelées à perdurer, mais aussi par la coordination définie dans l'établissement de collaborations effectives, dans les pratiques scientifiques.

#### *2.4.3.2. Une trop grande dispersion et stratification des structures de valorisation et de transfert technologique, face à un environnement encore peu favorable aux biotechnologies (déficit d'outils de financement, et absence de grands groupes industriels)*

Le Parc Scientifique et Technologique de Luminy avait depuis 1995 un incubateur dans l'Association Grand Luminy, reconnu officiellement par le Ministère de la Recherche depuis 1998, mais qui n'était pas exclusivement dédié aux projets en Sciences de la vie. Il avait à son actif en 2000

[37] Centre d'Analyse pour le projet Carte d'Identité des Tumeurs (CIT) utilisant des cDNA fournis par le CNS.

douze créations d'entreprises, dont deux avaient cessé leur activité ; la thématique biotechnologies était la plus fréquente ; l'incubateur revendique la création des entreprises Trophos, Innate Pharma, et Ipsogen. L'Appel à projets Incubateurs du Ministère, en mars 1999, pour un soutien de trois ans, a suscité en première réponse en PACA une multiplicité de projets portés par des organismes semi-publics d'animation et de transfert technologiques, et par chacune des six universités, sans aucune concertation avec les acteurs territoriaux. Le Ministère a obligé les différents acteurs institutionnels à se fédérer, et a privilégié l'échelon régional. S'est ouverte alors une longue période (près d'un an) de discussions et négociations reconnaissant les diversités territoriales, et deux projets seulement ont été présentés, l'un pour PACA Est qui était un prolongement de l'incubateur de la Fondation Sophia-Antipolis, l'autre pour PACA Ouest, où les universités ont été mises en avant au détriment des structures d'animation et de valorisation auparavant existantes. En juillet 2000, les quatre universités d'Aix-Marseille et d'Avignon ont surmonté leurs divergences et créé l'incubateur inter-universitaire IMPULSE, auquel le CEA s'est associé en 2002. Les organismes financeurs sont le Ministère de la Recherche, la Région, le CG13 et le Conseil Général du Vaucluse. Les partenaires de départ sont les structures d'accompagnement sur les quatre sites (Marseille Innovation, Agroparc, l'Europôle Méditerranéen de l'Arbois, l'Espace de convergences Grand Luminy), des structures d'enseignement et de recherche (CNRS, CCIMP Groupe ESC et Groupe ESIM, PoPSud, et l'IAE d'Aix en Provence), des structures de soutien à l'innovation (ANVAR, INPI, Provence Promotion, Primaveris, ADEVE).

IMPULSE aide à toutes les étapes du projet jusqu'à la création d'entreprise, et la somme qui lui est attribuée par projet (27 projets possibles) par le Ministère est de 22 500 Euros, et permet de faire appel à des compétences extérieures pour les différentes expertises (propriété industrielle, études de faisabilité et de marché, recherche de fonds d'amorçage puis de capital-risque, *business plan*, partenariats.etc..), mais il ne propose pas d'hébergement d'incubation. L'incubateur de Grand Luminy, après une période d'observation, a joué la complémentarité et signé un accord de collaboration avec l'Incubateur universitaire Impulse, et en 2003 il a transformé sa dénomination en A2CE, Dispositif d'Accueil et d'Accompagnement à la Création d'Entreprises, présentant aux porteurs de projets retenus par le Comité de pilotage un « soutien stratégique » avec un volet Conseils (*coaching*, suivi du projet, expertises, formations…) et un volet Réseaux (mise en relation avec les institutionnels, les conseillers d'entreprises, les acteurs du marché, les investisseurs potentiels), et également des prestations logistiques, avec un hébergement possible, la proximité de plateformes technologiques, des espaces de documentation. Sept projets Grand Luminy étaient labellisés par l'incubateur Impulse début 2003, dont Gensodi le premier projet à avoir été « co-incubé » par les deux structures. Le directeur a ensuite engagé un Chargé de mission en biotechnologies, pour affirmer une spécificité de la structure de Grand Luminy liée à la concentration et à la réputation scientifique des laboratoires de biologie sur le site, mais aussi à la présence nouvelle de la Cellule de gestion de Marseille Génopole.

En perspective, la construction d'une deuxième tranche immobilière Luminy Biotechs Phase II[38], financée par la Communauté Urbaine Marseille Provence Métropole, dont Marseille Aménagement est maître d'ouvrage, sera actée en 2005 pour achèvement fin 2006, et une pépinière biotechs à vocation régionale devrait y prendre place. Les biologistes porteurs de projet d'entreprise préfèrent rester à proximité de leur laboratoire d'origine, quand ils n'y restent pas installés pendant toute la phase de lancement, ce qui brouille « abusivement » pour certains acteurs de terrain les frontières du public et du privé.

Le maillon faible du processus de création d'entreprise reste, selon la plupart des candidats, l'absence de réels fonds d'amorçage, car SofiPaca et Primaveris, qui devraient assumer ce rôle, se situent plutôt au niveau du capital-risque, plus accessible quand l'étape précédente a été franchie.

*« Tous ces fonds d'amorçage régionaux qui pourraient permettre l'essor des biotechs locales suggèrent de faire le pré-amorçage et amorçage avec les contrats publics des labos. Ils sont complètement verrouillés par le financier, avec aucune mission des pouvoirs publics locaux. Je ne comprends pas pourquoi il n'y a pas des opérations ciblées amorçage-biotech-collectivités…ou alors les collectivités s'en foutent, tout se passe en relations privées…Les structures de valorisation ici, la caractéristique majoritaire est qu'il n'y a pas d'argent derrière, c'est de la relation publique, boite de communication qui met en relation avec d'autres… Il faudrait des cellules de proximité par site ou par IFR qui aillent dans les labos repérer les projets, informer les chercheurs, faire suivre le circuit, ensuite les injectent vers un incubateur, vers un certain nombre de Transferts qui surtout doivent se mettre en réseau…Ce problème d'amorçage, le programme Génopoles ne peut pas le résoudre, ce n'est pas le rôle du public pur, en tant que programme ministériel. Pour tout ce qui est amorçage local, le pouvoir politique local devrait pouvoir mettre plus de pression et s'en occuper plus qu'avant…l'amorçage c'est pas forcément du financier pur, c'est de l'aménagement du territoire, ce sont des considérations de développement économique et régional…après les fonds nationaux viendront d'autant plus facilement que le régional sponsorise les premières étapes d'une opération… » (entretien MG, fin 2002).*

La dispersion, donc la redondance, et l'empilement historique des structures de valorisation et de transfert technologique ne sont pas un facteur favorable de cohérence pour développer la relation entre la recherche et l'innovation, ou la création d'entreprises. Toutes les collectivités territoriales financent au moins une structure, les organismes de recherche ont leur cellule de valorisation régionale, ou une représentation régionale pour INSERM Transfert. L'émergence des Universités *« qui souhaitent prendre le leadership régional, et à partir de là elles vont très vite, sans expérience, et excluent un peu les EPST, ceci a été perturbant » (entretien MG)* multiplie encore les strates successives d'intervention dans cette intermédiation. L'Université de la Méditerranée crée en novembre 2000 une Cellule de valorisation au sein du Service Communication-Animation-Valorisation, et prévoit la mise en place d'une filiale, société de valorisation de droit privé des recherches valorisables dans l'Université (gestion de contrats, gestion des personnels, propriété intellectuelle, prise de brevets…), pour compléter les maillons de sa stratégie, jusqu'à l'orientation éventuelle vers l'incubateur Impulse. Cette Cellule doit avoir un rôle « en amont », de détection des recherches valorisables, d'information et de sensibilisation des chercheurs, de repérage du tissu industriel potentiellement intéressé. Ce pourrait être un rôle de proximité de site, dans un système de valorisation à deux niveaux complémentaires. Mais lorsque cette fonction est décrite largement

[38] La première tranche de Luminy Biotech avait consisté en un bâtiment isolé, pour des locaux industriels, qui sont restés en partie vides jusqu'à ce que l'Unité Inserm de Neurobiologie venant s'implanter le « squatte » en attendant la construction du nouveau bâtiment Inserm, inauguré en 2004 ; donc en 2000 il n'y avait pas de locaux disponibles pour de nouvelles entreprises.

comme *« une interface entre les laboratoires de recherche, les industriels, les collectivités territoriales et les structures administratives de l'Université » (interview du Responsable),* elle recouvre des territoires de compétences qui sont revendiqués par d'autres structures, soit des Directions déconcentrées ministérielles, soit les représentants des EPST, soit des structures d'accompagnement sur les sites de recherche, soit même des structures de valorisation au niveau des collectivités territoriales, qui présentent des panoramas de l'offre scientifique et technologique du territoire aux entreprises susceptibles de transfert. La fonction de communication est largement couverte, celle d'aide à l'innovation ou au transfert technologique, concrètement, l'est moins, et exige d'être externalisée pour jouer un rôle fédérateur indépendant des stratégies de tutelles institutionnelles ou politiques.

En mai 2002, l'Université de la Méditerranée crée une filiale, ProtisValor, de type SAS (Société par Actions Simplifiées au capital de 710 K€, dont l'actionnaire majoritaire, l'Université, détient 77,46%) donc de droit privé, qui prendra en charge la gestion des contrats de recherche et de transfert de technologie entre les laboratoires et leurs partenaires, et contribuera à diffuser les résultats des laboratoires, notamment ceux susceptibles d'aboutir à une prise de brevet ou à une création d'entreprise. Protisvalor gère, pour le compte de l'Université de la Méditerranée, des contrats de recherche et de prestations réalisées par les laboratoires avec le secteur privé, ou avec des partenaires institutionnels aux niveaux national et international. Il peut ainsi procéder à l'embauche sur CDD, et même sur CDI, pour les unités universitaires, acheter du matériel lourd qui sera ensuite rétrocédé aux laboratoires, assister au montage et à la gestion de programmes de R/D, notamment au niveau européen pour le 6ème PCRD, déposer et gérer des brevets et leur extension en partenariat avec la Cellule de valorisation de l'Université ou les structures spécialisées des OPR, proposer ses conseils à la négociation et la cession de licences, favoriser l'émergence de start ups exploitant des résultats de recherche des laboratoires, et agir en partenariat avec les incubateurs pour l'accompagnement des entreprises en création. Des structures régionales d'investissement pour la création d'entreprises, SOFIPACA et PROXIPACA-Finance, comptent parmi ses actionnaires. ProtisValor effectue un prélèvement de 12% sur le coût des contrats qu'il gère, dont 4% sont reversés à l'UFR et 2% à l'Université de la Méditerranée. L'Université insiste pour que tous les contrats de MG soient gérés par Protisvalor, malgré les objections du Responsable Administratif et Financier. Les salariés sur CDD de Marseille Génopole payés sur crédits MG se retrouvent ainsi gérés par Protisvalor. Mais cette simplification de gestion, quoique coûteuse, a le bénéfice d'une cohérence pour diverses actions, la chargée de mission pressentie par Marseille Génopole pour la valorisation, mais dont le poste n'a pu être financé, la DRRT étant défaillante, est recrutée à ProtisValor ; après un éclaircissement demandé par MG sur le partage des droits de propriété intellectuelle entre organismes, cette structure s'avère plus satisfaisante que la catastrophique gestion par l'Université de la Méditerranée.

### *2.4.4. Une évaluation prématurée de Marseille Génopole*

Le Programme Génomique ayant une durée de 4 ans, la pérennité des génopoles n'était pas assurée, du moins pour toutes, et dès 2001, une évaluation a posteriori des génopoles était prévue, mettant en regard les projets proposés et les réalisations fin 2002, sous différents aspects :

- une visite de la direction du Réseau des génopoles et du directeur du Programme Génomique du Ministère pour acter l'avancée des projets,

- une évaluation organisationnelle et manageriale, avec des indicateurs pour le suivi des génopoles, par le Cabinet de consultants Ernst § Young,

- un audit scientifique extérieur par l'EMBO (European Molecular Biology Organization), organisme regroupant depuis les années 60' les meilleurs experts européens dans les Sciences de la vie, et qui a été reconnu en 1994 comme expert pour évaluer les programmes scientifiques nationaux, actuellement sous la direction de Frank Gannon.

Etant « deuxième génération » et certaines de ses plateformes ayant démarré avec retard pour des raisons financières, Marseille Génopole était encore en période d'installation, et particulièrement handicapée pour une évaluation aussi précoce de fonctionnement.

#### *2.4.4.1. Un « état des lieux » de Marseille Génopole pour un audit interne par la Direction du Réseau, en juin 2002*

Cet audit interne a été considéré par le Bureau de MG comme le plus important pour l'avenir de la génopole. Toutes les opérations de MG ont été présentées à cette journée, soit oralement, soit par visite de la plateforme, y compris l'opération « Génomique du cancer » qui n'a pas été financée par le Ministère, la recherche sur le cancer relevant d'autres institutions. Deux start ups, l'une en incubation à Grand Luminy, Phylogenomix, l'autre déjà créée depuis septembre 1999, Ipsogen, en liaison avec les principaux instituts médicaux et scientifiques et en pleine expansion (24 salariés), sont présentées, après l'incubateur de Grand Luminy (et non Impulse). Les interventions de P. Tambourin, après avoir exposé sa position *(« Nous ne voulons pas des exposés scientifiques »*), critiquent des opérations qui ne présentent pas une analyse à grande échelle, et reçoivent des crédits ministériels qui doivent permettre une ouverture du laboratoire sur le reste de la communauté scientifique et industrielle, des chaînes de production automatisées, une augmentation de productivité (i.e. les caractéristiques des « grands instruments »), et non pas améliorer les équipements des laboratoires pour leurs propres projets. Le message scientifique est de dépasser la territorialité, de constituer des noyaux de projets nationaux pour se présenter au niveau européen en réseaux thématiques.

Sur le plan de la création d'entreprises, il est relevé *« un grand gap »* entre le potentiel scientifique et la création d'entreprises, *« qui devrait être 3 fois plus »*. Il faudrait mettre en place tous

les ingrédients de la chaîne de valorisation, des fonds de pré-amorçage et d'amorçage spécifiques, des capacités d'accueil qui tiennent compte de la spécificité des biotechnologies, *« il manque beaucoup d'outils »*.

Le Comité de pilotage de l'Incubateur Grand Luminy est critiqué comme étant composé principalement d'institutionnels financeurs, et non pas d'experts scientifique et industriels plus aptes à évaluer la viabilité et la maturité des projets. Et *« il ne faut pas se recentrer et s'isoler sur Luminy »*.

Cependant, la visite de P.Tambourin est appréciée par le Comité Exécutif de MG comme ayant globalement des conclusions positives, en raison de la qualité de la plupart des opérations scientifiques.

#### *2.4.4.2. L'évaluation scientifique de MG par l'EMBO (Rapport Janvier 2003)*

L'évaluation par EMBO a fait l'objet de procédures en plusieurs étapes, générale au vu des rapports établis par les génopoles[39], spécifique par des instigations sur chaque génopole. Après une évaluation globale conduite par un panel de 24 membres de EMBO, dirigé par un prix Nobel, Tim Hunt, chaque génopole a fait l'objet d'une observation plus détaillée par une équipe différente de trois membres. Chacun des membres a fourni un rapport, et leurs conclusions communes ont tempéré certains points dans le document final *(Propos du Directeur de MG)*.

Dans sa synthèse globale, l'EMBO se félicite du changement de politique scientifique française, qui prend enfin en compte les investissements lourds à faire pour une recherche compétitive en sciences du vivant, et soutient l'initiative du gouvernement de créer et financer de façon forte des centres pour la recherche génomique, par le biais du Programme des Génopoles, sur des sites qui étaient déjà reconnus comme des centres importants pour la recherche biologique. Il souligne que, loin d'être une politique scientifique *top down* qui s'imposerait aux chercheurs, ce Programme leur donne enfin les équipements nécessaires pour mener à bien des projets d'excellence qu'ils avaient déjà conçus. Outre l'implantation d'équipements permettant d'améliorer la capacité technique pour faire du haut débit, le but politique reconnu par EMBO était de diffuser les techniques nécessaires aux études génomiques dans toutes les régions (projets scientifiques à grande échelle), encourager les interactions des communautés scientifiques au niveau local, mais aussi national, d'améliorer la qualité scientifique des recherches en génomique, et de stimuler les activités biotechnologiques mesurées en termes de création d'entreprises et d'emplois. L'EMBO a été conviée à se concentrer sur la plus-value scientifique, ce qui a nécessité une évaluation de la qualité des plateformes installées et de leur impact sur la production scientifique des groupes de recherche qui y sont associés, au niveau de chaque site, et au niveau national une évaluation des technologies de plateformes.

[39] Sept questions posées aux directeurs de génopoles sur l'écart entre le projet initial et l'état de réalisation, et les conséquences de l'implantation de la génopole sur les formes structurelles et organisationnelles de la recherche. L'évaluation globale ne procède à aucun « classement » sur le plan scientifique.

Les **points forts** du Programme relevés par les experts portent :

. sur le plan des thématiques, le renforcement de l'excellence dans le séquençage de l'ADN, la protéomique, les modèles animaux « souris », l'analyse globale du transcriptome, l'analyse génétique des maladies humaines et la bioinformatique

. sur le plan des équipements, l'installation d'instruments de grande qualité, qui ont permis d'accélérer l'intégration des méthodologies à haut débit aux recherches classiques, et de les diffuser au plan régional

. sur le plan des pratiques scientifiques, la promotion de nouvelles collaborations, et l'accélération de la participation de la France aux activités européennes et internationales

. sur le plan de la valorisation des recherches, l'élaboration de structures nouvelles pour répondre aux besoins locaux, et la création de jeunes pousses technologiques.

Les **points faibles** mis en exergue relèvent quasiment tous des processus administratifs *« compliqués, lents, et peu réactifs en regard de l'objectif de soutenir une communauté scientifique enthousiaste » (EMBO)* : retards dans le versement des fonds, manque de réflexivité rapide du programme aux changements technologiques dans la post-génomique, perte des compétences des ressources humaines pour faire fructifier les investissements, en raison de contrats à court terme…

Sont cependant notés une redondance dans le développement de logiciels bioinformatiques (la bioinformatique en France n'est pas jugée de bonne qualité), et le fait que l'enseignement devrait être l'objet de coopération entre les centres.

Dans son évaluation globale (au niveau national) des plateformes thématiques, s'agissant du transcriptome, EMBO adopte deux recommandations :

. pour la production de puces Affymetrix, une seule plateforme suffirait pour permettre l'accès de toutes les génopoles ; elle devrait être couplée avec une base de stockage de données centralisée et un équipement partagé d'outils d'analyse bioinformatique, pour permettre des comparaisons entre résultats obtenus dans les différents centres

. les équipes de génomique ont développé au cours du temps en interne la production de puces « à façon », et leur maintien se justifie pour les organismes moins étudiés, qui ne constituent pas un marché pour l'entreprise commercialement dominante (*Affymetrix*) ; mais cette diversité, à la fois dans les techniques de dépôt et dans le contenu des *microarrays* produites dans les différents centres, interdit l'exploitation croisée des données et reflète un large manque de coordination ; le transfert de puces cDNA a été retardé sans nécessité ; pour les organismes largement utilisés, tous les centres devraient adopter une méthode commune de production de puces, y compris le support, et de contenu des puces afin de permettre les comparaisons ; l'usage de plateformes à dépôts non standards devrait être réexaminé chaque année ; EMBO met en garde contre la poursuite de technologies qui sont ou sont en cours d'être dépassées par les plateformes disponibles commercialement.

Sur Marseille Génopole, qui n'a que deux ans d'existence, l'équipe EMBO juge que son potentiel lui permettra dans les cinq prochaines années d'être un très puissant centre scientifique sur les thématiques de génomique choisies. Bien que génopole « généraliste » puisque couvrant la plupart des champs qui ont reçu des fonds nationaux Génopoles, l'évaluation est excellente. Les plateformes de génomique structurale et du transcriptome fonctionnent très bien dans le contexte de la génopole et au-delà. L'analyse du transcriptome se caractérise par des collaborations avec la génomique du cancer, l'immunologie et la transgénèse Drosophile. Néanmoins, dans le Rapport global, aucun programme marseillais transcriptome sur le cancer n'est cité par EMBO comme de niveau compétitif (Nantes et Lyon). L'équipe de l'opération Transcriptome a développé avec succès sa technologie, bien que, note EMBO, *« elle soit surpassée par les développements du secteur commercial »*.

Des **projets scientifiques de compétitivité internationale** existent en **immunologie** et **biologie du développement**, et les financements Génopole ont permis la construction d'une plateforme de souris transgéniques KO-KI prête à démarrer. Des technologies importantes ont été appliquées à la génomique fonctionnelle des invertébrés. L'opération de séquençage moyen débit en microbiologie est un excellent exemple de la valeur ajoutée par l'usage de la génomique à des programmes existants en recherche microbienne, notamment sur le génome Mimivirus[40]. La plateforme de protéomique fonctionne en service, ouverte sur la génopole et sur une communauté locale plus large.

Les **points faibles** soulignés concernent d'une part, dans les projets cliniques le manque d'intégration de l'opération « Variations du génôme » avec des activités similaires ailleurs, et sur le site même avec la génomique du cancer et avec les recherches biologiques sur la découverte de gènes de maladies ; d'autre part, plus généralement, un déficit de communication et d'intégration à la fois dans la génopole et avec des centres extérieurs développant des activités similaires (cf. 2.4.3.1.). Le pôle est donc fortement encouragé à proposer d'étendre les méthodes de la génomique à d'autres projets de la communauté scientifique locale qui pourraient en bénéficier. Sur les opérations, la plateforme protéomique est incitée à se focaliser sur des problèmes biologiques d'importance développés par la génopole. Le projet *Ciona* en génomique fonctionnelle des invertébrés est jugé pouvoir entrer dans la compétition internationale en développant des stratégies. Enfin l'équipe EMBO recommande, pour les analyses transcriptome standards, d'adopter rapidement la technologie « lames de verre/fluorescence », donc d'aller vers une standardisation dans la production des données pour permettre des comparaisons avec d'autres laboratoires; pour des analyses spécifiques requérant une haute sensibilité, la méthode « membranes nylon/radioactivité » pourrait continuer à être utilisée, mais *« nous ne recommandons pas de développer davantage cette technologie »*.

La procédure suivie par EMBO est apparue très rigoureuse au Comité Exécutif de MG, notamment par les itérations entre les évalués et les évaluateurs, qui par ailleurs sont des pairs à

[40] Cette recherche donnera lieu avec l'apport de la bioinformatique à une retentissante découverte en 2004, et une co-publication dans Science (équipes Raoult/Claverie).

l'excellence scientifique incontestable, et non impliqués dans les structures scientifiques françaises. La transparence a été respectée (le Directeur de MG a lu les trois rapports). Le Rapport Scientifique présenté par MG répondait aux 7 questions, pour l'ensemble de la génopole, et séparément pour chaque opération, mais EMBO a estimé, de même que pour d'autres génopoles, que les réalisations constatées *de visu* rectifiaient très positivement l'impression donnée par la lecture du Rapport *(« ils s'attendaient au pire » Comité Exécutif MG)*. Les publications présentées ne peuvent néanmoins pas être considérées comme des produits scientifiques de la génopole, mais des recherches des laboratoires poursuivies auparavant. Cet audit, dont toutes les recommandations n'ont pas été semblablement comprises, servira ultérieurement de base au Comité Exécutif de MG pour discuter en interne de ses choix, et en externe pour affirmer des stratégies.

Les recommandations d'EMBO reflètent l'état des avancées scientifiques et techniques de la biologie au niveau mondial. Ainsi, sur le transcriptome, elles pointent le danger de maintenir des techniques et des protocoles expérimentaux divergents, alors qu'un objectif européen est de parvenir à la définition d'un standard de fabrication qui offre des garanties comparables au système *Affymetrix,* afin de pouvoir exploiter des données comparables produites sur différentes plateformes, et partager des ressources[41] au niveau national ou européen. Elles vont donc clairement dans le sens d'une standardisation des méthodes, d'une mutualisation des outils, pour une coordination des analyses par la recherche, et pour l'exploitation par un aval industriel ; et d'un abandon au secteur privé des productions routinisées pour lesquelles les centres publics de recherche ne sont plus concurrentiels.

#### *2.4.4.3. L'évaluation organisationnelle ou manageriale par Ernst § Young (Rapport 2003)*

Cette étude, conduite en 2002 et publiée dans un Rapport en 2003, avait pour but de faire l'état des lieux des génopoles trois ans après la mise en place du dispositif en régions et du Réseau *(« il s'agit donc de valider que l'essai est transformé, malgré une mise en œuvre parfois lente ou difficile » Rapport E§Y),* à l'aide d'indicateurs « objectifs » pour mesurer les actions menées dans chaque région, et ultérieurement servir au suivi d'activité de chaque génopole (« Guide de référence » proposé en 2003). Pour MG, cet audit était perçu comme destiné au Ministère, donc pour renseigner la politique nationale sur l'efficacité de son dispositif. La mise en place des indicateurs a donné lieu à des itérations entre les consultants et les directions des génopoles, mais dans une démarche « top down » du cabinet de consultants pour faciliter une compréhension homogène des indicateurs et leur renseignement par les directeurs. Cependant le recueil d'informations s'est heurté à la précocité de l'audit et au fait que les données demandées n'étaient pas, pour la majorité des génopoles, directement accessibles en l'absence de mise en place d'indicateurs de suivi d'activité, et de personnel gestionnaire pour cette tâche. Ces informations ont été complétées par des entretiens externes au sein des

[41] Une étude publiée dans Nucleic Acids Research en 2003 montre en effet qu'en comparant les données obtenues par l'utilisation de trois systèmes commerciaux de *microarrays,* il existe des divergences entre les données issues de solutions techniques différentes.

communautés scientifique et économique liées au réseau des génopoles, et internes avec chaque équipe de direction de génopole. Les procédures et résultats (qui comportaient selon les responsables des génopoles beaucoup d'erreurs) ont été fortement critiqués par l'ensemble des représentants des génopoles au Comité National des Génopoles ; sur MG, une nouvelle version a été rédigée.

Les **indicateurs** à renseigner étaient

1. des indicateurs de **gestion** (financements de différentes sources, outils de gestion)
2. des indicateurs **scientifiques** de performance (thématiques majeures, brevets, collaborations scientifiques, implication dans des programmes nationaux, européens et internationaux)
3. des indicateurs de **bioinformatique** (logiciels, bases de données, serveurs/plateformes)
4. des indicateurs **économiques/création de valeur** (incubateurs, projets et création d'entreprises, cessations d'activité, contrats avec des industriels, prestations de services des plateformes, taux d'utilisation, création d'emplois)
5. des indicateurs d'**intégration et de diffusion locale** (emplois directs créés, partenaires locaux, liens avec les incubateurs)
6. des indicateurs de **notoriété et de communication**
7. des indicateurs de **formation**

(cf. graph.3)

L'analyse de ces indicateurs a donné lieu à l'établissement de profils des génopoles, en trois catégories (les génopoles Evry et Institut Pasteur étant considérés à part) :

(i) génopoles en phase de maturité : Alsace et Nord-Pas de Calais

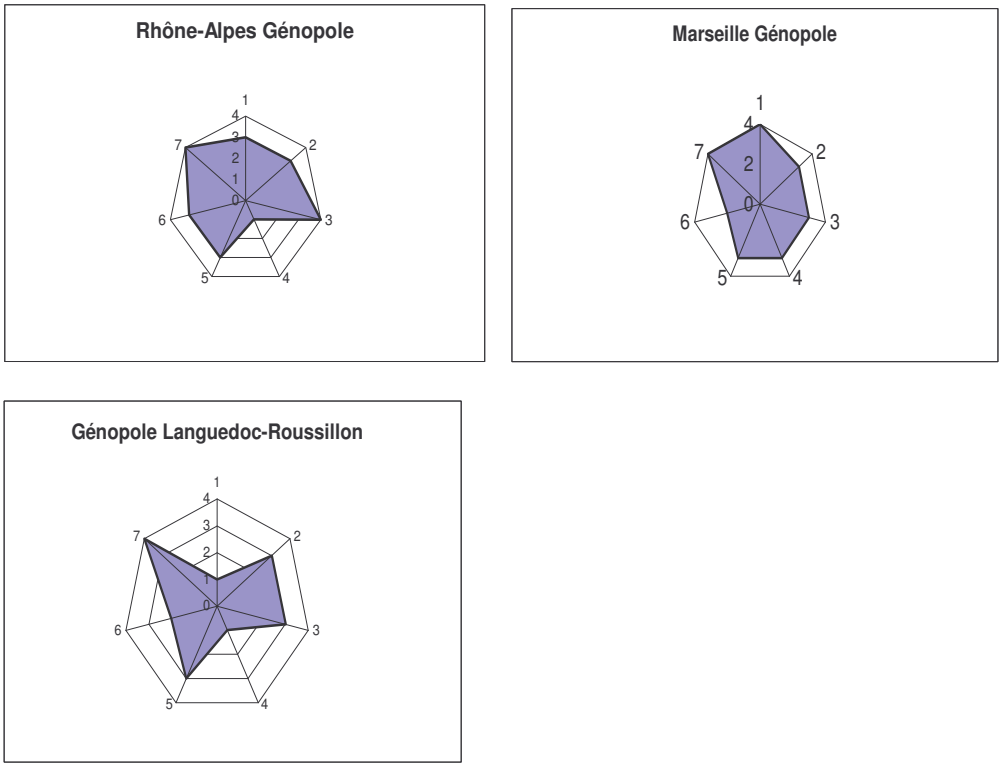
(ii) génopoles en phase d'émergence : Marseille et Rhône-Alpes

(iii) génopoles « dilemme » : Languedoc-Roussillon et Midi-Pyrénées

Les génopoles Marseille et Rhône-Alpes étant de la deuxième phase de labellisation (2000), leur mise en place a été assez longue ; leur évaluation reposait donc sur peu d'éléments nouveaux dus à la structure génopole, alors qu'elles étaient dans une montée en puissance.

Pour Ernst§Young, Marseille Génopole a des actions bien identifiées, programmées et bien suivies en raison d'une gestion analytique opérationnelle (« bonne pratique » exceptionnelle), la direction tripartite est efficace, elle pêche surtout en notoriété et son intégration dans le tissu régional s'avère difficile. Pour Rhône-Alpes, les axes de progression sont sur la biologie à grande échelle, la plateforme dédiée à l'imagerie du petit animal, et sur la création de valeur, en partenariat avec la Fondation Rhône-Alpes Futur (Fondation privée d'utilité publique), dotée d'anciennes et fortes compétences dans la relation recherche/industries et des outils de gestion adaptés, et qui devrait soutenir amplement le volet de développement économique affiché par cette génopole. La génopole Languedoc-Roussillon a des programmes scientifiques de haute valeur, mais une pluralité de thématiques qui obère sa visibilité, les financements Génopole ont surtout servi à doter les laboratoires d'équipements, et sa faible adhésion à l'objectif de valorisation économique de la recherche (d'autant que le *cluster* biotechs de Nîmes s'est construit de façon indépendante) la pénalise par rapport aux critères de labellisation.

**Graph.3 Comparaison des « profils » de lancement des génopoles Marseille, Rhône-Alpes, Languedoc-Roussillon**




*Source : d'après Rapport « Evaluation des génopoles » Ernst§Young 2003*

L'audit d'Ernst§Young a souligné des menaces pesant sur l'existence et l'orientation des génopoles et leurs faiblesses en 2002.

**Tabl.2 Facteurs de fragilisation des génopoles**

| Les menaces | Les faiblesses |
|---|---|
| . La non récurrence des fonds : risque d'effondrement<br>. Renouvellement rapide des technologies et des équipements → besoin de fonds assurés sur périodes d'au moins 3 ans renouvelables<br>. Charisme variable et degré d'engagement hétérogène des directeurs/représentants de chaque génopole<br>. Dispersion des moyens sur des génopoles non performantes<br>. Développement de campus de recherche sans intégration de la dimension industrielle (start up, PME, groupes internationaux)<br>. Le CNRG (GIP structurant la recherche et valorisation en génomique) pourrait devenir une instance technocratique peu adaptée à la souplesse d'origine recherchée du dispositif. | . Visibilité nationale et internationale<br>. Manque de personnel stable, pour les plateformes et pour la structure de gestion, CDD de 2 ans<br>. Gestion et suivi analytique déficients dans la plupart des cas<br>. Dépendance de clans d'opinions<br>. Système de détection et de valorisation des travaux de recherche non adaptés<br>. Disponibilité relative des directeurs de génopoles pour une tâche de management complexe (pas de direction professionnelle) |

*Source : d'après Rapport « Evaluation des génopoles » Ernst§Young 2003*

Nombre de ces remarques rejoignent des perceptions externes de Marseille Génopole recueillies par l'enquête Ernst§Young dans ses entretiens avec les communautés scientifique et économique liées à la génopole.

**Tabl.3 Perceptions de la génopole Marseille : Verbatims**

| Les Apports | Les Limites |
|---|---|
| . « Renforce l'image de la région dans le domaine des sciences de la vie » (« effet d'annonce »)<br>. « Facilite l'accès aux programmes européens » (aspects de masse critique et de « labellisation »)<br>. « Stimulation de l'excellence scientifique » (conditions favorables de pré-compétitivité)<br>. « Structuration et rationalisation des thématiques abordées en génomique structurale et transcriptome»<br>. « Attraction des ressources qualifiées sur la région » | . « Visibilité sporadique sur le réseau, son fonctionnement et sur les programmes mis en place au niveau national »<br>. « Lenteur du processus dans l'obtention des financements et la distribution de l'enveloppe »<br>. « Rivalités entre les différents instituts et universités entravant la bonne marche de la génopole »<br>. « Résistances aux changements (chercheurs et acteurs locaux) »<br>. « Reconnaissance limitée du label « Génopole » pour les acteurs industriels » |

*Source : Outil d'évaluation Génopole Marseille 2002, pour Ernst§Young 2003*

La synthèse et les recommandations du Rapport Ernst§Young (cf. annexe 3) sur l'ensemble du Réseau des génopoles après son évaluation du Programme en 2002 comportent plusieurs points à retenir, qui s'ils ont pour certains suscité de fortes réserves quant à la méthode, très réductrice et normative, n'ont au final pas soulevé d'objections majeures des acteurs des génopoles, dans la mesure où l'exercice les a contraints à éclaircir les moyens mis à remplir leurs différentes missions, et à tenter de mesurer quantitativement leur efficience, et à disposer ainsi de leur propre outil d'évaluation :

**1. L'organisation des génopoles est en décalage avec les objectifs initiaux** : un renforcement des moyens humains dédiés à la gestion de chaque plateforme est nécessaire.

Le mode de fonctionnement des génopoles repose essentiellement sur une mise en réseau des outils, ce qui est positif pour obliger les acteurs à développer un consensus ; mais ce fonctionnement n'est pas pérenne à terme, s'il n'y a pas de traçabilité et de contrôle des investissements *(NA Ce n'était pas le cas de Marseille Génopole, qui centralisait les crédits et finançait les opérations au coup par coup, ce qui permettait des transferts entre opérations*), et s'il y a un déficit de visibilité des plateformes *(NA On pourrait ajouter la concurrence d'autres réseaux créés par le Ministère).*

**2. La construction de pôles d'excellence constitue un objectif majeur pour chaque génopole :** Ernst§Young souligne la contradiction entre la stratégie initiale de concentration de

moyens (masse critique) et la dispersion des objectifs et des investissements à travers le réseau. L'exemple des Etats-Unis est mis comme à l'habitude en avant avec 6 ou 7 pôles seulement, géographiquement concentrés, qui sont reconnus dans les biotechs, alors que l'Europe compte plus de 40 sites…Pour les consultants, il ne faudrait pas remettre en cause la stratégie pluridisciplinaire et multisites du réseau, mais parvenir à des pôles spécifiques avec une masse critique par région, donc les thématiques mériteraient d'être redéfinies et réparties dans les pôles les plus actifs pour ne pas disperser les moyens futurs.

**3. La création de valeur constitue un impératif pour les génopoles**, de niveau équivalent à l'excellence scientifique. Elle comprend la création d'entreprises, les contrats avec l'industrie, la création d'emplois. Certaines génopoles placent l'objectif de création de valeur au même plan que l'excellence scientifique, mais plus de la moitié ne le place qu'en 3ème position, alors que ce critère est déterminant pour attirer subventions ou investissements des collectivités locales ou de certains fonds de la Communauté Européenne.

**4. Les plateformes sont sous-utilisées par rapport à l'effort d'investissement :**

Ce constat s'explique en grande part par la phase de démarrage des plateformes, pour certaines fonctionnant très récemment, mais aussi par l'absence de règles communes d'accès explicites aux différentes catégories d'utilisateurs possibles, et par une dissémination trop grande qui deviendra patente ultérieurement et nuira à l'efficience des plateformes.

**5. La visibilité globale du dispositif du Réseau des génopoles souffre d'un déficit de communication.**

**6. Le pilotage des génopoles peut être développé avec des indicateurs homogènes** (guide de référence début 2003). Ernst§Young reconnaît que *« l'accueil réservé à la mise en place de cet outil de pilotage a été variable »* et propose d'instaurer des actions d'audit interne régulières *« pour s'assurer de l'absence de dérive dans le renseignement de ces indicateurs d'un site à l'autre ».*

**7. Les incitations à la mise en place de formations mixtes apparaissent insuffisantes.**

La démarche de cet audit peut être critiquée en ce que d'une part, l'utilisation d'indicateurs uniquement quantitatifs pour l'évaluation peut obérer la contribution à plus long terme des génopoles à une dynamique de développement économique des régions, ou de coopérations scientifiques nouvelles, en fonction de la configuration spécifique des acteurs ainsi créée ; d'autre part, les préconisations constituent en fait des vœux pieux, en ce qu'elles ne font que souligner les déficits de la politique nationale pour assurer une cohérence et une continuité de l'action publique.

Plus généralement, l'ensemble des évaluations a pu être qualifié par un responsable de génopole comme représentatif d'un *« système administré 'à la française' : contrôle a priori pour après ne donner qu'une fraction du financement nécessaire au programme, contrôles a posteriori par des audits non moins conséquents et à géométries variables, qui ne tiennent pas forcément compte des*

*évolutions en cours ; bref, on ne fait pas confiance à une structure dont on reconnaît par ailleurs la qualité. »*[42]

Le Rapport Ernst§Young, fruit d'une enquête itérative en 2002, publié en 2003 comme bilan national sur la phase d'émergence des génopoles qui ont testé différentes structures de gestion, est cependant intéressant par sa précocité, à mettre en perspective au regard de la phase suivante de développement, certains traits étant déjà ancrés et constants, d'autres devenant obsolètes avec l'évolution du dispositif politique des génopoles et leur propre trajectoire de maturation interne.

[42] Rencontres des 22-23 mai 2003, IUT Toulouse III et Université de Montpellier I *« L'industrialisation des connaissances scientifiques dans les sciences du vivant »*, Toulouse, (Actes).

## III - EVOLUTION ET DEVELOPPEMENT DE MARSEILLE-NICE GENOPOLE : PHASE DE STRUCTURATION/CONSOLIDATION OU PHASE DE TRANSITION ?

L'évolution des génopoles, dont le programme demandait des investissements pluriannuels et une politique suivie, a été percutée de plein fouet d'une part par les changements politiques à partir du printemps 2002, et à la suite par la crise de la recherche publique en France à partir de 2003, et les mouvements, débats, et décisions politiques qui s'en sont suivis.

Dans un précédent article (Branciard, Verdier, 2003), nous avons tenté de montrer que de nouveaux schémas d'analyse en économie et sociologie de la science et de l'innovation étaient mobilisés par l'expertise internationale institutionnalisée, dans les *« Think tanks »* comme l'OCDE et à la Commission Européenne principalement, pour tenter de produire, avec des référents normalisés ciblés par des thèmes « slogans », des cadres d'interprétation partagés et de nouveaux dispositifs d'action publique pour la France, dans les domaines de la recherche scientifique et technologique porteurs d'innovation comme moteur économique de la croissance.

Avec l'émergence de ces modèles théoriques soulignant les interactions entre les différents lieux de production scientifique et technique, dont le "Chain link model" proposé par Kline et Rosenberg (1986) est une figure dominante, l'accent est mis sur l'importance des *institutions* dans les interactions entre enseignement supérieur, recherche publique et privée, et structures de financement et d'intermédiation entre recherche scientifique et production de biens ou de services. Ce type d'approche souligne, en outre, les limites de la codification des savoirs et l'importance des 'capacités d'absorption' de chaque protagoniste pour développer des coopérations efficaces en matière de recherche et de technologie (Lundvall et Johnson, 1994). Elle contribue à justifier la mise en place de consortia de recherche regroupant en réseaux thématiques des partenaires institutionnellement diversifiés (publics/privés). Elle met également en cause la didactique d'une séparation entre recherche fondamentale et recherche appliquée, et l'existence d'une relation causale, dans un schéma linéaire, entre découvertes scientifiques, R/D, avancées technologiques, et applications par le marché ou les services. Enfin, les critères de partage a priori entre recherche publique et recherche privée ont été critiqués par plusieurs auteurs. Notamment, 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 développements possibles.

Les interprétations de ces analyses en terme d'action publique ont suscité la généralisation d'un "modèle" de production de la science et de l'innovation qui en découlerait sous certaines conditions, tout autant prescriptif que descriptif, qui sert de référent à certaines préconisations politiques, au niveau notamment de la Commission Européenne, mais aussi de rapports d'expertise

plus ou moins nuancés (OST, OPECST[43]…) pour les Ministères et les Assemblées parlementaires en France[44]. Il s'agit des travaux dénommés dans la littérature académique en sciences sociales "modèle de la Triple Hélice", avancé tout d'abord par des auteurs américain et hollandais, Etzkowitz et Leydesdorff (1997 et 2000), qui ont fait école et ont fédéré un courant qui s'exprime dans une Conférence internationale annuelle. Dans ce modèle, la "coproduction" des 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. Cette mise en relation des structures de recherche académique avec l'industrie, intégrant les infrastructures publiques de production de savoirs dans des systèmes d'innovation, génèrerait des réseaux tripartites par le chevauchement de ces différentes sphères institutionnelles, et l'émergence d'organisations hybrides aux interfaces. L'objectif de ce couplage vise à créer un environnement innovateur comprenant des entreprises issues de l'université ou de la recherche *(spin off),* des initiatives plurielles pour un développement économique fondé sur la connaissance, des alliances stratégiques entre des firmes de différentes tailles et à différents niveaux de technologie, des laboratoires publics, et des équipes de recherche universitaires. En favorisant la fondation de pôles scientifiques et industriels au niveau local qui transcendent les frontières traditionnelles institutionnelles (public/privé, académique/finalisé…etc…) et sectorielles, ces interventions publiques s'inscriraient dans une logique d'accumulation organisée des connaissances et de création de capacités d'innovation au niveau macro-économique (Branciard, Verdier, 2003).

La dynamique de ce modèle de type anglo-saxon implique pour la France des transformations internes dans chacune des trois sphères (Académie, industrie, pouvoirs publics), tout autant que l'intensification de leurs interrelations. L'un des obstacles soulignés à son application est notamment le besoin croissant, pour le changement technologique, de nouvelles disciplines ou de recombinaisons de disciplines recréant des champs de connaissances pertinents, ce qui peut signifier une remise en cause de l'architecture et de l'organisation du secteur public académique de production de la science (Universités, Grandes Ecoles et Organismes de recherche) et de l'identité de ses acteurs (statuts, fonctions, interdisciplinarité, mobilité professionnelle,..). Deux autres traits en sont une évolution dans les niveaux efficaces de l'intervention publique, et une diversification des acteurs de celle-ci.

Nous exposerons les évolutions et les enjeux de la recherche publique en France dans ce modèle lié à la "nouvelle économie", ainsi qu'ils sont décrits de façon emblématique par des économistes de l'innovation tels Larédo et Mustar (2001, 2004), et traduits en préconisations d'intervention publique, particulièrement pour la France, dans les domaines de la recherche et de l'innovation au niveau de l'Union Européenne et de son Programme Cadre, en particulier par Larédo[45] (2003), en reprenant tout d'abord l'essentiel de leur argumentation. Il ne s'agit pas moins, en

[43] Observatoire des Sciences et des Technologies, Office Parlementaire d'Evaluation des Choix Scientifiques et Technologiques
[44] Par exemple le très cité Rapport Guillaume, 1998, sur la recherche et l'innovation (cf. Partie I).
[45] Ph. Larédo, Laboratoire Techniques Territoires et Sociétés (LATTS), Ecole Nationale des Ponts et Chaussées, coordonne le Réseau d'Excellence Européen PRIME (Policies for Research and Innovation in the Move towards the European Research Area).

ce qui concerne l'un des éléments du tryptique du modèle, l'organisation de la recherche publique, que de passer du modèle français "canal historique"[46] à un "modèle standard" anglo-saxon, en interprétant les tendances à l'oeuvre dans certaines modalités nouvelles d'action publique, les initiatives et expériences à la marge émanant de la « base » ou les démarches stratégiques de certains organismes ou pôles géographiques, comme une dynamique généralisable porteuse de changements.

Tout en partageant nombre des objectifs du 'modèle de la Triple Hélice', nous sommes dans une distanciation critique face au cadre d'analyse des ces auteurs qui le reprennent à leur compte, car nous ne partageons pas leur diagnostic. Nous pensons que l'objet observé dans notre recherche est irréductible à cet archétype, et que les conditions-cadre du modèle anglo-saxon ne sont pas remplies et ne peuvent pas l'être à demi ; mais surtout que considérer comme acquises, face aux enjeux actuels, des modifications radicales dans les modalités de l'intervention publique S§T en France et dans le poids relatif de ses acteurs, n'est pas une posture donnant la mesure de l'importance qu'il faut donner très rapidement, de façon constante et coordonnée, au soutien à la recherche, particulièrement en sciences de la vie pour une économie de la connaissance, si l'on ne veut pas qu'une *« facture recherche »* se rajoute à la *« facture pétrolière »,* selon la formule de l'économiste JP.Betbeze[47]. Or les biotechnologies sont intrinsèquement liées aux progrès des connaissances dans les sciences de la vie, leur dynamique d'innovation repose sur l'excellence de la recherche fondamentale. Un récent rapport du Conseil d'Analyse Economique souligne les risques actuels d'un décrochage : *« Après avoir en grande partie manqué le tournant des technologies de l'information, l'Union Européenne et plus particulièrement la France sont probablement en train de manquer le tournant des biotechnologies, comme celui d'autres nouvelles technologies, et l'on peut craindre le pire pour notre croissance potentielle. C'est bien là la consécration de la perte de substance de l'industrie française »*[48]. Et JY.Le Déaut introduit son Rapport sur « La place des biotechnologies en France et en Europe »[49] par ce constat : *« J'ai rapidement acquis la conviction que la recherche et le progrès de la connaissance n'étaient pas la priorité des responsables politiques français ».*

C'est donc face à un cadre d'analyse, dont nous exposerons les principaux traits et conséquences, qui se veut général pour l'Europe[50], alors que les systèmes de recherche et d'innovation des différents pays européens ou entrants sont contrastés et ont supporté des politiques différenciées et décalées dans le temps, que nous retracerons l'évolution contextualisée de la politique génomique et de Marseille Nice Génopole, en déclinant, aux différents niveaux de l'action publique, la configuration des acteurs intervenant sur les génopoles et leur environnement économique et institutionnel, leurs choix d'objectifs, leurs modes d'action, la dynamique de leur trajectoire, et les effets de composition produits sur un court terme.

---

[46] Rémi Barré, ancien directeur de l'OST *« Recherche publique : le grand gâchis. A propos de l'ouvrage d'O. Postel-Vinay : Le grand gâchis. Splendeur et misère de la science française.»*, Futuribles 284, mars 2003.
[47] Rapport Betbeze sur le financement de la recherche et le développement, 2004.
[48] *« Désindustrialisation-Délocalisation »* L.Fontagne, J.H.Lorenzi, CAE, nov.2004.
[49] Rapport Le Déaut, *« La place des biotechnologies en France et en Europe »*, OPECST, janv.2005.
[50] Nous ne critiquons pas l'objectif d'une politique européenne de la recherche, bien au contraire, mais le fait que l'adoption du « modèle anglo-saxon » semble, pour ces auteurs, « aller de soi » et être engagée, en dépit des spécificités sociétales françaises.

### 3.1. Un « modèle » pour l'action publique dans l'enseignement supérieur, la recherche scientifique, la technologie, et l'innovation

#### *3.1.1. Les « challenges » européens dans un nouveau « régime de recherche »*

Selon le point de vue précité, un changement de *« régime de recherche »*[51] se serait produit et traduit dans le déclin, dans la dernière décennie, des Grands Programmes Technologiques (GPT, cf. Partie I), et dans le passage d'une dynamique de convergence dans les précédentes sciences de pointe (organisation autour de grands objets ou systèmes techniques complexes, grandes infrastructures spécifiques et dédiées à la recherche, coordination centralisée par les gouvernements ou par une structure de marché oligopolistique) à des sciences de pointe dans un premier temps « divergentes » (sciences de l'information et de la communication, et biologie à grande échelle). Cette divergence se constate dans la prolifération des trajectoires technologiques, et dans une dynamique des découvertes qui n'est pas incrémentale, mais plutôt une succession rapide de changements radicaux, supportés par des initiatives décentralisées et une multiplication d'institutions pour promouvoir les nouveaux paradigmes scientifiques. Les infrastructures sont génériques et dispersées, et tout autant immatérielles que matérielles, ce qui, selon ces auteurs, rendrait une coordination centralisée au mieux inefficace, sinon nocive…Les grandes entreprises (GE) dans la fin des années 90' ont internationalisé rapidement leurs efforts de recherche et d'innovation (Larédo, Mustar, 2001b), et leur localisation s'en trouve affectée, elles implantent leurs équipes de recherche dans des *« science districts »* largement liés à la présence de grandes universités de recherche et de leurs « pôles d'excellence », mais aussi de petites entreprises *high tech* compétitives. Les forces de recherche et d'innovation des GE ne sont alors plus « multinationales » mais « multilocales », « multi-pôles », comme en témoignent le complexe Minatec à Grenoble, mais aussi Genopole Evry Ile-de-France[52]. L'enjeu est de favoriser l'émergence et le développement de ces « pôles d'excellence » décentralisés, de *science districts* couplés à des *clusters,* liés par des transversalités dans des « réseaux thématiques d'action publique ». Dans son introduction aux Tableaux de bord 1998-2004 de Genopole, P. Tambourin présente ce biopôle comme *« l'un de ces projets qui se proposent de rompre avec les modèles classiques de développement économique ».*

Le second enjeu est de promouvoir la circulation des connaissances, et de reconsidérer la question du brevetage. Dans le premier cas, besoin est d'une infrastructure de connaissances globale, sur la base de laquelle les systèmes locaux peuvent se développer, coopérer, mais aussi être en compétition. Par exemple, le droit des brevets doit être considéré au niveau européen, échelle similaire aux Etats-Unis, pour attirer des investissements de niveau mondial. Mais breveter n'est pas la seule

[51] Nous préférons, quant à nous, parler de changement de régime de production scientifique, sans que ce nouveau mode de production de la recherche en biologie soit généralisé.

[52] Les Tableaux de bord 1998-2004 de Genopole font état de 26 laboratoires de recherche académique sur Evry et de 51 entreprises de biotechnologies, employant 1852 personnes ; l'optimisation des dispositifs de transfert de technologies et le développement de synergies entre les pôles d'innovation d'Ile-de-France permettent à cette région d'envisager de se positionner d'ici 2010 comme le premier centre industriel européen dans le domaine du médicament et de l'innovation thérapeutique, dans le pôle de compétitivité MédiTech Santé.

voie pour soutenir l'innovation et peut être un obstacle à la diffusion des connaissances et à la recherche, et il faut prendre aussi en compte les problèmes liés à la constitution et la diffusion des bases de données. L'action publique ne devrait alors pas se focaliser sur l'appropriation des connaissances, mais traiter en même temps et dans un même cadre des problèmes de production, de propriété, d'accès, de circulation et de commercialisation des savoirs.

Dans le modèle de la Triple Hélice, l'intervention publique est majeure, mais elle peut être à un niveau territorial plus restreint que national, car la nature du processus d'agrégation des compétences (scientifiques, techniques, financières, organisationnelles) est *bottom up*. Les politiques nationales et européennes seraient dans une posture d'accompagnement, et non plus de façonnement de ces structures émergentes. Les Réseaux d'Excellence et les Programmes Intégrés du 6ème PCRD marquent une étape dans cette direction. Le niveau du « territoire » y a une importance croissante, notamment parce que les PME y sont considérées comme les principales pourvoyeuses d'emplois et de création d'emplois dans les pays les plus développés. Les chantres des Systèmes Régionaux d'Innovation, ou des Systèmes Productifs Localisés (SPL), insistent sur le rôle de la **proximité**, celle des producteurs de connaissances, et celle des institutions de soutien public. Dans l'évolution du *« régime de recherche »* et de la place des PME dans l'innovation, le poids du subnational se renforcerait alors, ce qui plaide pour des politiques publiques S§T qui ne soient plus conçues au seul niveau national, mais pensées dans un processus *multi-level* impliquant complémentarité et coordination, mais aussi redondance et compétition.

Ces mouvements reposeraient principalement, dans ce schéma, sur le secteur public de recherche. Les universités pourraient jouer un rôle dans la cristallisation de *science districts* et la fourniture de connaissances de proximité, si elles se définissent un cœur de compétences concentrant leurs efforts, i.e. il faut qu'il y ait de fortes concentrations thématiques sur un nombre limité de pôles, et des universités de recherche spécialisées, qui joueraient un rôle pour les acteurs régionaux ou sectoriels s'ils focalisent l'ensemble de leurs activités (enseignement et recherche) sur des secteurs-clés qui sont localement enracinés (mais non forcément directement compétitifs au niveau mondial).

Dans une telle perspective, il faut repenser le « moteur public » pour l'innovation en Europe. Aux Etats-Unis, l'effort public de recherche est une politique *mission-oriented*, via les budgets des NIH (National Institutes of Health) dont l'implication a été qualifiée de « stratégie de débordement financier », du DOE (Department of Energy) et surtout de la Défense, qui ont un effet d'entraînement considérable. La Défense comme moteur public de l'innovation a réorienté les financements en amont vers la recherche, depuis 2000, et en aval vers les petites entreprises *high tech,* qui symbolisent les ruptures et l'exploration, et non pas la continuité. Le soutien public à la RDI est deux fois plus important aux Etats-Unis qu'en Europe. C'est là que la part des contrats publics destinés à la R/D privée est la plus élevée (10%). Actuellement, les Etats-Unis représentent à eux seuls près des trois quarts des dépenses de recherche militaire des pays de l'OCDE. A l'inverse, en France, ces dépenses ont chuté drastiquement de 36% des dépenses de R/D en 1992 à environ 10% dix ans plus tard, et une

stratégie différente d'entraînement économique doit être impulsée. Elle pourrait être dirigée vers les « biens collectifs » (santé, environnement, sécurité alimentaire…), domaines où le secteur public est le plus souvent l'initiateur du développement de nouveaux produits et services, mais où des initiatives privées coexistent avec les choix collectifs dans l'organisation des marchés. Ces dernières années, des problèmes collectifs (dans l'environnement, la santé, la nutrition, la reproduction) ont surgi et suscité des débats publics, exigeant des autorités politiques d'engager des recherches et d'innover pour y répondre. La montée des débats publics entre dans la fabrication des politiques ou des stratégies de recherche, car ils contribuent à orienter les finalités et priorités, le choix des risques, et les pratiques de la recherche. C'est à un niveau fédéral européen que ces questions devraient être traitées, pour assurer la cohésion des politiques des Etats membres et c'est à cette échelle qu'une politique mixte, à la fois *top down* et *bottom up*, pourrait être produite avec un Fonds structurel dédié à l'innovation pour les biens et services collectifs.

On constate un grand écart entre les objectifs des décisions politiques et leur mise en œuvre, dû notamment aux difficultés de nature des « structures d'implémentation » et de coordination des niveaux d'acteurs politiques et économiques. Les trois problèmes principaux sont : (i) la multiplication des autorités publiques engagées dans la construction des politiques de recherche et d'innovation ; le concept de subsidiarité reste faible pour aider à concevoir et asseoir des structures capables de faire émerger des compromis et de la coordination, tout autant que de la redondance et de la compétition ; (ii) le changement doit aussi opérer au sein de chaque autorité publique ; l'exigence d'une approche cohérente plaide pour le découpage en un seul secteur, comprenant à la fois l'enseignement supérieur, et l'administration de la science et de la technologie ; (iii) la *« knowledge based society »* convie à reconsidérer la légitimité des décideurs politiques, les procédures, les dispositifs, dans la formulation de la politique S§T ; mettre les « problèmes collectifs » au cœur des politiques de recherche et d'innovation rejoint l'idée de « démocratie technique » étudiée par Callon, qui permettrait d'ouvrir aux profanes l'identification et la définition des problèmes, et les formes de recherche pour y répondre[53].

Pour résumer les principales options prescriptives de cet archétype d'une nouvelle politique S§T, que nous venons d'évoquer : Les politiques doivent être conçues dans un environnement évolutif d'acteurs publics multiples ; au niveau européen, les régions deviennent des acteurs à part entière, et l'intervention publique doit infléchir l'approche normative de la subsidiarité, au profit de la compétition et de la duplication. La planification et la coordination centralisées doivent céder la place à une décentralisation des initiatives et à des incitations publiques pour l'émergence locale de **pôles**, unité de base des politiques publiques (et non plus les pays, ni les régions) ; soit une sélection de lieux capables de rassembler la totalité des compétences complémentaires pour opérer des ruptures

[53] Rhône-Alpes Génopole parle plus pragmatiquement, dans son programme, d'actions IST-CST *« pour permettre l'appropriation rationnelle et l'intégration sociale et culturelle des avancées des sciences du vivant et de leurs applications »*, point de vue également mis en œuvre dans la mission de communication scientifique vers les scientifiques mais aussi le grand public que s'est donnée Marseille Nice Génopole par l'intermédiaire de B.Jordan, et par l'Ecole de l'ADN.

technologiques sur une thématique. Les contrats doivent s'appuyer sur la propriété, la circulation, l'accès, la commercialisation des connaissances, et pas seulement sur les brevets qui marquent l'appropriation. Le secteur public de la recherche doit être compris largement, englobant les universités, les laboratoires publics, le secteur associatif non lucratif, et traité comme un tout. Les « problèmes collectifs » doivent susciter un Fonds structurel d'innovation dédié aux biens et services collectifs, et jouer en Europe le rôle de « moteur public » de la recherche que joue le secteur de la Défense aux Etats-Unis ; les controverses et débats publics doivent nourrir la dynamique d'une telle politique *mission-oriented.*

### *3.1.2. Les transformations postulées dans la recherche publique en France*

Le modèle d'analyse que nous venons d'exposer conduit à « lire » les transformations qui s'opèrent en France dans les politiques de recherche et d'innovation, face à ces enjeux, à travers une grille qui postule l'inversion, en quinze ans, de la dynamique des acteurs publics selon leur niveau d'interventions et la modification radicale des modalités de celles-ci : avec la phase de décentralisation, les politiques deviendraient partagées, par contractualisation entre l'Etat et les régions. Deux grandes tendances joueraient sur les modalités d'intervention publique :

(i) l'internationalisation des activités de Recherche/Développement/Innovation des grandes firmes, qui entretiennent des liens forts avec la recherche publique, et produisent des effets d'agglomération autour de quelques sites de recherche rassemblant des compétences complémentaires : des *science districts* seraient en cours de construction autour de *research universities,* qui sont déjà dans un certain nombre de pays européens sous la responsabilité des régions, avec tout le système d'accompagnement public (soutien aux projets émergents, incubateurs, fonds d'amorçage…), (ii) la « relocalisation » liée à un poids grandissant attendu des PME dans l'innovation. Ces deux phénomènes aboutiraient conjointement à donner un rôle moteur aux collectivités territoriales mobilisées par des promoteurs (acteurs-passeurs) locaux, ou d'envergure nationale, publics ou para-publics, appuyant les institutions de recherche pour des interventions de plus en plus régionalisées et *bottom up* ; l'action publique nationale relèverait alors plus d'un processus de « labellisation » donnant accès à des ressources diversifiées, que d'un pilotage direct comme pour les Grands Programmes. Les capacités d'innovation des PME seraient soutenues par un investissement massif des acteurs régionaux, et par des politiques publiques qui ont mis en place des dispositifs qui leur sont favorables, tels les aides de l'ANVAR, réformée dans ce sens au niveau régional à la fin des années 70', le crédit d'impôt lié à la recherche, et dont il est attendu par les acteurs opérationnels de nouveaux dispositifs d'incitation fiscale et d'allègements des prélèvements sociaux.

Ainsi les régions n'accompagneraient plus les investissements proposés par l'Etat, mais proposeraient leurs propres projets et construiraient leurs propres politiques de recherche et

d'innovation régionales, soutenues par une connexion directe avec l'Europe, au travers du PCRDT finançant de plus en plus de grandes firmes, de PME de haute technologie, et de laboratoires publics français sur ses programmes, mais aussi au travers de son poids grandissant dans les infrastructures matérielles (réseaux, équipements…) et immatérielles (brevetabilité) de la connaissance.

Le cœur de l'action publique nationale en matière de science, technologie et innovation se concentrerait alors sur l'évolution du secteur public de recherche, et la construction d'un environnement favorable à l'innovation. En recherche, on constate la réorientation des organismes publics dits de science appliquée et auparavant liés à un secteur et/ou une profession, vers de la recherche de base spécialisée (y compris au CIRAD, qui est un EPIC), ou pluri-thématique (CEA). Les structures d'enseignement et de recherche s'hybrident, institutionnellement et dans leurs activités, et leurs financements seraient de plus en plus diversifiés. Le développement de leurs relations industrielles irait le plus souvent de pair avec la poursuite des publications, même si cette dualité d'objectifs ne s'opère pas sans tensions. La politique nationale d'innovation évoluerait quant à elle vers une approche essentiellement procédurale, de dispositifs d'incitation des acteurs territoriaux à se rassembler, moyennant des aides à la création d'entreprises *spin off* et au transfert technologique vers les PME, qui devraient ensuite être relayées par les acteurs locaux, les régions, et les fondations, finançant les investissements immobiliers et les équipements nécessaires. « Initier, déléguer, évaluer » deviendrait l'axe de l'intervention publique d'un « Etat facilitateur » (Larédo, Mustar, 2004).

L'application de cette grille d'interprétation se heurte cependant, selon nous, à des obstacles spécifiques français, qui tiennent d'une part à la place grandissante attribuée aux universités dans le système de recherche publique (réforme LMD), alors qu'elles ne sont dotées ni de capacités d'arbitrage dans leurs orientations et stratégies, ni de la maîtrise du recrutement de leurs personnels, ni d'un contrôle budgétaire et sur la dévolution leurs biens immobiliers, permettant des engagements de long terme en recherche[54]. Leur fonctionnement le plus souvent rigide, prioritairement guidé par des valeurs académiques et une forte hiérarchisation établie par les pairs, n'était jusqu'à présent que peu favorable à la flexibilité nécessaire à la construction de pôles d'excellence, à la constitution en partenariat de *clusters* bénéficiant localement d'une valorisation des résultats de la recherche de proximité, et ni même à des *science districts* mobilisant en interconnexion les ressources et compétences locales de toute origine (fondamentales et finalisées, publiques et privées) dans leur domaine d'intervention. Leur accorder l' « autonomie » serait anticiper sur le développement en leur sein d'une culture de résultats socioéconomiques, dont on ne voit les prémices que dans de petites universités ancrées dans un territoire et axées sur les ressources économiques locales spécifiques (l'agroalimentaire et la nutrition à Clermont Ferrand par exemple), ou dans de grandes universités de recherche. Organiser leur pilotage dans une contractualisation stratégique avec leurs financeurs, avec des indicateurs normalisés, comme le propose le Rapport Blanc, relève d'une utopie qui fait l'impasse

49 In Rapport Majoie au CGP, « *Recherche et innovation : la France dans la compétition mondiale »,* La Documentation Française, 2000.

sur la nécessité préalable d'une catégorisation de leur finalité, qui existe dans la plupart des autres pays occidentaux, mais soulève en France de fortes réactions des corporations enseignantes. L'application de la LOLF, le transfert aux régions de la responsabilité d'universités situées dans une logique de service public de proximité et de besoins de formation/recherche professionnelle spécialisée, des dispositifs d'accréditation et d'évaluation indépendants des institutions sont les conditions préalables d'une évolution des universités dans le système public de recherche français.

La crise du système de recherche en France, ouverte publiquement en 2003, a été analysée quasi-unanimement par les observateurs, en dehors de la question primordiale du sous-financement chronique, comme sous-tendue par deux maux, un manque de souplesse en terme de gestion administrative, inadaptée à un environnement de plus en plus concurrentiel, et un cloisonnement excessif des acteurs, alors que la responsabilité des secteurs d'activité de la recherche est le plus souvent fragmentée entre plusieurs tutelles, aboutissant à un chevauchement des compétences et à un pilotage inopérant.[55] Ainsi le système de recherche français cumule les inconvénients d'être trop centralisé et excessivement segmenté, et tandis que les OPR sont soumis à une profusion de tutelles, d'autres secteurs d'activités de la recherche sont dépourvus de relais au niveau gouvernemental : il en est ainsi des PME innovantes, au confluent de plusieurs champs de compétences ministériels, et qui seraient considérées par le Ministère de la Recherche uniquement comme des réceptacles des résultats de la recherche publique, et non comme pouvant promouvoir leurs propres activités de recherche, à la suite ou non de transferts du secteur public.

D'autre part, l'affirmation d'une inversion de la dynamique de l'intervention publique, qui conduirait à des politiques contractuelles Etat/régions axées sur des choix et projets régionaux n'est pas soutenable de façon généralisée, tant sont diverses les configurations d'acteurs scientifiques, institutionnels et économiques au niveau régional, et tant leur épaisseur historique modèle leurs formes de mouvement et d'inertie, de conjugaison et de rivalité.

Nous testerons à présent cette « grille » sur la politique nationale en génomique et biotechnologies en France, et l'action publique scientifique et technologique régionale et locale dans ce domaine, en nous appuyant sur l'analyse de l'expérience de quatre ans de Marseille Nice Génopole.

50 *« Rapport d'information sur la recherche publique et privée en France face au défi international »,* Assemblée Nationale, rapp. JP.Door, déc.2004.

### 3.2. L'action publique nationale en sciences du vivant : un jeu de balancier entre l'« excellence scientifique » et la création de valeur à partir de la recherche. Quelle articulation science/innovation ?

Nous partons de l'hypothèse que l'action publique en SDV et biotechnologies sur cette période serait à l'intersection, d'une part d'une politique S§T nationale marquée par un affaiblissement de l'Etat colbertiste et par les lois de décentralisation, et un foisonnement consécutif, dans une approche procédurale de l'intervention publique, de dispositifs d'incitation en direction des acteurs scientifiques, institutionnels et économiques infranationaux, à produire des connaissances dans des champs considérés comme prioritaires, et à les transférer vers le monde socio-économique avec l'appui de structures d'interface nouvellement créées ; d'autre part, de la dynamique propre des sciences et des technologies dans ce domaine, la génomique et la post-génomique, qui relèvent d'un paradigme encore émergent, dont les pratiques scientifiques, dans leur définition[56], leurs contours disciplinaires, leurs infrastructures matérielles et instrumentales, leurs champs d'application encore quelque peu indéterminés, leurs procédés en cours de stabilisation, ne relèvent pas encore de schémas cognitifs entièrement partagés.

Les périodes qui sont encore pré-paradigmatiques, dans la théorie évolutionniste, sont caractérisées par l'incertitude et les conflits autour des enjeux de nouvelles voies technologiques, encore partiellement en phase d'exploration et liées à la mobilisation de nouvelles théories scientifiques, autour de l'émergence de champs scientifiques nouveaux pluridisciplinaires, autour aussi de nouvelles institutions et des formes organisationnelles de la R/D qui les accompagnent, de nouveaux marchés potentiels, de nouveaux emplois…La génomique et la post-génomique sont issues du paradigme scientifique de la biologie moléculaire et du recours systématique au génie génétique et à une instrumentation permettant (c'est du moins le pari scientifique) l'analyse à grande échelle, sinon exhaustive, des flux informationnels d'une cellule de manière globale, et l'interprétation de données expérimentales massives mises en parallèle et couplées à des BDD avec des outils informatiques. Ce changement quantitatif dans le mode de production de la biologie induit un changement qualitatif, permettant d'approcher et d'inventorier la complexité du vivant. Les nouvelles biotechnologies, dans un processus de transition non-linéaire entre exploration et exploitation des connaissances, compétences et savoir-faire issus de la génomique, sont en phase de maturation, mais l'on ne peut pas, à notre avis néanmoins profane, affirmer que les options de différents sentiers technoscientifiques aient été définitivement sélectionnées, même si elles ont bénéficié de lourds investissements publics, car les controverses, à la fois scientifiques et dans des débats publics, laissent à penser qu'il n'y a pas encore de phénomène de *lock in,* et que les trajectoires des biotechnologies, au moins dans certains domaines d'application, ne sont pas sur des « dépendances de sentier ».

[56] par exemple le transcriptome, la protéomique, la bioinformatique, sont-ils des outils transversaux ou des objets de recherche, ou les deux ?

Des institutions d'intermédiation (les génopoles en sont un exemple) apparaissent à différents niveaux pour réguler les diverses activités et interactions liées à ce nouveau domaine technoscientifique des SDV, animé par des configurations d'acteurs hétérogènes multiples, mais d'autres régulations horizontales transitent par des réseaux, des communautés de nature diverse, des marchés concurrentiels… Evolutionnisme et institutionnalisme sont les cadres conceptuels en sciences sociales que nous mobilisons[57] pour tenter d'éclairer les mouvements et actions de ces acteurs et les interrelations, les dynamiques et les formes de structuration momentanément stabilisées dans des compromis, qu'ils produisent entre la recherche et le monde socioéconomique via les biotechnologies et leurs usages, dans cette phase qui s'inscrit dans l'évolution historique des sciences du vivant vers une logique d'instrumentation lourde ou semi-lourde et d'expérimentation par des technologies de plus en plus complexes et modulaires.

L'espace d'intersection science/innovation dans lequel exerce l'action publique nationale est caractérisé par un double mouvement, un mouvement de mondialisation, et d'européanisation, qui mène le système S§T vers l'unification, dans son contenu, et l'adoption de normes et de standards dans ses procédés, suscitée par des besoins grandissants de coordination des activités scientifiques produites dans des espaces géographiquement dispersés ; et un mouvement de « territorialisation » ou de relocalisation, dans des univers politiques et culturels fragmentés qui sont des construits sociaux, où la proximité géographique et les liens historiquement tissés entre les acteurs territoriaux leur permet, avec une plus ou moins grande efficacité de configuration, de se saisir des dispositifs nationaux et européens incitant à des innovations fondées sur les avancées de la science, et à la création de valeur, dans une perspective de développement économique, où les PME innovantes auraient un rôle croissant. Ce double mouvement est donc celui d'un déploiement spatial des activités scientifiques, pour partager, en s'appuyant sur des économies d'échelle, la collecte de données et la comparaison systématique des résultats d'expérimentations, dans un contexte de complexification des bases de connaissances des différents domaines des SDV et d'une forte élévation des coûts de la recherche ; ces coûts sont dus au recours massif à des équipements ayant acquis un rôle majeur dans la capacité d'expérimentation et les stockage et traitement des données ; à l'inverse, se produit un mouvement de « resserrement » des acteurs territoriaux, publics et privés, institutionnels et économiques, avec un recours à des scientifiques « transfuges » car dans tous les secteurs productifs liés au vivant, les bases de connaissances scientifiques deviennent essentielles pour innover ; ce rapprochement est dû à la Loi sur la décentralisation, et à l'agrégation des compétences de nombreux acteurs hétérogènes qu'elle nécessite pour construire des modes de gouvernance locale, qui aient notamment un impact significatif sur la relation Recherche/Industrie ou services, au fondement des nouvelles formes d'innovation.

[57] Dans notre approche, il s'agit d'une conception non fonctionnaliste des institutions dans l'économie.

Pour maîtriser ce double mouvement, la politique scientifique nationale en SDV devait se doter de **stratégies**[58]**,** pour se repositionner par rapport à l'échelon européen et par rapport aux compétences nouvelles des échelons infranationaux, pour formuler des priorités dans les thématiques de recherche et des actions incitatives d'innovation, et favoriser des acteurs scientifiques locaux qui les promeuvent ; elle devait être porteuse d'une capacité de **régulation** de ses différents domaines, pour implanter ou soutenir des modes de coordination horizontaux entre les acteurs concernés, fédérer des actions sur des thématiques d'intérêt commun, allouer des ressources en fonction de ses priorités retenues et hiérarchisées et de l'évaluation des résultats, organiser des structures de concertation pour prévenir ou résoudre les conflits entre équipes ; enfin elle devait développer une **instrumentation politique**, i.e. des dispositifs qui initient et impulsent des collaborations et partenariats entre ces divers acteurs à mobiliser pour articuler recherche cognitive et valorisation des résultats de la recherche aux niveaux infranationaux, qui aident à implanter des structures d'intermédiation et des moyens d'accompagnement à la création d'entreprises et au transfert technologique à cette échelle, et qui suscitent des fonds de financement publics et privés dédiés à ces objectifs.

### *3.2.1. Une politique scientifique nationale en génomique « court-termiste », « non-transparente » et « non-sélective », qui se réoriente vers une centralisation programmatique des moyens et une gestion top-down*

A la suite des élections législatives de 2002, se produisent des mobilités ministérielles, ainsi qu'au sein du Comité des génopoles et des instances du CNRG : E. Giacobino remplace K. Schwartz à la Direction de la Recherche. Le GIP CNRG est maintenu avec une nouvelle organisation définie par B.Bigot (Chef de Cabinet de C.Haigneré, Ministre chargée de la Recherche et des Nouvelles Technologies) après la démission de P.Tambourin. Le président du Conseil d'Administration est C. Bréchot, Directeur de l'INSERM. J. Haïech quitte fin 2002 la direction du Programme Génomique au Ministère pour succéder à P.Tambourin à la direction du Réseau National des Génopoles (RNG), le président du Conseil Scientifique du RNG est F.Sigaux, spécialiste de la génomique du cancer (et responsable du programme CIT), ce qui laisse craindre aux responsables des plateformes Transcriptome que celles-ci ne soient plus dévolues qu'au cancer. Les plateformes de protéomique et de génomique structurale sont réunies sous la coordination thématique de J.Joyard (Génopole Rhône-Alpes, CEA Grenoble), mais la protéomique à Marseille ne porte pas sur le cancer, ce qui pose un problème de coordination nationale. Le Réseau continue donc, mais sur des bases différentes. *« La Directrice de la Recherche ne connaît pas bien le dossier génopoles, torpillé par quelques personnes au Ministère » (entretien avec un directeur de génopole).*

[58] Ce cadre d'analyse, d'inspiration régulationniste, est celui mobilisé par C.Crespy dans sa thése sur la place des régions dans les politiques de recherche, cf.supra.

On peut distinguer sommairement deux étapes : l'une jusqu'à fin 2003, où la politique nationale génomique suit un parcours de caractère erratique, et qui produit une très grande incertitude dans la conduite locale des génopoles, accentuée par la sape financière de la recherche en général ; la suivante, où la pénurie des moyens perdure en dépit de la rhétorique des discours politiques sur l'innovation, laisse présumer un retour à un centralisme décisionnel, et un abandon camouflé par l'Etat de ses essais de rapprochement du modèle d'un *« régime de recherche »* décentralisé et couplé à des dispositifs favorisant l'émergence d'innovations de proximité, dont les « pôles de compétitivité » constituent cependant le dernier avatar.

#### *3.2.1.1. Une absence de stratégies claires dans des interventions publiques de plus en plus contractualisées, mais sans prise en compte d'indicateurs d'évaluation dans leur suivi*

Dans son bilan du Programme Génomique, J.Haïech, alors directeur du RNG, se montre critique à l'égard de ce qu'il considère comme une faiblesse du « management » des génopoles dans leur phase d'émergence : une implication faible de tous les OPR, une implication en moyenne faible des régions, une inadéquation des structures de gestion universitaires ou des OPR avec la gestion de plateformes techniques, l'impossibilité d'avoir au niveau des génopoles un budget consolidé, une politique européenne peu coordonnée, une politique de valorisation peu cohérente quand elle est prise en compte. *« Ces difficultés illustrent l'éclatement des modes de concertation entre les ministères, les organismes et les collectivités territoriales, le défaut d'un plan stratégique à long terme et l'absence d'outils de suivi et d'aide à la décision ».* Si le constat nous parait exact, la référence à un « Etat entrepreneur », même tacite, plus encore qu'à un « Etat régulateur » semble claire, d'autant que les génopoles sont considérées comme *« des outils d'aménagement du territoire ».* On est donc là loin du modèle d'une politique S§T coproduite par des interventions publiques d'acteurs multiples coordonnés dans des configurations diversifiées.

Effectivement, dans la phase d'émergence des génopoles, les critères d'évaluation interne du Ministère, purement quantitatifs, ont été le nombre d'entreprises créées et le nombre d'installations ou de regroupements et de mise à disposition d'autres équipes (degré d'ouverture) d'équipements à haut débit (les plateformes technologiques (cf. 2.2.1), à l'origine liées aux laboratoires de la génopole, donc aux assemblages de connaissances théoriques et de savoir-faire spécifiques d'une équipe locale, au début largement tacites et peu codifiables, mais qui peuvent évoluer, avec la maturation technologique et la codification de connaissances stabilisées dans des protocoles transmissibles, vers une routinisation et une capacité de production performante et à grande échelle de prestations standardisées, de niveau industriel ; ou bien, étant données l'obsolescence rapide des connaissances et du matériel, et la concurrence du secteur industriel privé sur les technologies banalisées, redevenir un équipement de laboratoire à vocation scientifique locale).

Cette logique distributive des premiers financements ministériels a cependant été justifiée dans l'évaluation faite par EMBO, par la nécessité préalable d'une correction des déséquilibres régionaux par une « remise à niveau » des équipements et matériels *in situ* de l'ensemble des communautés scientifiques françaises ayant une masse critique en génomique. Les plateformes étant initialement constituées d'outils, d'instruments et de compétences historiquement développés dans un laboratoire ou une équipe pour ses besoins propres, les investissements publics avaient donc pour vocation première de permettre d'expérimenter des projets de biologie à grande échelle déjà existants dans certaines équipes (phase exploratoire), de concrétiser des potentialités scientifiques internes, avant de passer par des mises en commun, des regroupements et assemblages, à une ouverture à différentes équipes, différents organismes, éventuellement l'industrie privée, d'origines géographiques différentes. L'étape de cumulativité qui fonde les génopoles et leurs inter-relations devait donc aboutir à une phase d'exploitation des plateformes, locale, régionale, nationale ou internationale, à but scientifique public et/ou ouvert à l'industrie. Les plateformes technologiques semblent être considérées dès le départ comme l'élément central des génopoles par l'autorité publique nationale, et véritable enjeu d'avantage compétitif pour les laboratoires, d'autant qu'elles créeront l'opportunité pour les OPR, jusque là peu présents dans la mise en place des génopoles, de « reprendre la main » plus ou moins en coordination avec le nouveau Ministère en lançant, par l'intermédiaire de RIO (Réunion Inter-Organismes), un recensement des plateformes et plateaux techniques existants dans l'ensemble des équipes de recherche en Sciences du Vivant. Ces recensements[59] donneront lieu en 2003 à une labellisation RIO de certaines plateformes, considérées de niveau national ou régional, qui bénéficieront alors de subventions en postes, et du soutien ministériel. L'enjeu pour les génopoles est donc d'importance, puisque le non-renouvellement des postes en CDD compromettra la maintenance des plateformes.

Par ailleurs, les génopoles sont soumises à des injonctions contradictoires, puisque leur cahier des charges porte sur des opérations de recherche, de formation, et de valorisation, alors que leurs allocations budgétaires via le CNRG prennent désormais en compte une hiérarchisation des plateformes (en fonction de leur degré d'ouverture et de leur visibilité au-delà de leur site) et pas des structures génopoles en fonction de leurs projets pour l'avancée de leurs différentes opérations. Le budget du CNRG a en effet été sorti du FNS et attribué en gestion aux OPR, sur la volonté du Directeur de Cabinet de la Ministre dans le but de leur rendre le pouvoir de décision.

Les priorités du Ministère semblent être les Centres Nationaux de Ressources (le CNS, le CNG, la Clinique de la souris à Strasbourg, le Centre National de Protéomique à Grenoble).

Fin 2003, le Conseil Scientifique du CNRG, suivant les recommandations de l'EMBO, se prononçait pour une consolidation et une concentration des plateformes, pour éviter un « saupoudrage » des moyens, toutes n'étant pas retenues pour un soutien du RNG, seulement celles

[59] En 2002, plus de 50 plateformes relevant des 8 génopoles étaient répertoriées, avec l'attribution d'un budget de 9 M€ par le FNS, mais près de 20 M€ pour le CNS (dont les services rendus à la communauté scientifique française sont contestés par celle-ci) et le CNG.

évaluées de niveau régional ou national, ayant une visibilité et une ouverture au-delà de leur site. Leur financement devra être désormais lié à une analyse de leurs performances scientifiques et techniques par le Conseil Scientifique et à une analyse prospective. Les autres plateformes pourront être prises en charge par les organismes de recherche via la coordination RIO. *« Les directeurs des génopoles subissent un discours ambigu du Ministère (`les directeurs des génopoles peuvent faire ce qu'ils veulent'), mais en même temps le Ministère cherche à imposer ses points de vue aux génopoles. Mais c'est du pilotage à vue. » (Comité Exécutif MG*).

La politique génomique nationale[60] tend donc à s'imposer aux génopoles indépendamment des audits internes ou externes, en infléchissant ses dotations vers des orientations privilégiées qui restent les grands instruments concentrés, selon des critères jugés opaques par les chercheurs sur leur efficacité, alors que les plateformes de génopoles répondant à certains critères peuvent jouer un rôle d'apprentissage collectif local et de transfert de connaissances pendant leur première phase d'exploitation, créant dans un champ scientifique considéré comme « divergent » une standardisation des pratiques de laboratoires disparates et des prémices de collaborations, y compris interdisciplinaires.

Le versement des crédits 2002 des génopoles a été étalé sur trois ans. Les crédits (CP) ont été « gelés » pour 20% sur 2001, 30% sur 2002, 50% sur 2003. L'absence de financements récurrents, la distanciation croissante entre les AP et les CP, créent une **dérégulation** dans l'exécution du Programme Génomique. Ainsi, comme le souligne bien le Rapport de l'Inspection Générale de l'Administration de l'Education Nationale et de la Recherche[61], l'information d'une réduction de 30% des crédits disponibles en autorisations de programme attribués par l'Etat pour l'année 2003 à la recherche publique a été interprétée par les chercheurs comme une coupe financière dans leur soutien de base, mettant en jeu la qualité et la compétitivité de la recherche française au niveau mondial, car les financements extérieurs formant les « ressources propres », même s'ils sont de plus en plus diversifiés (Laredo, Mustar, 2004), sont largement aléatoires.

Ce « brouillage » des interventions publiques nationales marque une incapacité à formuler une **stratégie** aux niveaux de choix scientifiques et d'une détermination de priorités ; et la faiblesse des actions sporadiques de régulation nationale du secteur génomique, dans la coordination des acteurs, l'allocation des ressources liée aux activités et la structuration de la compétition entre entités, en est un exemple flagrant. Plus globalement, les grandes orientations de la recherche future définies par le CIRST de 1998 et celui de 1999 (l'accent à mettre sur les SDV, les NTIC, l'énergie et le développement durable) sont restées dans la sphère de l'invocation et n'ont pas été relayées dans des actions suffisamment lisibles de politique de recherche pour définir des spécialisations porteuses du développement économique de demain, et cinq ans plus tard la recherche française dans son volet privé est toujours axée au premier rang sur le secteur automobile, grâce à l'implantation large de celui-

[60] Selon C. Haigneré, Ministre de la Recherche, *« Le CNRG est l'outil commun aux organismes de recherche en sciences du vivant et des ministères de tutelle pour mieux piloter la politique publique de recherche en génomique »* (Discours du 21/03/2003 à Génopole Evry)
[61] *« Impact sur les laboratoires des décisions concernant les crédits de la recherche »*, IGAENR, avril 2003

ci dans le tissu industriel national, même si la R/D de l'industrie pharmaceutique progresse à la deuxième place *(Dépenses intérieures de R/D des entreprises en 2003, source MEN-DEPB3, Note de Recherche 05-03).*

#### *3.2.1.2. Les génopoles, de la reconnaissance de plateformes technologiques vers l'excellence scientifique, sans pérennité de financements*

Dans la seconde partie de l'année 2003, s'est affirmé implicitement un changement de politique sur les missions dévolues aux génopoles, qui avaient présidé à la sélection des projets. La formation et la valorisation ne sont même plus mentionnées. *« Maintenant, c'est l'excellence scientifique qui prime » (CE Marseille Génopole, sept. 2003).* Sous la coordination du Réseau par P.Tambourin, les critères d'évaluation des génopoles étaient la structuration scientifique, la formation, la création d'entreprises. Fin 2003, les critères de la part du CNRG apparaissent flous aux directeurs des génopoles, seules les notions de pôles d'excellence régionaux montrant une interdisciplinarité et une capacité d'ouverture à l'extérieur sont évoquées. La bioinformatique (dont le coordinateur thématique était F.Rechenmann, Rhône-Alpes Génopole), mal jugée au niveau national, a été retirée de l'enveloppe financière des génopoles et financée sur une nouvelle ACI, BMP Bio. La volonté ministérielle, quelque peu illisible, semble être de limiter le nombre des génopoles (il n'y en aura pas de nouvelle, mais pas non plus de suppression, alors que la dispersion de la recherche fondamentale française en biotechnologies est critiquée, du fait de l'éparpillement sur sept génopoles, pour le manque de visibilité qu'elle entraîne). Mais elle est aussi de laisser faire la redondance et la concurrence entre les plateformes (tensions sur des technologies concurrentielles, particulièrement sur les biopuces) en reportant *in fine* la régulation au niveau européen ou international, et de ne faire bénéficier de financements que les très bonnes plateformes régionales, ou de niveau national pour créer ou maintenir des Centres nationaux de ressources.

A cette instabilité des directions à suivre par les génopoles pour parvenir à capter des financements publics nationaux, et donc l'absence de règles explicites et pérennes qui rend toute contractualisation de l'action publique nationale de fait inapplicable en raison de changements unilatéraux, s'ajoute la multiplication, dans la politique des sciences du vivant, de dispositifs nouveaux à visée différente (ACI cancéropoles, « infectiopoles » dans les hopitaux, GDR CNRS Bioterrorisme…) mais qui se recoupent en concernant de mêmes acteurs, et provoquent une fragmentation de l'action scientifique en SDV peu efficace, sans moyens suffisants et sans lisibilité. Symptomatiquement, C.Bréchot, Directeur de l'INSERM, révèle qu'il est impossible de connaître l'effort financier de la nation en faveur de la biomédecine. La politique de recherche en SDV, décrétée prioritaire depuis le CIRST de 1998, apparaît en effet particulièrement exemplaire des défaillances du

système de direction de la recherche formulées par la Cour des Comptes dans son Rapport 2003, dans le chapitre consacré au rôle du ministère de la recherche et ses moyens d'action (cf. annexe 3).

La mise en place d'un Institut National du Cancer (INCa) est prévue en 2004, elle s'effectuera en mai 2005. Les critères établis pour l'« Emergence des cancéropoles », premier Appel à Propositions en avril 2003, sont proches de ceux des génopoles, mais avec une dimension régionale ou inter-régionale[62] annoncée d'emblée avec une lisibilité européenne, et une dimension d'innovation thérapeutique, donc l'intégration de services cliniques hospitaliers. Si elles sont axées sur des programmes compétitifs à l'échelle internationale, elles doivent s'appuyer sur des plateformes technologiques notamment de différents domaines de génomique (transcriptome, protéomique, génomique fonctionnelle, imagerie cellulaire et moléculaire, modèles animaux…), dont on peut se demander, même si les plateformes de génomique du cancer sont hors enveloppe ministérielle Recherche, si sans synergie établie, elles n'aideront pas à disparaître des plateformes génopoles sous-utilisées. Un budget de soutien de 16,5 M€ est prévu pour cette première opération `cancéropoles' en 2003 pour renforcer en priorité des plateformes technologiques. Le budget annoncé par le Directeur du RNG aux génopoles est de 8 M€ d'AP pour 2004.

Les mouvements produits dans le milieu de la recherche par les annulations successives de crédits en 2003 et la baisse du nombre de chercheurs, puis l'annonce d'un budget dans le BCRD 2004 en très légère hausse par rapport au précédent[63], en contradiction avec la *« priorité accordée à la recherche »* selon les objectifs du Conseil Européen de Lisbonne (2000), martelée dans ses discours par la Ministre[64], se répercutent au niveau du CNRG, où le Conseil Scientifique dénonce une politique erratique. En réponse du Ministère, la Directrice de la Recherche et le Directeur chargé des SDV et de la médecine critiquent le Conseil Scientifique du CNRG (composé de scientifiques français, et experts étrangers internationaux) et celui du RNG, accusés de ne pas avoir fait leur travail de prise de responsabilité en sélectionnant les opérations des génopoles, d'avoir eu recours à une évaluation par l'EMBO…La DR estime s'être fortement impliquée dans le soutien du CNRG, en augmentant son financement de 33 M€ en 2003 à 37 M€ en 2004. Le CNS sera renforcé. Le budget du CNG *(« qui ne représente encore que 5-10% de ses équivalents américain (Whitehead Institute) ou japonais (Institut Ryken) » Direction de la Recherche*) est doublé. *« Ces deux centres pourraient devenir de `Très Grands Instruments' de la biologie fonctionnant sur des principes analogues à ceux des grands instruments de physique » DR*. Le budget des génopoles reste constant. Désormais, la Direction de la Recherche interviendra par un pilotage plus direct, en choisissant les opérations à poursuivre pour leur « excellence », leur productivité, leur grande visibilité au niveau européen… etc…Elle revient à

[62] *« Les cancéropoles se constituent pour exécuter la politique scientifique d'une région ou d'un ensemble de régions en cancérologie…Il conviendra d'établir des partenariats avec des démarches technologiques telles que celles développées par le CNRG »* Ministère Santé.
[63] Budget de 8,9 mds Euros, soit une hausse de 0,9%, concentrée sur les fonds gérés par le Ministère de la Recherche.
[64] *« L'année 2004 sera donc `l'Année de la Recherche' et le budget 2004 est l'illustration concrète de notre volonté de donner, par la recherche, un nouvel élan à notre pays, à son économie, une nouvelle attractivité à notre territoire pour nos jeunes et pour l'ensemble des citoyens »* C. Haigneré, Ministre Déléguée à la Recherche, Discours du 25/09/03.

une coordination étatique par la hiérarchie, au lieu d'un recours à la mise en coopération par le Réseau d'entités spécifiques devenues cohésives.

Cette prise de position, qui marque une inversion de politique par rapport à celle qui a présidé à la création des génopoles, et par laquelle le Ministère se substitue à la structure qu'il a créée, en s'attribuant le rôle d'organe évaluateur et de direction opérationnelle, entraîne la démission du Président du Conseil Scientifique du CNRG.

### *3.2.2. L'action publique nationale en faveur de l'articulation recherche/innovation : une prolifération de dispositifs institutionnels mobilisant des acteurs hétérogènes sur une priorité déclarée nationale, mais une incitation ambiguë à une plus forte intervention des collectivités territoriales*

Le caractère exemplaire du Programme des génopoles en tant que dispositif d'action publique nationale mettant en place, dans un espace scientifique et industriel co-construit par des acteurs hétérogènes, des entités devant reflêter, outre l'excellence scientifique, des orientations de la recherche vers le monde socioéconomique, justifie un détour sur cette politique d'articulation science/innovation, pour comprendre l'évolution diverse de ces entités d'intermédiation, les génopoles, et la place qu'y tiennent des dynamiques locales.

#### *3.2.2.1. La politique en faveur de l'innovation mise en perspective : un sur-investissement formel de l'intervention publique étatique, quelle efficacité ?*

- *Sous-investissement en R/D en France et innovation : des principes aux réalités*

Selon Larédo et Mustar, l'action publique nationale S§T et d'innovation se concentrerait désormais sur l'évolution du secteur public de recherche et la construction d'un environnement favorable à l'innovation, ces deux volets d'action de l'Etat par l'exécution du BCRD étant liés dans une approche procédurale, par de nombreux dispositifs contractuels et d'incitation financière : contrats quadriennaux pour la recherche universitaire et contrats pluriannuels d'objectifs sur « schémas stratégiques » pour les OPR, déterminant des orientations stratégiques de recherche et de structuration, en vertu du rôle de tutelle ou de co-tutelle du Ministère de la recherche avec d'autres ministères; crédits incitatifs via le FNS pour des orientations nouvelles du secteur public de recherche et la coordination des institutions, et via le FRT pour la recherche finalisée et les relations recherche/industrie à stimuler dans la perspective de l'innovation (cf. infra le rôle des RRIT). Ce point de vue sur une relation recherche/innovation devenue « incontournable » grâce à l'intervention des Pouvoirs Publics français peut être tempéré par le fait qu'à une extrémité, la recherche interfère fortement avec l'Enseignement Supérieur et qu'il est difficile de cerner la réalité de la recherche dans

celui-ci, les hybridations institutionnelles ne modifiant pas instantanément les pratiques ; et qu'à l'autre, l'innovation se manifeste de façon souvent aléatoire et sous des formes multiples n'ayant parfois pas de lien avec la R/D, elle concerne toutes les activités économiques, marchandes ou non, industrielles ou de services, les innovations dans les services non-marchands pouvant avoir une influence considérable sur le bien-être de la société[65], alors qu'on ne dispose à leur sujet que de données fragmentaires. Selon l'enquête R/D (MEN-DPD) de 1998, l'industrie exécutait 85% de la recherche des entreprises, les services se partageant les 15% restant.

D'autre part, la recherche pour l'augmentation des connaissances et celle liée au développement des technologies ont des relations variables selon les domaines et les époques ; en ce qui concerne la génomique et la post-génomique, si une interdépendance circulaire vertueuse est avérée en amont, entre les avancées de l'instrumentation et des technologies et celles de la science, les applications en aval de la recherche peuvent sembler à un horizon beaucoup plus lointain qu'on en laisse accroire aux acteurs économiques locaux avides de retombées à court terme, étant donnés les cycles lents (10-15 ans) de développement des industries biotechnologiques, et ainsi détourner l'intervention d'acteurs institutionnels territoriaux préoccupés de développement économique local temporellement tangible ; ceux-ci prennent aussi en compte la défiance quelque peu frileuse d'une part de leur électorat envers certaines biotechnologies qui ne lui paraissent pas des avancées socialement incontestables. Toutes les avancées technologiques ne sont plus perçues par les citoyens comme une donnée obligée de progrès, ni comme un outil obligé de lutte contre les inégalités[66], et face à une perception citoyenne incohérente de l'évaluation des risques et des bénéfices dans le temps des biotechnologies selon leur secteur d'application, le recours aux usagers dans une fausse démocratie camoufle les démissions successives des politiques S§T quant à un appui faisant preuve d'une suffisante continuité, et d'une attribution de moyens à la mesure des enjeux. On aboutit ainsi à des réglementations européenne et nationales, relativement harmonisées en ce qui concerne les biotechnologies applicables dans le domaine de la santé, mais qui restent disparates et d'une contraignance jugée désuète[67] par rapport aux avancées scientifiques en ce qui concerne les produits issus de biotechnologies pour les secteurs agroalimentaire et de l'environnement. Pendant ce temps, l'écart se creuse avec les Etats-Unis, où les crédits du NIH ont été doublés entre 2000 et 2004, soit un budget par tête d'habitant 6 fois supérieur à celui de tous les organismes de recherche français sur des objectifs se rapportant à la santé ; cette même stratégie politique d'un contrôle des technologies clés passant par un soutien financier public massif à la R/D a

---

[65] J. Lesourne, Président de l'Opération FutuRis, *« L'état actuel du système français de recherche et d'innovation et des politiques publiques »,* document, 2004.

[66] Comme le note bien le Rapport Le Déaut, op.cit., *« Si c'était le cas, il n'y aurait pas deux milliards d'individus n'ayant pas accès à l'autosuffisance alimentaire, à des besoins vitaux en énergie, ou aux secours de la médecine et des médicaments. De nouveaux rapports entre les pays du Nord et ceux du Sud devraient être nos priorités politiques pour les prochaines années et intégrer la place des technologies dans les nouvelles formes de partenariat ».*

[67] Dans *« ADN Le secret de la vie »,* James Watson montre comment l'exigence d'une installation de confinement P4 pour la réalisation de la technologie choisie par Biogen, face à la technologie de son concurrent Genentech, dans la course au clônage de l'insuline, a permis à celui-ci d'emporter la victoire au milieu des années 80' (insuline recombinante). Il constate *« qu'aujourd'hui, en ces temps moins paranoïaques et mieux informés (sic), la même pratique est souvent réalisée dans des laboratoires rudimentaires par des étudiants de 1er cycle suivant un cours d'introduction à la biologie moléculaire ».*

été appliquée par les EU aux secteurs biotechnologiques de l'environnement, agroalimentaire, et de l'énergie.

Il devient alors primordial pour un **Etat** qui n'investit plus suffisamment directement dans les secteurs stratégiques, et qui deviendrait **"facilitateur"** d'initiatives comblant ses manques, de susciter une multiplicité d'opportunités d'applications et d'usages de la recherche (des cadres pour l'action), sans préjuger de l'efficacité d'une mesure incitative plutôt que d'une autre : ainsi, si le nombre de créations d'entreprises par des chercheurs publics a quadruplé depuis la loi sur l'innovation de 1999 (selon le bilan fin 2003 MR/DT, 440 personnels de la recherche publique ont bénéficié de l'agrément prévu dans la loi sur l'innovation pour participer à des projets d'entreprise[68] (176 chefs de projet et 264 membres d'équipes ou conseillers), 596 entreprises avaient été créées fin 2003 par le biais du Concours d'aide à la création d'entreprises, dont environ 40% par des lauréats issus de la recherche publique), le taux de projets d'entreprises issus de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche publique dans les incubateurs ou/et présentés aux concours nationaux de Jeune Entreprise Innovante décroît régulièrement depuis 2001, et cette tendance s'est confirmée en 2004. Le phénomène reste donc tout à fait marginal et rend fantasmatiques les craintes de « finalisation industrielle » de la recherche publique par cette voie, évoquées par certains chercheurs dans la polémique sur la recherche. A une injonction politique d'efficacité et de participation au développement du monde socioéconomique, liée au concept de « science stratégique » et qui produit un hiatus avec les critères d'évaluation des Commissions scientifiques corporatistes, les chercheurs répondent par des formes et des contenus d'engagement extrêmement variés dans leurs pratiques scientifiques, qui ne sont pas forcément une ouverture vers l'industrie.

**La politique nationale de recherche à partir de fin 2002 apparait cependant comme fortement imbriquée avec la politique pour l'innovation**, et cette posture d'action publique pour un objectif déclaré politiquement prioritaire relève encore, à notre sens, d'un positionnement d' **"**Etat entrepreneur**"**. Elle sera confortée deux ans plus tard par le directeur du CNRS, établissement emblématique de la recherche fondamentale, déclarant vouloir inscrire celui-ci *« dans un continuum formation-recherche-innovation »* et estimant que *« les débats opposant la recherche fondamentale et l'innovation technologique sont dépassés »*[69], ce qu'infirme fortement une partie des adeptes du mouvement « Sauvons la Recherche ». Dans son discours de présentation d'un « Plan en faveur de la recherche et de l'innovation » en décembre 2002, la Ministre de la Recherche et des Nouvelles Technologies s'est dite convaincue que *« l'innovation est au cœur de (sa) politique de recherche car il n'y a pas d'innovation sans recherche »*. Le Plan Innovation est tout d'abord présenté par la Ministre, qui fait toujours référence à sa totale collaboration avec la Ministre de l'Industrie, *« symbole d'un*

68 En 2003, 102 personnes avaient bénéficié de l'agrément au titre de l'article 25-1 de la loi sur la recherche et l'innovation, dont 42 provenant des Universités et 60 des Organismes de Recherche, ce qu'il faut rapporter aux 48 000 personnels de recherche de l'ESup et aux 28 000 dans les EPST ou EPIC. En 2004, ce chiffre était porté à 124 (source : Bureau DTC2, 2005).

69 Bernard Larrouturou *« Notre projet pour le CNRS »*, Document 2004.

*partenariat essentiel pour l'innovation, entre recherche et entreprise, entre chercheur et entrepreneur »*, comme destiné à *« insuffler une nouvelle croissance économique à notre pays »*.

*- Insuffisance de la recherche privée ou de l'investissement public dans la recherche ?*

En introduction du Plan, la détérioration de la situation de la R/D en France est reconnue, représentant 2,2% seulement du PIB, contre 2,7% aux Etats-Unis, 2,5% en Allemagne, 3% au Japon ; mais la cause essentielle en est attribuée au « retard » des entreprises privées françaises dans leurs dépenses de R/D, en moyenne de 25 à 40% inférieures en pourcentage du PIB à celles des pays précédemment cités : *« L'intervention de l'Etat est donc aujourd'hui pleinement justifiée »*[70]. Cette présentation des chiffres est ambiguë en ce qu'elle peut prêter à une fausse interprétation, car s'il est vrai que les investissements privés en R/D restent très faibles en France, sur la période 1990-2000 c'est le financement public (incluant les financements régionaux et européens) de la DIRD (Dépense Intérieure en Recherche et Développement) qui a baissé, notamment à cause de la chute des dépenses de recherche militaire, tandis que le financement privé a augmenté de 30%, inversant ainsi les parts respectives privée (54,5% en 2000) et publique (45,5%) du financement de la DIRD. En outre, l'internationalisation de la R/D des entreprises est forte, en dix ans le volume des échanges extérieurs a augmenté de près de la moitié, mais au détriment de la France, et les grands groupes industriels, particulièrement en biopharmacologie, tendent à externaliser leur R/D soit en investissant dans de jeunes entreprises innovantes, cet effet de désintégration verticale jouant surtout en faveur des Etats-Unis, ou en délocalisant leurs laboratoires à l'étranger (exemple récent du leader pharmaceutique Pfizer désinstallant ses laboratoires français pour les implanter en Grande-Bretagne).

Le discours officiel adopté sur l'insuffisance de la recherche privée sert surtout à justifier une autolimitation de l'intervention financière publique, et une gestion de la pénurie dans la recherche publique dans des domaines où l'effort public était déjà notoirement insuffisant, aboutissant ainsi à une sous-spécialisation de la France dans ces domaines considérés comme moteurs des économies fondées sur la connaissance, les biotechnologies et les sciences de l'information et de la communication. La recherche y est un tout, la frontière entre les modes de financement de la recherche est souvent floue, et les sphères d'intervention publique et privée sont imbriquées, ce qui importerait est donc que des moyens suffisants soient globalement dégagés pour parvenir à des avancées, tout en prévenant une osmose qui ne permettrait plus d'établir avec clarté la responsabilité des uns et des autres. Selon de nombreux experts, la part de 1% publique (déjà atteinte en France) pour parvenir à un budget de recherche de 3% du PIB en 2010, dans les recommandations européennes de Lisbonne, *« ne doit pas être considérée comme un seuil infranchissable….étant donnée la permanence de l'héritage*

[70] La rhétorique du « retard français », maintes fois utilisée par les experts et les pouvoirs publics comme instrument de mobilisation d'un plus grand nombre d'acteurs publics et privés opérationnels dans la recherche et la R/D, vise ici à scander une « volonté forte » de l'Etat à intervenir comme acteur principal dans l'activation d'une orientation de la production de la science vers des visées socioéconomiques, mais sans qu'il y ait ultérieurement concrétisation de ses priorités scientifiques déclarées.

*colbertiste »*[71]en France. Un financement public accru pourrait alors servir de levier pour redynamiser un tissu de recherche privée où la R/D est concentrée dans les grandes entreprises, qui investissent autant que leurs homologues étrangères (la moitié de la recherche française en entreprises est réalisée par 13 grands groupes industriels) et les PE *high tech*, alors que les PME de moins de 500 salariés représentant 88,2% des entreprises *(Source : Ministère Recherche, 2002)* n'exécutent que 21,5% de la DIRD. Concernant les sciences du vivant, si l'on compare les catégories de déposants de brevets, en Europe comme au Japon ce sont les grandes entreprises qui ont une place prépondérante (72% des dépôts de brevets en biotechnologies), par rapport aux *start ups* (12% au Japon et 5% en Europe) et aux universités et organismes publics (16% au Japon et 23% en Europe) ; la situation est inverse aux Etats-Unis, où les GE ne déposent que 13% des brevets en biotechnologies, contre 38% par les *start ups* et 49% par les universités et organismes publics. Ces chiffres montrent l'efficacité du système de financement public américain qui s'appuie sur des dotations budgétaires massives pour favoriser le transfert des connaissances et l'innovation à la base et créer une fluidité public/privé dans les secteurs innervés par les technologies clés. En France, la perte d'influence de la recherche pharmaceutique française dans le concert mondial sur les biomédicaments ne semble pas alerter suffisamment les pouvoirs publics, et ce sont les grands groupes industriels (Sanofi Aventis, qui est en tête de la R/D en France en 2004-2005, Ipsen, Servier, Pierre Fabre) qui s'inquiètent de cette dérive et souhaitent rendre *« la recherche française en sciences de la vie plus attractive et plus compétitive ».*

Les réservoirs de croissance, tant au niveau des collectivités territoriales que de l'Etat, semblent alors, en France, être de trois ordres : (i) recentrer les activités des entreprises vers les secteurs à fort potentiel de recherche, dont les biotechnologies, (ii) attirer sur les territoires des entreprises étrangères dont l'activité de recherche est très développée – développement exogène, (iii) développer la recherche dans les PME, car celles-ci n'ont pas un niveau concurrentiel suffisant pour accéder aux marchés publics des grands comptes[72]. Le « Pacte PME » créé en décembre 2004 par le Comité Richelieu et de grandes entreprises pour favoriser l'accès des PME aux grands comptes est un premier jalon et devrait bénéficier aux PE de biotechnologies innovantes.

- *La recherche et la R/D en France : nouvelles missions, nouveaux financements, nouveaux acteurs ?*

Les dépenses propres de recherche des entreprises privées ont donc augmenté sur la décennie 1990-2000, celles de l'Etat ont chuté d'environ 10%, le montant des fonds européens communautaires atteint environ 10% des financements publics (au coût complet) destinés à la recherche et à l'innovation en France ; qu'en est-il des acteurs territoriaux ?

Sur un plan quantitatif, on remarque sur la fin de la décennie 1993-2003 une très forte augmentation du financement de la recherche des entreprises privées par les collectivités territoriales

[71] Rapport Door, op.cit.

72 Rapport Door, op. cit. Aux Etats-Unis, cette incitation est remplie par le *Small Business Act* et le *SBIR Small Business Innovation Research,* qui offre des financements directs aux projets derecherche des PE innovantes.

(+ 113% en volume), due à l'accueil de grands projets communs à plusieurs groupes (Soleil, Synchrotron…bientôt ITER). Néanmoins, globalement, cette part de financement public de la R/D reste très faible *(source : MEN-DEPB3, 2004).* En 2003, il était de 577 M€ soit 4,1% des dotations budgétaires publiques de la R/D. En ce qui concerne les régions, sur 2001-2004, le financement moyen de la recherche et de la technologie[73] était de 2,3% du budget des Conseils Régionaux, et seulement le tiers transitait par les CPER. Dans certaines régions à fort potentiel de recherche, ce taux s'élèvait entre 3 et 4%, ainsi en Languedoc-Roussillon et en Rhône-Alpes ; sur cette période, PACA n'occupe que la 7ème place des régions dans l'échelle des financements de la recherche et de la technologie.

Sur un plan institutionnel, la loi de 1982 a institué l'échelon régional dans les politiques de recherche et de développement technologique et déclaré que la « valorisation » de la recherche faisait partie des missions des personnels et des institutions de la recherche publique ; et la loi d'orientation de 1999 pour l'aménagement et le développement durable du territoire intègre les services collectifs d'Enseignement Supérieur et de Recherche dans la politique d'aménagement du territoire, dont ils doivent décliner territorialement les objectifs nationaux dans une optique de long terme. Les Contrats de Plan Etat-Régions en effectuent la traduction en projets cofinancés sur la période 2000-2006, qui doivent renforcer les synergies entre recherche publique et enseignement supérieur, participer à la mise en place d'infrastructures immobilières et d'équipements, en particulier pour développer des pôles favorisant le transfert technologique, et notamment en direction des PME.

La compétence dévolue aux Régions par le Code général des collectivités territoriales en matière de recherche et de développement technologique (« planification régionalisée ») s'apparente ainsi plus à une logique de déconcentration vers les collectivités, qu'à un objectif de décentralisation. Néanmoins, les Régions sont des acteurs macroéconomiques centraux de l'action publique, car elles ont la mission d'améliorer leur potentiel de croissance. Dans cette perspective, c'est la volonté d'agir des Conseils Régionaux et les sollicitations multiples des acteurs scientifiques ou opérationnels économiques qui légitiment de fait leurs interventions pour la recherche. Celles-ci peuvent s'inscrire dans un « management stratégique des régions » s'appuyant sur une pluralité d'acteurs économiques forts et de réseaux de regroupement des acteurs locaux, pour développer des actions à visée européenne et internationale à partir de leur potentiel régional ; la région Rhône-Alpes joue en ce domaine un rôle pionnier. Nombre de régions se dotent de Schémas Régionaux de la Recherche, parfois d'Enseignement supérieur et Recherche, ou Recherche et Innovation, certains en tant que volet intégré ou axe prioritaire dans les Schémas Régionaux de Développement Economique (SRDE 2005-2010, loi Août 2004). Elles s'affirment en ce sens des acteurs complémentaires du rôle de l'Etat, pour une dimension territoriale de la recherche répondant à plusieurs nécessités : maîtriser des « effets de proximité » pour créer une synergie des acteurs locaux de la RDI ; intégrer des activités de recherche au service du développement du territoire ; contribuer programmatiquement à l'effort national de R/D

[73] La rubrique « recherche » des CPER ne recouvre pas tous les investissements régionaux en faveur de la recherche et de l'innovation, qui peuvent apparaître sous d'autres classifications dans les CPER, notamment la diffusion technologique et le soutien à la compétitivité du tissu économique local (cf. C.Crespy, op.cit.), et aussi passer par d'autres instruments que le CPER.

à l'échelon territorial ; mettre en cohérence des dispositifs de transfert technologique vers les PME ; renforcer l'attractivité et la promotion internationale des atouts de la recherche française, pour éviter l'exode des compétences et contrer la tendance à la délocalisation des entreprises.[74]

*- Incitations, réseaux, place et modes d'intervention laissés aux acteurs territoriaux*

Les instruments de l'action institutionnelle pouvant intensifier et diversifier les relations entre la science et l'industrie dans une stratégie d'élargissement des capacités d'innovation françaises sont pléthoriques et accumulés, et conduisent souvent à une atomisation des initiatives locales. Cerner et identifier une politique d'innovation devient dans ce contexte une gageure. Concernant les biotechnologies, le Rapport Le Déaut (op.cit.) reconnaît qu' *« il est presque impossible d'identifier une stratégie nationale dans cette `nébuleuse' de programmes dont les objectifs, les financements et les ressorts territoriaux sont multiples et se recoupent parfois ».* Ces instruments se sont succédés ou coexistent depuis le CIRST de 1996 (cf. annexe 4 sur les mesures de politique S§T pour les SDV et les biotechnologies), et constituent, avec l'amélioration des conditions cadres de la R/D des entreprises et les mesures en faveur de l'entreprenariat technologique (Loi pour la recherche et l'innovation), les supports des objectifs clés de ce qui pourrait être une « nouvelle stratégie » de politique d'innovation. Visant à affirmer une rupture avec les modes d'intervention directs et ciblés dans de grands programmes nationaux de l'Etat colbertiste, ces mécanismes sont incitatifs et, à côté d'allègements fiscaux ou sociaux pour les entreprises innovantes, « proposent » des cadres le plus souvent contractuels, à financements variés, pour des **actions en partenariat d'acteurs décisionnels institutionnels et économiques de différents niveaux**, en collaborations ou en réseaux entre acteurs opérationnels publics et privés de la recherche et du secteur socioéconomique (industrie et services).

Ce sont les Réseaux de recherche et d'innovation technologiques (**RRIT** cf. **2.1**.) qui étaient jusqu'alors l'outil privilégié de l'**instrumentation politique nationale**, et bien que leur objectif soit de rapprocher recherche publique et entreprises, notamment PME, les collectivités territoriales n'y participent pas, alors qu'elles sont concernées par le développement économique issu des domaines technologiques fortement représentés sur leurs territoires. C'est le niveau européen qui est généralement visé, par une ouverture des réseaux sur des programmes d'autres pays européens. Les RRIT marquent une évolution des formes de l'action publique visant à valoriser le faible volume des fonds incitatifs directs disponibles de la Recherche pour favoriser des partenariats public/privé (le FNS et le FRT ne constituent que 6% du BCRD, puisque les masses budgétaires salariales des organismes et les dépenses liées de fonctionnement sont récurrentes). La participation du secteur privé oscille entre le tiers et près de la moitié du nombre total des participants. L'exigence du caractère « partenarial » des projets de R/D soumis aux appels à projets des RRIT, comme condition d'éligibilité, a mécaniquement accru la participation des PME dans les projets de R/D soutenus par

[74] Cf. Rapport de l'IGAENR « Recherche et Territoires », nov.2005.

l'Etat, en comparaison des GPT : dans chaque domaine, les PME obtiennent au moins 20% des crédits, et 43% dans les **Sciences du Vivant**.

Les SDV sont soutenues par cinq réseaux (Genhomme puis RIB, Génoplante, RARE, Genanimal, RNTS) qui ont été financés par le FRT à hauteur de 95 M€ entre 1999 et 2003, pour 525 projets labellisés (cf. annexe 4).

- **GenHomme**, créé en 2000 pour une durée de cinq ans, avec l'objectif de promouvoir les partenariats public/privé dans le domaine de la génomique humaine et la post-génomique, et accélérer le développement de la recherche biotechnologique par le biais de projets scientifiques innovants et compétitifs de grande ampleur ; il est complémentaire du Réseau des génopoles et d'Infobiogen. Il a été financé à parts égales par le Ministère de la Recherche (FRT) et le Ministère de l'Industrie pour 65 MEuros depuis sa création, pour 92 projets (y compris 8 projets pour l'AP Post-Génome en 2000), plus environ 30% du financement total par le secteur privé *(source : MR/DTA2)*. La labellisation GenHomme équivaut à une reconnaissance internationale (chaque projet est examiné par deux experts, dont l'un est étranger). Les jeunes firmes innovantes sont les principaux acteurs industriels de GenHomme, elles ont bénéficié de plus de la moitié du budget du réseau. GenHomme est l'un des RRIT les plus ouverts sur l'international (pilotage stratégique, échanges d'informations, évaluation des projets), et certains de ses nœuds prennent part (par exemple Grenoble) avec l'ESRF (synchrotron), l'ILL (Institut Laue-Langevin), l'EMBL (Laboratoire Européen de Biologie Moléculaire) à des initiatives communes en génomique structurale. Début 2005, le Réseau Innovation Biotechnologies (RIB) a succédé à GenHomme, avec un objectif de soutien à des projets à finalité plus clairement industrielle (application des biotechnologies dans le domaine de la santé –innovation thérapeutique et diagnostique - et des bioprocédés, biosécurité), réalisés dans le cadre de partenariats public/privé ou privé/privé.

- **Génoplante,** créé en 1999 pour cinq ans, a pour objectif de renforcer la position de la France sur le secteur de la génomique végétale, en mettant en partenariat différents organismes publics de recherche (INRA, CIRAD, IRD, CNRS) et des grands groupes privés semenciers et agrochimistes (Biogemma, Bayer Crop Science, Bioplante). Les recherches à caractère générique portent sur la connaissance et la maîtrise des génomes modèles, celles à caractère spécifique sur l'analyse des génomes des grandes espèces cultivées en Europe (blé, maïs, colza, tournesol, pois, riz) ; les connaissances acquises sur ces espèces doivent générer rapidement un portefeuille actif de brevets, garant de l'indépendance nationale dans ce secteur très concurrentiel, et permettre aux semenciers des possibilités d'amélioration des variétés, du point de vue de la nutrition, de la sécurité alimentaire, et de l'environnement. Le budget annuel est d'environ 40 MEuros (16% des ministères de la recherche et de l'agriculture, 43% des OPR, 41% des partenaires industriels). Ce réseau est très actif, et développe en 2004 une centaine de programmes. L'ouverture vers l'Europe a été réalisée dès 2000, par une coopération avec le programme allemand de génomique végétale GABI. Ce partenariat s'est élargi en 2003 par un réseau ERA-net dans le cadre du 6ème PCRD.

La complexité des dispositifs et l'attribution d'avantages fiscaux nuisent en fait à la visibilité, notamment internationale, des soutiens accordés, et nécessitent des structures d'intermédiation qui alourdissent les frais de gestion et pèsent, vis-à-vis des investisseurs, sur les coûts de création des jeunes entreprises innovantes. En outre, les critères d'éligibilité des aides sont essentiels, et leur degré et nature de sélectivité sont variables selon les dispositifs. Ainsi, le Président du Conseil d'orientation du Réseau Genhomme (qui est aussi le Président de la CEREP, l'une des premières *start ups* de biotechnologies) estime que le processus d'évaluation des dossiers n'était pas optimum, les paramètres exclusivement scientifiques n'étant pas suffisants, mais les perspectives de profit non plus ; les paramètres économiques et industriels des *business plans* devraient comprendre la création non seulement de valeur, mais d'emplois pérennes à long terme (la propriété intellectuelle n'étant qu'un moyen à cet égard). La présence d'acteurs territoriaux dans les comités de sélection de projets pourrait être garante, selon son propos, de cet indicateur à prendre en compte, mais la prérogative des comités

de sélection centralisés est généralement peu contestée, et selon un représentant de génopole dans les réunions techniques « Gestion des génopoles » du Réseau des génopoles, *« les dispositifs d'évaluation sont toujours pénétrés par les acteurs politiques locaux, qui jouent leur propre jeu avec les scientifiques et faussent l'évaluation »*. L'empilement des mécanismes perdure alors que l'environnement industriel a fortement changé, mais la définition sur le terrain de la singularité d'un dispositif de transfert technologique ou de soutien à l'innovation ne tient parfois qu'à une *« niche institutionnelle, que l'on évite de remettre en cause pour ne pas mécontenter les personnalités locales qui les défendent ou les dirigent »*[75] et s'apparente à une logique de guichet.

Le mode d'intervention dévolu aux Régions par l'Etat est alors le plus souvent un **cofinancement**. Ainsi l'échelon régional intervenait déjà dans le Concours d'aide à la création de jeunes entreprises innovantes pour opérer une première sélection de candidats (env.20%), avant la sélection nationale (67%). L'apport des Régions sur ce point est sollicité à nouveau sur un plan financier ou de distribution de financements, pour créer des prix « labellisés » régionaux dans le Concours d'aide à la création d'entreprises, et pour coordonner avec l'ANVAR (dont les fonds vont à 80% à des PME, et pour 28% aux SDV en 2003) l'orientation et la répartition des financements publics pour les PME.

Pour mettre en cohérence localement les dispositifs de transfert technologique des connaissances et de soutien à l'innovation, et coordonner les ressources de la politique régionale de transfert, certaines régions se dotent d'agences ou d'associations ayant une compétence générale pour l'innovation. Ce mouvement s'amplifiera avec les pôles de compétitivité (par exemple, en Aquitaine, l'Agence pour la promotion de l'Innovation ; en Languedoc-Roussillon, l'Association Transfert L-R). Mais en 2003, la priorité à l'innovation est déclarée « nationale », et les « pôles d'excellence» de R/D à visibilité mondiale sont cités (tel MINATEC) comme modèles de dispositifs, à une échelle de regroupement géographique d'une multiplicité d'acteurs opérationnels, publics et privés, mais dont le domaine technologique semble devoir exiger une masse critique de niveau transrégional ou transnational, donc mettant en concurrence des régions ayant certaines compétences complémentaires similaires, avec des configurations spécifiques d'acteurs et de pratiques jouant plus ou moins en leur faveur pour opérer une concentration sur leur territoire. Les *« régions qui gagnent »*[76] seront alors celles où, traditionnellement, des institutions (publiques ou privées) ont su s'appuyer sur le potentiel scientifique local, par un 'resserrement' de proximité tissant des liens science-industrie durables, pour renouveler les ressources de l'appareil productif et le réorienter vers la modernité ; ces institutions, qui parviennent à regrouper des coalitions stabilisées d'acteurs, savent se saisir des dispositifs nationaux en s'ouvrant par 'redéploiement' à d'autres territoires, pour que se constituent et soient soutenus, entre acteurs de R/D et entreprises, des réseaux thématiques de recherche, d'innovation et de coopération industrielle, dont un pôle d'excellence peut être implanté sur leur périmètre ; donc il

[75] IGAENR, op.cit.
[76] Benko, Lipietz, 1992. Par exemple celles dont les projets de pôles de compétitivité, régionaux ou interrégionaux, seront classés mondiaux ou à vocation mondiale.

s'agit notamment de collectivités locales qui ont acquis, en opérant des choix pour leur territoire, une capacité à formuler une stratégie de développement économique.

La régulation de l'Etat opère ainsi au travers de la **sélection de catégories d'acteurs** pertinents, dans des appels à propositions ou à candidatures pour labellisation, laissant jouer territorialement les formes et modes de regroupement des acteurs locaux, pour ensuite les hiérarchiser.

Les domaines d'intervention des dispositifs de transfert technologique ou de soutien à l'innovation à application localisée pourraient quant à eux être transférés aux régions, dans le mouvement général de restructuration des institutions nationalement compétentes, mais les modalités de partenariat entre les collectivités territoriales et l'Etat devraient alors être redéfinies.

#### *3.2.2.2. La « coproduction » avec de nouveaux acteurs d'une politique S§T et d'innovation dans les SDV et les biotechnologies ?*

En France, si l'on s'en tient aux assertions des acteurs médiatiques qui occupent l'arène politique nationale, la politique S§T et d'innovation dans le domaine des SDV aurait été d'une part *« boostée »* par le *lobbying* constant depuis 1997 de France Biotech, Association professionnelle ayant pour objectif de relancer et développer l'industrie française des biotechnologies, mais qui a inspiré plus largement une politique nationale d'innovation, d'autre part « tirée » par le rôle élargi de la recherche dans les compétences de l'Union Européenne depuis le Traité de l'UE (1993)[77], les stratégies définies à Lisbonne (2000)[78] et à Barcelone (2002)[79], et la priorité thématique accordée aux Sciences de la vie, génomique et biotechnologies pour la santé dans le 6ème PCRDT (2002-2006), ainsi que par un rôle plus actif attendu des régions dans ce Programme, donc une redéfinition des niveaux de compétence dans l'action publique.

- *L'action de France Biotech, groupe de pression critique et force de proposition : un travail continu de lobbying*

Par rapport aux objectifs européens de 2010, les investissements en R/D des entreprises privées françaises sont, on l'a dit, très nettement insuffisants (déficit de 40% en valeur absolue) malgré une progression entre 1998 et 2001, et cette faiblesse est due aux petites et moyennes entreprises, qui constituent l'essentiel du tissu industriel français *(source OST 2004).* France Biotech, Association loi 1901, a été créée en 1997 par les principales entreprises françaises de biotechnologie (anciennes *start ups*) et leurs partenaires, des sociétés de consultants et des Fonds d'investissement, pour promouvoir la création d'entreprises de biotechnologies, et faire des propositions *(« Six propositions urgentes »*) aux pouvoirs publics et aux organismes économiques pour faire évoluer le contexte d'émergence de *SSB* et

[77] *« La Communauté et les Etats membres coordonnent leur action en matière de recherche et de développement technologique, afin d'assurer la cohérence réciproque des politiques nationales et de la politique communautaire »* Art.165 du Traité de l'Union.
[78] Selon le Conseil Européen, l'Europe doit devenir d'ici 2010 la société la plus compétitive basée sur l'économie de la connaissance.
[79] L'objectif est d'accroître l'investissement de R/D de 1,9 à 3% du PIB, dont 2/3 apportés par les entreprises.

tenter de lever les freins à l'existence d'une politique industrielle de biotechnologies. Le Président en est à l'origine P.Brandys, Directeur de Genset. Dans un premier temps, l'action menée en 1998 aboutit à une reprise dans la Loi sur la Recherche et l'Innovation de 1999 d'une partie des mesures préconisées.

En avril 2001, Ph.Pouletty, Président de *Drugabuse Sciences*, créateur de plusieurs sociétés de biotechnologies basées en France, aux Etats-Unis et au Canada, dont Sangstat, première entreprise de biotechnologies d'origine française à avoir été cotée en bourse au Nasdaq, succède à P.Brandys à la tête de France Biotech. En juillet 2001, parait une étude économique réalisée à la demande de France Biotech et Objectif 2010[80], montrant que le retard en biotechnologies accélérera le déclin de l'industrie de la santé française si les investissements et incitations fiscales en faveur des biotechnologies n'augmentent pas rapidement, et de façon récurrente sur plusieurs années, pour que cette industrie embryonnaire atteigne une masse critique et devienne compétitive au niveau international. Sur cette base, France Biotech et Objectif 2010, qui ont participé au Ministère des Finances au Groupe de travail sur l'Innovation, demandent au gouvernement des mesures significatives (sous forme d'une douzaine de préconisations précises) dans le cadre de la Loi de Finances 2002, et estiment à 4 milliards d'Euros les incitations nécessaires sur 3 ans pour que la France parvienne au premier rang européen. Ils font également 8 propositions pour une Europe des biotechs. Au Carrefour Européen des Biotechnologies de 2001 à Nîmes, Ph.Pouletty s'appuie sur une nouvelle étude commanditée[81] montrant que l'investissement dans l'innovation est générateur de croissance et d'emplois, pour exposer un Plan 2002, et un Plan 2003-2006 dans lequel apparaît la proposition d'un statut de Jeune Entreprise Innovante (Conseil Stratégique de l'Innovation[82] et France Biotech), et celle de Fondations pour la recherche et l'innovation, en partant du principe que ce qui est bon pour l'innovation est bon pour les biotechnologies. Des questions sur les réformes envisagées concernant la recherche académique et l'innovation sont posées au candidat à l'élection présidentielle de 2002 Jacques Chirac.

France Biotech et le CSI réattaquent en février 2003 en proposant que les efforts européens se focalisent sur quatre mesures d'ici 2004 : un marché boursier européen, un statut de Jeune Entreprise Innovante Européenne, l'instauration d'un Brevet Communautaire, et un programme de mobilité des chercheurs et des étudiants en Europe et avec les pays émergents. Le « Panorama des biotechnologies françaises 2002 », présenté au Carrefour Européen des Biotechnologies de 2003 à Nantes, apporte des éléments intéressants (d'activité, de domaine couvert, de brevets, et de financements) pour guider une action publique en faveur des biotechnologies :

[80] *« Biotechnologies et hautes technologies : le Retard Français »* P. Kopp et T. Laurent, 2001.
[81] *« Entreprises : Dépénaliser l'innovation »* P. Kopp et R. Prud'homme, mars 2002.
[82] Créé en juillet 2002, le CSI réunit de nombreux acteurs publics et privés de l'innovation scientifique et industrielle, pour promouvoir des propositions détaillées de réformes pour une politique globale de la recherche et de l'innovation.

Si près d'un tiers des sociétés (majoritairement les plus petites) ont un taux de croissance de leur chiffre d'affaire négatif, un autre tiers affiche des taux supérieurs à 50%, mais le CA sectoriel est extrêmement concentré puisque 6% des sociétés réalisent 80% du CA. Les cinq premières sociétés, qui sont cotées, réalisent un CA entre 5 et 100 MEuros (Sangstat). La production est principalement orientée vers la santé (70%) ; dans les domaines thérapeutiques de la santé humaine, la cancérologie, les maladies infectieuses et le système immunitaire représentent plus de 40% ; dans le domaine du diagnostic, ce sont la cancérologie, les maladies génétiques et le système immunitaire.
Il existe une très forte concentration (près de 50%) des dépôts de brevets sur 2,5% des sociétés.
Les financements institutionnels des entreprises sont essentiellement nationaux (52%) et régionaux (33%). Les difficultés de financement privé se trouvent à l'amorçage (1% des capitaux) et en phase de développement des produits, aux 3ème et 4ème tours de levée de fonds. L'origine locale ou régionale des fonds est importante.

*Source : Panorama des biotechnologies 2002, sept. 2003. P. Kopp. France Biotech, CDC PME, FTEI.*

Et plus largement, France Biotech et le CSI interpellent à nouveau le gouvernement pour qu'il se donne les moyens de ses objectifs de croissance : *« Seuls des investissements massifs en recherche scientifique et en innovation technologique peuvent relancer la croissance. La France en a les moyens financiers sans avoir à creuser le déficit »*. Ils proposent de réinvestir une fraction des recettes de privatisation de grands groupes industriels technologiques issus de la recherche française dans la recherche, via des Fondations de Recherche (qui seraient des agences de moyens par domaine, transcendant les départements scientifiques des organismes), et de drainer une partie des capitaux en assurance-vie vers les PME, en particulier les Jeunes Entreprises Innovantes (en 2002, 1% seulement de ces capitaux considérables est investi dans le capital-risque et le capital-développement, alors que la pratique internationale est de l'ordre de 4% à 8%, avec une rentabilité financière bien supérieure aux placements boursiers et immobiliers).

Le « Panorama des biotechnologies en France 2003 » est publié en décembre 2004, il représente alors une **coopération nouvelle entre des acteurs publics et privés** pour le recueil et l'interprétation des données : France Biotech, le réseau FTEI (France Technopole Entreprises et Innovation), la Caisse des Dépôts (CDC Entreprises), le Ministère de la Recherche et le CNRS, l'ANVAR, l'Observatoire des Biotechnologies. Ses conclusions, qui sont pessimistes sur la situation des entreprises européennes et particulièrement françaises, tablent sur une amélioration de l'environnement institutionnel du secteur en France par le Plan Innovation et son application en 2005, pour espérer un décollage de l'industrie biotechnologique nationale. Les principales évolutions du secteur des biotechnologies en 2003 sont exposées dans l'encadré ci-après.

***- La conjoncture internationale en 2003 :***

Les biotechnologies sont une industrie mondialisée, mais la conjoncture reste nationale, voire régionale. L'année 2003 a été marquée par une éclaircie aux Etats-Unis, après un grave ralentissement marqué par un effondrement des valeurs boursières, la raréfaction des introductions en bourse et de faibles investissements. 2003 a vu un nombre croissant d'accords industriels (120) entre les `big pharma' et les sociétés de biotechnologies, misant sur de nouveaux `blockbusters' issus des biotechs pour compenser les brevets de médicaments tombant dans le domaine public. Les biotechs ont 700 produits dans le monde, dont 400 en cours d'essais cliniques. Le Nasdaq a affiché une hausse de sa valeur de 50% par rapport à 2002 et la capitalisation boursière du secteur a progressé de plus de 50% ; ainsi les 96 entreprises européennes de biotechs ont vu la valeur de leurs actions progresser de 76% en 2003. Mais l'asymétrie entre Europe et Etats-Unis ne se réduit pas, le fort support du gouvernement américain à la recherche et au développement dans le domaine biomédical continue d'insuffler un dynamisme certain au secteur, creusant l'écart avec l'industrie européenne, qui n'a bénéficié que de 13% du total des fonds publics et privés levés aux Etats-Unis ; les entreprises européennes comptent en moyenne 40 salariés contre 120 aux EU ; en France, seule une quarantaine d'entreprises comptent plus de 20 personnes. Il n'y a eu aucune IPO en Europe, ce qui immobilise le capital-risque et l'empêche de réinvestir dans de nouvelles entreprises, l'intervention des investisseurs institutionnels étant cruciale à cette étape ; or le besoin de financement est intense, les dépenses de R/D étant particulièrement importantes ; les coûts de développement d'un médicament ont quadruplé en 40 ans, se situant à 800 M$ en moyenne, avec un cycle de développement des produits de 10 à 15 ans.

***- La situation des entreprises françaises de biotechnologies en 2003 :***

Le secteur dans son ensemble a plutôt bien résisté à la crise, malgré quelques cessations d'activité et la nécessité pour plusieurs entreprises de réorienter leur business model. Le CA des entreprises est très concentré puisque moins de 10 sociétés (4%) réalisent 80% du CA, ce qui est du à la jeunesse du secteur, les dépenses de R/D ne produisant des effets sur le CA qu'après 5 ans. Les effectifs ont continué à augmenter (3245, dont 2120 en R/D, les chercheurs représentant 65% des effectifs). Côté produits en développement, 172 nouveaux médicaments sont dans le pipeline, dont plus d'une soixantaine en phases de développement clinique, mais le passage de la phase 2 à la phase 3 semble plus ardu en France qu'ailleurs en Europe. On constate une très forte concentration des dépôts de brevets (1,8% des entreprises déposent près de la moitié, 45%, les plus jeunes entre 1 et 3 ans, n'en déposent aucun). La faiblesse de la PI pourrait expliquer une part des réticences des investisseurs. Les business models montrent que 53% des entreprises (les sociétés de plus de 5 ans) sont centrées sur des activités de recherche en propre, 19% fournissent des services, 15% font de la recherche en partenariat, 13% fournissent des produits ou des équipements pour la recherche (ex. les plus jeunes sociétés qui produisent des kits de diagnostic). 60% des entreprises ont une activité dans les domaines de la santé humaine ou animale. Les technologies utilisées sont très diversifiées (une quarantaine). Les partenaires ou clients des entreprises biotechs sont l'industrie pharmaceutique (72%), la cosmétologie (69%), les biotechnologies (30%), les laboratoires publics de recherche (27%). Les sociétés créées autour de plateformes technologiques semblent éprouver des difficultés à prouver leur rentabilité ; celles qui ont des accords avec la pharmacie doivent avoir une technologie en amont effectivement validée, ou posséder au moins un candidat médicament.

Les partenariats pharmacie/biotechs butent également sur des différences de culture, les industriels pharma estimant que les dirigeants de biotechs viennent souvent de la recherche fondamentale et ne disposent pas de personnel de management adéquat. 39% des firmes opèrent sur au moins 2 sites, les entreprises les plus mûres gèrent simultanément plusieurs sites.

En 2002 et 2003, il y a eu une chute de la création d'entreprises. Quel que soit le critère retenu (CA, effectifs, dépenses de R/D, montant des capitaux levés, produits en développement clinique), un petit groupe de sociétés est toujours dans les 15 premières, celles de tête étant cotées en bourse : Cerep, Transgène, Nicox, Flamel Technologies, d'autres assez matures se rapprochant de la phase d'introduction (IDM, Hybrigenics, Exonhit Therapeutics). Une seule entreprise PACA (Innate Pharma) apparaît dans ce classement.

Fondamentalement, il semble que la biotechnologie française souffre d'une réelle pénurie de capitaux qui illustre la tendance française à sous-investir dans la R/D et la faible attractivité de la France pour les investisseurs internationaux. Les tenants de la thèse selon laquelle il n'y a pas d'assez bons projets sélectionnés ont une approche irréaliste, selon France Biotech, car le principe même de l'innovation consiste à injecter suffisamment d'argent dans un secteur extrêmement innovant dans l'espoir de voir une poignée de réussites majeures compenser les pertes engendrées par les nombreux échecs. L'investissement doit être massif et diversifié, et il est légitime que l'Etat vienne couvrir une partie du risque. La réussite exige la conjonction d'une recherche fondamentale d'excellence, d'un savoir faire entrepreneurial partagé par des managers en nombre suffisant, d'un montant d'investissement privé important géré par des professionnels du capital-rique et des investisseurs institutionnels motivés, enfin une volonté politique relayée par une intervention publique importante.

La pierre d'achoppement en France est le financement, et notamment le bon fonctionnement de la phase finale, celle où le capital-risque se retire et où les institutionnels prennent le relais.

***- L'assèchement des sources de financement des biotechnologies :***

Le total des montants levés en 2003 a régressé de 230 ME en 2002 à 157ME, dont 53 ME levés par Flamel sur le Nasdaq. La faiblesse de l'investissement privé se manifeste à toutes les étapes, mais ce financement est à la fois le résultat des anticipations des investisseurs sur la profitabilité du secteur et un facteur déterminant de cette profitabilité. Le comportement des investisseurs institutionnels détermine le prix, ce qui provoque des comportements mimétiques à effets pervers des autres investisseurs. Les fonds levés proviennent très rarement d'investisseurs industriels, ce qui témoigne d'une faible interaction entre les industries mûres (chimie, pharmacie, agro-alimentaire) et les entreprises innovantes.

Les grands acteurs du financement des biotechs sont des filiales de CDC Entreprises, couvrant l'ensemble des segments du capital-investissement en France : FCPR BioAm, et en aval des fonds d'amorçage le FPCR qui a soutenu la création de 9 fonds de capital-risque, dont 2 dédiés aux SDV, et 3 aux TIC et aux SDV ; depuis 2001, 35 ME ont été investis par ces fonds dans 36 entreprises en SDV. Enfin le financement public a été entre 2000 et 2002 de 60 ME d'aides directes.

*Source : A.Branciard, données extraites du « Panorama des biotechnologies en France », éd 2004, P. Kopp et al.*

Le Panorama souligne que l'investissement direct public français est sept fois moins que l'Allemagne et huit fois moins que la Grande-Bretagne, alors que le financement public a un effet de levier. En Allemagne, l'injection directe d'argent par l'organisme public de crédit du niveau Fédéral et ceux des *länder* a eu un effet d'investissement privé de 1 pour 1. Depuis, l'Allemagne a réorienté sa politique vers un modèle de fonds de fonds mis en place en partenariat avec la Banque Européenne

d'Investissement. En Grande-Bretagne, la tradition d'un effort public pour les biotechnologies est fortement ancrée, et a produit un effet de levier de 0,6.

Le *lobbying* de France Biotech et d'autres associations semble parvenu à des résultats, avec l'adoption du Plan Innovation en 2003 après consultation nationale, et l'inscription des mesures préconisées dans la Loi de Finances 2004. Une grande partie des propositions de France Biotech et du CSI sont reprises, mais avec des moyens révisés à la baisse et une surfiscalité peu modifiée, sauf pour le statut de la Jeune Entreprise Innovante (JEI), donc une planification de changements importants, mais encore plus formels que substantiels. En revanche, des réformes structurelles lui feront suite, dans la dynamique de crise créée par le mouvement de défense de la recherche.

On peut ainsi mesurer l'impact d'acteurs privés collectifs, et particulièrement d'une association professionnelle cherchant à promouvoir des intérêts fonctionnels censés rejoindre l'intérêt collectif, dans une coalition d'acteurs intermédiaires et usagers des dispositifs d'action publics, sur la construction d'une politique publique nationale d'appui sectoriel. La négociation et la concertation de ces groupes d'intérêt avec le gouvernement constituent les bases d'une nouvelle forme de régulation nationale. Celle-ci s'inscrit dans la lignée de l'action de l'AFM pour une politique de recherche en génomique, avec des modalités cependant différentes puisque l'AFM a non seulement été un groupe de pression, mais a directement financé la recherche génétique pour la faire émerger.

En septembre 2003, le gouvernement annonce qu'il va encourager la création de Fondations d'utilité publique par des partenaires privés, destinées à collecter des fonds en faveur de la science, que l'Etat abondera pour un montant équivalent, à partir des fonds issus des privatisations. Le mécénat scientifique représente 0,11% du PIB américain, alors qu'il atteint à peine 0,4% du PIB français. La France compte un millier de fondations, destinées principalement au secteur culturel, mais qui peuvent couvrir aussi le champ scientifique. On recense 12 000 fondations aux Etats-Unis et 3000 *« Charities »* en Grande-Bretagne, dont le puissant Welcome Trust qui joue un rôle majeur dans le financement de la recherche génomique (Sanger Center). Par rapport à la proposition de Pouletty, ces fondations 'label Ministère' semblent être plutôt des structures non pérennes sur des opportunités de recherche finalisée sur un domaine très précis. En SDV, sont actuellement en cours de création la Fondation Cœur et Artères (capital privé de 10 M€), la Fondation TICS et Santé (capital privé 2,75 M€), Fondation Recherche en Alimentation (capital privé 4,2 M€), et en projets la Fondation Essais Cliniques Innovants, la Fondation Biocarburants, la Fondation Bio-Info-Nanotechnologies, la Fondation Européenne contre les Leucodystrophies, la Fondation Maladies du Système Nerveux. Pour les premières, l'Etat abonde en dotation initiale équivalente, les secondes sont également éligibles par le Ministère de la Recherche en raison de leur intérêt scientifique. On peut bien sûr s'interroger sur la validité scientifique de recherches menées avec le soutien d'industriels négativement concernés dans certains domaines, mais on peut aussi augurer d'un réel changement de « culture » dans les relations recherche publique/recherche privée, si l'on suit la déclaration d'Alain Trautman, porte-parole du

collectif « Sauvons la Recherche » devant la Mission sur la recherche pour l'Assemblée Nationale[83], selon laquelle à la faveur du mouvement des chercheurs, la méfiance réciproque des chercheurs et de l'entreprise était en train de s'estomper…..

- *Le rôle du 6ème PCRDT (2002-2006) : quel impact de l'acteur européen sur la recherche S§T en France ?*

L'Europe n'avait pas mandat de s'impliquer dans la recherche fondamentale, mais dans l'interface recherche/innovation. Le 6ème PCRD constitue à cet égard un changement. Constatant que l'écart en R/D se creuse entre l'Europe[84] et ses compétiteurs (Etats-Unis, Japon, demain la Chine…), alors qu'en termes de population, de richesse produite, de niveau de formation, l'Europe devance les Etats-Unis, le PCRDT propose trois blocs d'actions pour une meilleure intégration de la recherche dans le dispositif communautaire : (i) Soutien et promotion des activités de recherche et de l'innovation en Europe, (ii) Outil de mise en œuvre de l'Espace Européen de la Recherche, (iii) Priorités thématiques et actions transversales.

Par rapport aux précédents programmes-cadres, le 6ème PCRD constitue une rupture en ce qu'il met en œuvre des dispositions visant à la coopération entre les Etats membres et l'Union Européenne, pour améliorer la coordination entre les différents niveaux d'initiatives politiques (régionales, nationales, européennes), simplifier et décentraliser les procédures, et mettre la priorité sur un nombre réduit de domaines de recherche. Mais l'effort financier est nettement insuffisant, puisque le PCRD ne représente annuellement que 5,9% de la part publique de la DIRD de l'UE, et pas plus du tiers du BCRD annuel français, et le volontarisme affirmé ne se concrétise pas, par rapport à une politique finalement beaucoup plus interventionniste et unifiée aux Etats-Unis en terme de financement massif dans les années 70' pour conquérir face au Japon le leadership des technologies de pointe porteuses de croissance[85]. L'objectif financier du Sommet de Lisbonne de 3% du PIB en 2010 parait d'ores et déjà inaccessible.

Sur le budget du Programme de 17,5 milliards d'Euros, 11,285 mds sont consacrés aux 7 thématiques prioritaires pour concentrer et intégrer la recherche en Europe. **Les Sciences de la vie, génomique et biotechnologies pour la santé (LSH)** sont la première thématique, avec un budget de 2,255 mds €, au bénéfice de la santé publique, des citoyens, et de l'accroissement de la compétitivité de l'Europe dans le secteur des biotechnologies. Cette thématique comprend 5 sous-domaines, allant de la recherche fondamentale à une recherche plus finalisée :

- La génomique avancée et ses applications pour la santé :

---

[83] Rapport Door, op.cit.

[84] Le PCRD, qui incarne l'effort public de recherche de la CE, est de 17,5 mds € par an, alors que les Etats-Unis investissent publiquement 79 mds € par an en recherche.

[85] Cette stratégie des Etats Unis est réitérée avec la décision en 2005 de tripler pendant 10 ans les financements publics de la recherche pour lutter contre les compétiteurs, et rendre les scienes plus attractives pour les étudiants américains, 65% des doctorants étant étrangers.

. Expression des gènes et protéomique, génomique structurale, génomique comparative et génétique des populations, bioinformatique, approches pluridisciplinaires de génomique fonctionnelle sur les processus biologiques fondamentaux,

. Développement de nouveaux médicaments, développement de nouveaux diagnostics, développement de nouveaux tests *in vitro* et *in silico,* développement et tests de nouveaux outils préventifs et thérapeutiques (thérapies cellulaires et thérapies géniques, immunothérapies), recherche innovante en post-génomique.

- Combattre les principales maladies :

. Maladies cardiovasculaires, diabète et maladies rares

. Résistance aux antibiotiques et autres médicaments

. Cancer

. Maladies liées à la pauvreté (sida, paludisme, tuberculose…)

- et des Actions spécifiques de soutien (SSA).

Les nouveaux instruments sont les Projets Intégrés (PI) et les Réseaux d'Excellence (NoE). Les PME sont un groupe cible des Projets Intégrés ; la recherche fondamentale, bien que ne faisant pas officiellement encore partie des missions du PCRD[86], peut trouver place, comme le montre la thématique LSH, dans les Réseaux d'Excellence.

Le premier appel d'offres a eu lieu en décembre 2002. Sur la première thématique (LSH), la France a eu 255 participants retenus (sur 2043 pour l'UE) et coordonne 13 projets (sur 103). Si on analyse la participation française, elle représente 12,3% de l'UE, et 14% de coordination de projets, sur les Nouveaux Instruments. Sur les Instruments Traditionnels, la participation est de 13%, et la coordination de projets de 13,3%. Sur le premier sous-domaine, « Génomique fonctionnelle – Outils et connaissances de base », qui intègre le plus de recherches fondamentales, le bilan français est mitigé : un taux de participation moyen (12,6%), un défaut de candidature de coordination française : sur les 13 projets retenus (NI), 1 seul coordinateur français (MEPNET) sur les 4 soumis, donc au 4ème rang derrière l'Allemagne, le Royaume-Uni, et l'Autriche. Sur *« Application of knowledge and technologies in the field of genomics and biotechnology for health »,* le taux de souscription global a été moyen (4:1) sauf pour les Actions spécifiques ; les PME participantes représentent 17,5% (16 PME françaises, pas de *start up* de moins de 3 ans).

Le bilan global pour la France sur le 1er appel LSH est de 103 projets retenus (57 en NI et 46 en IT) sur 454 soumis. On observe un accroissement de la part française dans les projets retenus, par rapport au 5ème PCRD.

Le second appel d'offres a été publié en juillet 2003, avec un budget indicatif de 415 M€ (713 M€ pour le premier appel), il est clos en novembre 2003. Le cancer et les maladies liées à la pauvreté

[86] Une réflexion a été ouverte à la CE sur « L'Europe et la recherche fondamentale » (janv.2004). Un Conseil européen de la recherche *(European Research Council*) sera créé pour le 7ème PCRD pour un véritable pilotage politique de la recherche européenne, et aussi comme agence de moyens finançant des projets individuels de recherche fondamentale sélectionnés au niveau européen selon une évaluation par les pairs, sur le modèle de la *National Science Foundation (NSF)* américaine.

sont absents de ce second appel, alors que tous les domaines seront ouverts dans le troisième appel à propositions, en juin 2004.

Les grands industriels participent en coopération, ils ne sont pas coordinateurs. L'évaluation des grands projets se fait en deux temps, l'une par un scientifique extérieur, la seconde par l'expert de la CE. *(Source : Conférence de M-O Ott, Point de Contact National Sciences du Vivant, 30/01/2004, CRI MedIN Marseille).*

On constate que les financements européens sont beaucoup plus élevés pour la recherche en SDV, génomique et biotechnologies pour la santé, que proportionnellement les investissements nationaux français hors coûts fixes, et qu'ils mettent donc en compétition non seulement les pays, mais les régions dans leur capacité à présenter des projets coordonnés entre équipes. Néanmoins, dans cette Europe de la Recherche en construction et dotée de faibles moyens, la France, qui est le deuxième pays de l'UE en terme de DIRD, n'occupe que la 3ème place, derrière l'Allemagne et le Royaume-Uni, en participation au PCRD.

Deux explications sont avancées sur cette position, toutes deux relèvent de la segmentation des responsabilités selon les différents domaines de recherche au niveau gouvernemental : le représentant français à la CE pour négocier les orientations du PCRD est le Ministre de la Recherche, ses attributions ne le portaient donc pas à soutenir le volet industriel de la recherche et lui accordaient une influence réduite dans les délibérations communautaires ; corrélativement, les PME innovantes françaises ne trouvent pas de représentation de leurs intérêts, et ont des problèmes d'accès aux Programmes car elles n'ont pas les moyens d'avoir une logistique de réponse aux appels d'offre européens. Le résultat est que les financements européens favorisent encore davantage les grandes entreprises[87], et que la France est à la dernière place dans le montant des aides communautaires versées aux PME pour l'incitation à l'innovation industrielle[88]. Enfin, le divorce entre science et société, la méfiance d'une partie de l'opinion publique envers la recherche et les nouvelles technologies qui ne seraient plus synonymes de progrès, mais plutôt perçues comme une menace pour l'avenir, sont particulièrement prégnants en France ; et le fait que le niveau européen apparaisse comme le seul permettant d'offrir une masse critique suffisante pour concurrencer les Etats-Unis ou la Chine, ne joue pas en faveur d'une perception plus positive de la recherche par ce pan de la société effrayé de l'accélération d'une évolution économique qui n'est pas en faveur de la France. Parallèlement, pour certains chercheurs engagés dans le mouvement SLR (Sauvons la Recherche), le désengagement financier de l'Etat vis-à-vis de la recherche serait lié à l'extension des champs d'action politique de la Communauté Européenne, mais cet argument va à l'encontre du constat largement partagé d'un statu quo dans la structuration de l'Espace Européen de Recherche, et du rôle encore marginal de la Commission Européenne dans une politique de recherche.

---

[87] Les 2/3 de la R/D industrielle en Europe sont concentrés dans 500 firmes, alors que les ¾ des emplois industriels sont dans des PME.
[88] Pour les PME françaises, le niveau de 15% n'a pas été atteint, en SDV le taux n'est même que de 8%, 40 à 50 MEuros restant ainsi inutilisés ; dans l'*agrofood,* il ne serait que de 4%. *« Les petites sociétés qui recherchent 15 à 20 MEuros ne s'engagent pas dans une procédure fastidieuse au terme de laquelle elles ont une chance sur quinze d'être retenues, et qui leur permettra alors de recevoir 200 KEuros ». in* Rapport Le Déaut.

Dans une conférence donnée au Conseil Régional de PACA en octobre 2004 par Philippe Busquin, ancien Commissaire européen de la Recherche, celui-ci souligne, à propos de la relation entre science et société, que *« l'Europe ne doit pas avoir des tabous moyennageux »*, et il tente de définir une place des régions pour la recherche, qui ne relève pas en France de la décentralisation des compétences : les Régions pourraient, à son avis, jouer un rôle important pour les Universités, si les missions de celles-ci étaient repensées de façon à être un facteur de développement économique local[89] ; les universités devraient transférer leurs connaissances, notamment par un transfert technologique en direction des PME, et les Régions peuvent y contribuer, et également aider les PME, par des structures d'interface (en Allemagne il existe des agences privées qui repèrent et traitent des demandes de subventions européennes d'entreprises ou de laboratoires), à accéder aux financements européens.

Un an plus tard, la situation compétitive européenne de la recherche et de l'innovation s'est encore aggravée, et un rapport établi par l'ex-Premier ministre finlandais, Esko Aho, avec un groupe d'experts, préconise un nouveau Pacte entre les Vingt-Cinq en reprenant l'objectif de Lisbonne, mais en changeant la méthode d'action, dont l'échec est patent : plutôt que de laisser chacun des Etats membres appliquer la priorité d'innovation à sa guise, une méthode beaucoup plus « communautarisée » s'avère nécessaire. Le rapport définit donc quatre champs d'action prioritaires : (i) créer de nouveaux marchés, en harmonisant les cadres réglementaires[90], en imposant des standards techniques au niveau mondial, et en orientant les appels d'offres publics vers les produits et services innovants pour en faciliter l'amortissement. (ii) faciliter le financement de la R/D, en exploitant tous les instruments fiscaux et sociaux (allègement de charges pour les chercheurs par exemple), et en adaptant les politiques communautaires qui sont des entraves, par exemple dans les domaines des aides de l'Etat ou des Fonds structurels. (iii) encourager la mobilité sous toutes ses formes, entre secteurs public et privé, entre entreprises, développer pour cela le concept de plateforme technologique pour un secteur particulier, celui de pôle d'excellence régional qui a donné dans plusieurs pays de bons résultats. (iv) adopter une méthode d'action politique commune.

Restent à savoir si la Commission reprendra à son compte ces recommandations, et ce qu'en feront les Etats membres.

#### *3.2.2.3. Le Plan Innovation et ses suites : un repositionnement central de l'Etat ?*

Après consultation nationale, le « Plan Innovation » est rendu public en avril 2003, pour être présenté au Parlement et voté à l'automne, et intégré dans la Loi de Finances 2004.

---

[89] NA Cette vision est à notre avis irréaliste à court terme par rapport à l'architecture d'ensemble du système de recherche français, cf. Rémi Barré *« Recherche publique : le grand gâchis »,* mais l'exemple espagnol montre qu'un tel changement peut se faire en une décennie.

[90] Cette nécessité est soulignée pour le cas de l'industrie pharmaceutique, où les réglementations restent très disparates d'un Etat membre à l'autre. Ainsi les sociétés européennes ne produisent plus en 2002 que 2 des 10 médicaments les plus prescrits dans le monde, contre 6 en 1992.

Le **« Plan Innovation »** avril 2003, mis en place en 2004

Un premier volet concerne une **amélioration de la situation des jeunes entreprises** :

. La *Société Unipersonnelle d'Investissement Providentiel* (SUIP). Cette mesure est destinée à favoriser l'accroissement du nombre de « business angels », investisseurs susceptibles d'apporter aux jeunes entreprises à la fois des capitaux et leur expérience professionnelle de gestion et développement. En France, leur nombre est estimé à 3-4000, soit 10 à 20 fois moins proportionnellement qu'au Royaume-Uni et aux Etats-Unis. Ils investissent annuellement 70 KE en moyenne. Ils pourront désormais gérer leur portefeuille de participations dans un outil juridique spécifique, la SUIP, soumise à des conditions sur les participations détenues dans des entreprises de moins de 5 ans, et qui sera exonérée d'impôt sur les sociétés pendant 10 exercices, et d'impôt sur le revenu pour le souscripteur initial. Ces avantages fiscaux doivent inciter à des investissements à risque.

. Le statut de *« Jeune Entreprise Innovante »* et un soutien spécifique à leurs projets de R/D et d'innovation, rendu compatible avec l'encadrement communautaire des aides à la R/D de la CE. Cette mesure est destinée d'une part à aider les entreprises, non filiales de groupes, qui se créent autour de projets de R/D et d'innovation et supportent de lourdes charges d'investissements et de développement avant d'accéder à la commercialisation et à une rentabilité de leurs produits, alors que cet effort de R/D bénéficie indirectement à la croissance de l'économie toute entière (croissance endogène) et vise des positions de leadership dans les secteurs de pointe : elles seront exonérées de charges sociales patronales pour les personnels de R/D (chercheurs, techniciens et personnels d'appui) pendant 8 ans (le CSI et France Biotech préconisaient une exonération sur la masse salariale totale, et la poursuite de ce statut sur 10 ans pour atteindre le stade de viabilité et de compétitivité internationale de l'entreprise) ; d'autre part ces entreprises bénéficieront de 3 exonérations complémentaires, d'impôt sur les sociétés totale pendant trois exercices puis dégressive sur les deux suivants, de taxes locales, et pour les actionnaires d'exonération sur les plus-values sur les titres détenus depuis plus de trois ans.

Un second volet facilite les **aides à l'innovation** :

. *De nouvelles aides ciblées* pour l'innovation pour des entreprises de tous âges et taille qui réalisent des efforts d'innovation : l'exonération de la taxe professionnelle pour les investissements de R/D, l'accélération de l'amortissement dégressif, une révision du Crédit Impôt Recherche.

. *Des financements publics plus proches du terrain* : l'accès des PME-PMI aux mécanismes d'aides à l'innovation sera facilité par une fonction d'animateur de réseau confiée à l'ANVAR, en liaison avec les collectivités locales, les associations, les réseaux nationaux de recherche et les Chambres de Commerce et d'Industrie (relais de proximité), en mettant localement en cohérence les différentes aides. Une instance régionale d'orientation, d'instruction et de gestion des aides, pourrait être mise en place avec les régions, coordonnée par l'ANVAR, se rapprochant ainsi de la notion de « guichet unique » demandé par les acteurs de terrain.

Un troisième volet vise à mieux **valoriser les résultats de la recherche par des entreprises** :

. *Renforcer l'articulation Recherche-Innovation en entreprise*, par l'accroissement du partenariat entre la recherche publique et la recherche industrielle (plus de doctorants en entreprises, avec un objectif de 1500 conventions annuelles en 2010 ; stages d'initiation à l'entreprise pour les doctorants ; prime au partenariat public/privé sur des programmes scientifiques d'au moins 2 ans).

. *Professionnaliser les cellules de valorisation* (SAIC, cellules de valorisation des OPR, des CHU et des Etablissements d'Enseignement Supérieur articulées en cohérence, avec mise en œuvre de « bonnes pratiques »). Etablir une Charte d'évaluation pour *reconnaître les efforts de valorisation* et d'innovation des chercheurs du secteur public, encourager la prise de brevets et leurs licences industrielles ou cessions, augmenter la participation des chercheurs du secteur public aux jeunes entreprises innovantes, notamment en étendant le Concours national d'aide à la création de jeunes entreprises innovantes (1999-2002 : création de 460 entreprises et d'environ 2500 emplois) à la participation des collectivités territoriales pour distribuer des prix « labellisés régionaux ».

. *Pérenniser les incubateurs publics* (1999-2001 : 31 incubateurs publics cofinancés par l'Etat, l'Europe et les collectivités locales pour 25 ME, pour accompagner 750 projets d'entreprise innovante issus ou liés à la recherche publique, créer 350 entreprises et environ 1350 emplois) par un refinancement fin 2003, en fonction des résultats de l'évaluation menée sur dossiers par un Comité en 2003, et avec une convention sur contrats d'objectifs pour 2004-2006 pour chaque incubateur.

. *Accroître les moyens d'intervention dans l'amorçage* : le groupe CDC va consacrer 30 ME en faveur du capital-amorçage dans le cadre du programme « PME Innovation » ; la CDC PME poursuivra sa politique d'investissement à titre minoritaire dans les fonds de capital-risque, notamment dans les fonds sectoriels.

. *Etudier la faisabilité de la « titrisation de brevets » dans le secteur public.*

**Le quatrième volet est de poursuivre une politique qui fasse de l'innovation une priorité nationale et européenne**.

. *L'innovation doit devenir une priorité nationale* via les Systèmes d'Enseignement Supérieur et des actions de sensibilisation (Observatoire des Pratiques Pédagogiques en Entreprenariat).

. *L'innovation doit devenir une priorité européenne*, la France a fait des propositions concrètes au Conseil Européen, notamment pour favoriser l'accès au financement de la R/D des PME ; un accord est intervenu sur le brevet communautaire.

. *Le soutien des projets de R/D industriels stratégiques est essentiel*.

Il nécessite de focaliser les ressources technologiques et financières sur un petit nombre de domaines prioritaires, en cohérence avec les actions communautaires (PCRDT) et intergouvernementales (EUREKA). Pour 2003-2004, ces domaines

sont les technologies de l'information et de la communication, les sciences du vivant et l'environnement, la croissance et la compétitivité durables.

Au niveau des dispositifs, les modèles sont les Réseaux de Recherche et d'Innovation Technologique (RRIT) au niveau national, les « clusters » EUREKA (co-pilotés par les Etats et les industriels de ces domaines) au niveau européen.

Enfin, l'exemple national et international montre le rôle structurant, pour le développement territorial et industriel, de « pôles d'excellence » de R/D industrielle à visibilité mondiale, concentrant sur une même zone géographique et dans un même domaine technologique des centres de recherche publics et privés d'excellence, des entreprises technologiques leaders, un tissu de PME réactif, des centres de formation, formant une masse critique. L'intervention des collectivités territoriales offre des perspectives intéressantes, si le soutien est bien ciblé sur des priorités stratégiques où le territoire est compétitif.

*Source : MEFI, Ministère de la Recherche et des Nouvelles Technologies, « Politique en faveur de l'innovation », 2003*

A la suite, la Ministre rend publics les résultats du rapport d'évaluation en septembre 2003 des 29 **incubateurs publics**, qui ont une durée d'activité moyenne de trois ans, et confirme leur refinancement pour 2004-2006 (engagement de 25 M€ avec l'aide du Fonds Social Européen), par des conventions Etat-incubateur soumises à conditions selon leur profil : - 14 incubateurs à « profil homogène » peuvent d'ores et déjà demander leur financement ; 9 incubateurs à « profil plan d'action » (dont Impulse et Incubateur PACA Est) doivent présenter un plan d'amélioration à mettre en place au cours de la première année, et un bilan au bout d'un an qui conditionnera la poursuite des financements ; pour 6 incubateurs avec un « profil dilemme », devront s'engager des discussions entre les membres fondateurs et le ministère afin de dégager une solution à un problème structurel.

Les nouvelles dotations financières et le nombre de projets possibles prennent en compte cette évaluation pour chaque incubateur, dans un contrat d'objectifs. Une évaluation annuelle sera poursuivie, pour lier le financement de l'Etat à la qualité du service rendu. - 892 projets ont été incubés au total, dont 36% (317 projets) en sciences de la vie. 383 projets (43%) incubés ont été lauréats des concours « Création de jeunes entreprises ». La moitié des projets incubés ont abouti à une création d'entreprise (464 entreprises, dont environ la moitié sont sorties des incubateurs). On peut considérer que le résultat est faible par rapport à la mobilisation de moyens qualitatifs diversifiés.

En septembre 2003, le Carrefour des Biotechnologies sert de tribune à la Ministre de la Recherche pour annoncer un « plan biotechnologies 2004-2008 », qui décline pour ce secteur les mesures du Plan Innovation, dans un renforcement du fonds d'amorçage BioAm, la création de nouveaux fonds tel le fonds pour les micro et nanotechnologies avec l'aide de la Caisse des Dépôts, et surtout la mise en œuvre du concept de « pôle d'excellence » dans des biopôles ayant une taille critique et une visibilité internationale *« à l'image des pôles de Boston, San Diego ou San Francisco »,* qui devraient émerger d'ici 2008[91]. Les ministères de la recherche et de l'industrie s'engagent à définir une *« stratégie nationale »* pour identifier des thématiques et pôles géographiques prioritaires, *« sur*

[91] Dans un article pour *Annales des Mines. Réalités industrielles, fév.2005*, Ph.Pouletty souligne qu' *« il est aisé d'identifier les facteurs qui ont permis l'essor fulgurant des biotechnologies aux Etats-Unis en 25 ans et de constater que les clusters se sont développés autour d'un tout petit nombre de pôles d'excellence académiques. Les 350 sociétés de biotechnologies implantées dans la Silicon Valley se sont développées autour de Stanford University, Berkeley, et de l'Université de San Francisco, véritables usines à recherche fondamentale et à Prix Nobel (7 en médecine et chimie) et ont drainé 4 mds$ en moins de 10 ans. On observe la même concentration de matière grise et d'investissements en 2 ou 3 lieux, tels Boston (280 entreprises, 2,6 mds$ depuis 1995 autour de Harvard et du MIT, 12 Nobel de médecine et de chimie en 30 ans) ou San Diego (181 entreprises, 2,1 mds$ d'investissements autour du Scripps et du Salk Institute et de l'Université San Diego, 4 prix Nobel…) »* et il conclue sur une grave situation de la recherche académique française en sciences de la vie, invalidant une démarche « *clusters* » qui ne serait pas ciblée sur seulement 2 ou 3 pôles d'excellence à renforcer au niveau français.

*lesquels nous concentrerons les moyens et les compétences (recherche académique, universités, hôpitaux, jeunes entreprises, investisseurs, ainsi que tout un tissu d'entreprises de services de haute technologie ou de pharmacie) ».* Les pôles doivent s'appuyer sur un socle de recherche fondamentale et clinique renforcé en sciences de la vie, via une coordination accrue des programmes et grâce à des plateformes technologiques à la pointe du progrès, qui devront être ouvertes aux jeunes entreprises. Trois sites sont envisagés, et l'on évoque la Région parisienne, Lyon et Toulouse. Le transfert des connaissances des organismes de recherche vers les entreprises sera renforcé en permettant la maturation des projets dans les laboratoires publics, et en mutualisant les activités de valorisation. La formation de *managers* en biotechnologies est également un point déclaré important par les ministères.

Il est également prévu une aide au financement des essais cliniques que, faute de structures adéquates, les *start ups* vont fréquemment réaliser à l'étranger.

On peut voir dans ce projet de création de biopôles sur initiative ministérielle, et concentrant les faibles moyens interministériels sur des partenariats public/privé, un exemple de la velléité d'un repositionnement de l'Etat comme entrepreneur, en intervenant sur toute la chaîne de l'innovation, par une extension ou une porosité des contours des domaines qui restent du champ de compétence étatique, i.e. les systèmes nationaux financier et fiscal, et surtout le système public de recherche, qui est de plus en plus pénétré par des mesures institutionnelles nationales en faveur de l'innovation, lesquelles doivent quant à elles dynamiser les territoires en mobilisant les acteurs territoriaux sur des secteurs économiques stratégiques.

#### *3.2.2.4. Face à la « crise » de la recherche, une adjonction de nouvelles institutions et instruments de politique publique articulant recherche et innovation, qui contournent mais ne remettent pas en cause les structures fondamentales du système public de recherche*

Les coupes de crédits à la recherche publique en 2003 puis en 2004, les suppressions de postes, la stagnation des budgets, ont conduit les laboratoires de recherche publique à une situation de crise ouverte, où des projets ont du être abandonnés, des équipements ne fonctionnent plus, et des activités sont réduites faute d'emplois. La mobilisation de chercheurs dans un mouvement collectif « Sauvons la Recherche » au début de l'année 2004 a abouti à la tenue d'Etats Généraux de la Recherche à Grenoble en octobre 2004, visant à discuter et aboutir à des contre-propositions de réformes de la recherche scientifique en France par rapport aux actions et projets gouvernementaux. Nous ne traiterons pas des EGR, qui interfèrent avec l'objet de notre rapport, mais ne s'y superposent pas.

L'action gouvernementale, faisant suite au Plan Innovation, se traduit dans un projet déposé le 7 janvier 2005 de « Loi d'orientation et de programmation sur la recherche » (LOP), devenue ensuite Loi de Programme pour la Recherche, pour finir « Pacte pour la Recherche » dans le dernier projet de loi voté par le Sénat. Anticipant sur le vote du texte, un certain nombre de réformes sont engagées dès fin 2004-début 2005, visant à conforter la mise en place d'un « environnement favorable à

l'innovation », à la fois dans le système public de recherche en créant une agence finançant des recherches sur les thématiques déclarées prioritaires d'une politique nationale de recherche, et parallèlement et en aval, en réformant les dispositifs d'accompagnement de l'innovation, et en lançant une nouvelle version de « pôles » soutenant des projets de coopération publics/privés entre centres de recherche, centres de formation, et entreprises, dont ceux sélectionnés bénéficieront de financements publics.

L'Agence Nationale pour la Recherche (**ANR**), opérationnelle dès janvier 2005 sous forme temporaire de GIP, a pour mission de financer des projets de recherche « fondamentale et appliquée » sélectionnés sur des thématiques pluridisciplinaires sous-tendant des programmes pluriannuels, des projets issus directement de la communauté scientifique (« projets blancs »), des dotations en capital à des fondations de recherche reconnues d'utilité publique, et des programmes partenariaux de recherche publique/privée et de transfert technologique dans le cadre des Réseaux de Recherche et d'Innovation Technologique (RRIT), dont on peut rappeler que les Organismes de Recherche sont bénéficiaires pour plus du tiers de ces financements contractuels (42% en Sciences du vivant). Cette agence de moyens succède au FNS et au FRT pour les crédits incitatifs du Ministère de la Recherche, avec des moyens financiers très nettement accrus (dans le projet de loi, l'ANR deviendra un EPIC en 2010, doté de 1,47 mds d'euros, soit 6 fois plus que la dernière dotation annuelle du FNS et FRT). Mais les thématiques sélectionnées (santé, agriculture et alimentation, énergie et développement durable, sciences et technologies de l'information et de la communication) sont très larges, hormis les nanosciences et nanotechnologies, et non pas ciblées sur des secteurs émergents stratégiques. Les programmes correspondants disposeront de 436 M€ sur trois ans, tandis que les « projets blancs » auront 200 M€, et les RRIT 306 M€. Les trois-quarts des moyens d'engagement de l'ANR devraient soutenir des projets de recherche publics, un quart la recherche privée. La recherche académique devrait s'en trouver dynamisée par une mise en concurrence des équipes sur des recherches de pointe, puisque les financements incitatifs sont très fortement augmentés alors que les financements récurrents des EPST stagnent (les crédits versés par l'ANR en 2006 seront de 76 M€, les soutiens de base aux unités seront de 167 M€). Il s'agit pour le gouvernement d'introduire une souplesse dans le financement de la recherche, actuellement prise en étau entre les restrictions budgétaires et l'intangibilité de la masse salariale, pour susciter une réactivité des chercheurs.

On peut interpréter la création de cette agence de moyens, qui donnera une plus grande place aux financements contractuels des équipes de recherche par rapport à leur dotation de base venant de leur organisme (c'était déjà le cas dans de nombreux laboratoires), et réduira la (faible) marge incitative des organismes de recherche sur appels d'offres, comme une disposition pour contourner et affaiblir le rôle des Etablissements dans le pilotage de la recherche, et en faire des organismes de gestion administrative, à l'opposé des propositions du Rapport Blanc[92]. Cette création d'agence s'apparente à une tentative de réformer les organismes de recherche de l'extérieur, alors que la LOLF

[92] C.Blanc, *« Pour un écosystème de la croissance »*, Rapport au Premier Ministre, mars 2004.

doit bousculer leur fonctionnement, et les contraindra à se réformer de l'intérieur. Encore faudrait-il, à défaut de changements structurels fondamentaux, diminuer les financements de leurs structures centrales par rapport aux crédits récurrents des équipes, et alléger les règles de gestion pour permettre aux chercheurs de travailler et être évalués selon des critères plus différenciés (notamment le transfert technologique, mais aussi celui des connaissances vers le monde économique et social, l'amélioration de la perception d'enjeux scientifiques majeurs par les profanes…) que l'académisme qui prévaut dans les Comités nationaux des Etablissements, pour mettre cette mesure en cohérence avec une relance de la recherche pouvant soutenir un développement social et économique.

Par rapport à la *National Science Foundation* américaine, on peut présumer dans un premier temps pour l'ANR d'un dirigisme institutionnel centralisé, bien éloigné de la représentation d'acteurs multiples dans les choix scientifiques, puisque le directeur et le premier président du conseil d'administration viennent tous deux du Ministère de la Recherche.

Les dispositions institutionnelles de la Loi sur la recherche et l'innovation de 1999 ont donné lieu à une faible dynamique de création d'entreprises à partir de la recherche, et aussi à un faible taux de développement de ces entreprises, faute d'investissements nationaux suffisants, mais faute également de politiques industrielles d'accompagnement sur des spécialisations technologiques de pointe, qui ne sont pas celles des secteurs prévalant encore actuellement en France. Le Rapport Beffa, qui avait pour mission d'identifier les conditions d'une relance industrielle de la France sur de grands projets tirant la croissance, et rompant avec les spécialisations industrielles et sectorielles françaises, avait préconisé une agence de développement industriel, qui sélectionnerait des programmes ciblés sur six secteurs prioritaires (énergie, environnement, santé, transports, sécurité, société de la connaissance et de la communication). En réponse, l'Agence de l'Innovation Industrielle (**AII)** créée en 2005 a pour objet d'identifier et de soutenir de grands programmes innovants ; elle s'appuiera d'abord sur les grandes entreprises, et attribuera des avances remboursables pour soutenir des projets fédérateurs de laboratoires de recherche en partenariat avec les groupes industriels, ceux-ci finançant les projets à parité. Ce dispositif n'est pas sans rappeler les GPT.

L'ANVAR et la BDPME (Banque de développement des petites et moyennes entreprises) sont fusionnées dans une nouvelle entité, nommée **OSEO**, à statut d'EPIC, qui doit faciliter l'accès des PME, notamment innovantes, aux financements, accompagner leurs projets dans des contrats de développement innovation, et soutenir leur accès aux commandes des grands comptes publics et privés.

En 2004, aucune société n'a été introduite sur le Nouveau marché et neuf sociétés ont été retirées de la cote. Le Nouveau Marché ne remplissant plus sa fonction d'introduire les valeurs technologiques de croissance, il a été intégré en février 2005 au sein d'une cote unique dénommée ***Eurolist*** avec les premier et second marchés ; parallèlement est lancé en mai 2005 un marché non réglementé, ***Alternext*****,** destiné à faciliter l'introduction en bourse des PME de croissance. Les fonds investis dans le capital-risque se sont recentrés sur les sciences du vivant. Des mesures fiscales

bénéficiant aux grands groupes qui investiront en fonds propres dans des PME innovantes, ou qui noueront des partenariats avec des laboratoires de recherche, complètent ce dispositif institutionnel et procédural très *« path dependant »* en faveur de la R/D, mixant grands programmes et soutien aux PME innovantes.

Enfin, mesure-phare sous l'égide de la DATAR, est décidée lors d'un CIADT de septembre 2004 une nouvelle stratégie de développement industriel territorialisé mobilisant des moyens d'intervention de l'Etat, les « **pôles de compétitivité** », fondés sur des partenariats public-privé pouvant impliquer les entreprises, les organismes de recherche et de formation, les établissements financiers, les collectivités territoriales, l'Etat et l'Europe. Cette fois, c'est la notion de réseau d'acteurs, en tant qu'innovation organisationnelle, qui est mise en avant par l'Etat, celui-ci se situant dans un rôle incitateur, par le biais d'appels à projets, d'une mise en mouvement des acteurs économiques locaux concernés, ceux-là devant *apporter la démonstration de leur motivation commune et de leur aptitude à élaborer et conduire un projet coopératif de grande ampleur ….la capacité au développement endogène et les synergies locales ne se décrétant pas….Il reste que l'Etat est fondé à privilégier les thèmes qu'il considère comme prioritaires car stratégiques du point de vue du développement à long terme de l'économie française*[93].

Schématiquement, deux types de pôles seront distingués : (i) les pôles de très haute technologie, de visibilité mondiale et de ce fait nécessairement limités en nombre, qui devront tenir compte des orientations stratégiques définies au niveau national *(« La France doit être vigilante pour ne pas se laisser distancer dans les domaines d'innovation stratégiques, comme c'est le cas pour les biotechnologies »)*, (ii) les pôles construits sur une base industrielle *classique* structurée par la densité du tissu productif dans les domaines de spécialisation du pays. Les deux types de pôles doivent constituer des masses critiques de compétences au niveau local, et ils doivent viser, à travers leurs efforts d'innovation, les meilleurs standards internationaux, tant dans le domaine industriel que dans celui de la recherche et de l'enseignement. Concernant la recherche, il est dit d'une part que la France doit développer une politique ambitieuse de recherche fondamentale, et d'autre part que les dispositifs et actions mis en œuvre par la future loi de programmation et d'orientation de la recherche doivent converger avec la stratégie des pôles de compétitivité. Celle-ci doit conduire à ancrer des innovations scientifiques et techniques sur la recherche fondamentale.

La politique des pôles de compétitivité est considérée par le gouvernement comme un « *axe majeur du futur* ***cadre de référence stratégique national*** *dans lequel se décline en France la politique de cohésion »*, qui doit être articulé avec la politique communautaire européenne[94], et aussi être traduit à différentes échelles territoriales (régionale, interrégionale, transnationale…). Elle se veut inscrite

[93] Comité Interministériel d'Aménagement et de Développement du Territoire (CIADT), septembre 2004, devenu CIACT (Compétitivité des Territoires) en 2005. Ces décisions vont à l'encontre des dernières propositions de la Commission européenne pour réviser les règles de la concurrence relatives aux aides publiques à l'investissement des entreprises à finalité régionale, qui réduiraient sensiblement les possibilités d'intervention de l'Etat en faveur des investissements productifs en France.

[94] Précisément dans le PCRD, le domaine « Soutien au développement cohérent des politiques », Programme « Intégrer et renforcer l'Espace Européen de la Recherche » ; début 2005 a été lancé un AP « Régions de la connaissance 2 », doté d'un budget de 8,95 M€, en direction des régions, microrégions, clusters, Systèmes Productifs Locaux, pôles de compétitivité, pour des partenariats intereuropéens.

dans l'objectif de relance de la R/D du Sommet de Lisbonne, mais aussi dans le constat de la nécessité que ces investissements soient le vecteur d'un développement créateur de richesse et d'emplois, dans un modèle économique global désormais fondé sur l'innovation. Elle mobilise prioritairement les moyens d'intervention de l'Etat, puisque les ministères sont appelés à consacrer 25 à 30% de leurs fonds d'intervention à l'émergence et au développement des pôles de compétitivité, soit une enveloppe de 120 M€ par an à partir de 2005. Avec les concours de la CDC, de l'ANVAR et de la BDPME-SOFARIS (fusionnées), les moyens financiers d'origine étatique pourront atteindre 1,5 md € sur trois ans pour les pôles de compétitivité. Mais au niveau régional, les SRDE, qui doivent être une territorialisation des politiques nationales, contribueront aussi.

Nous reviendrons sur ces pôles au niveau régional dans la partie 3.4. de ce rapport. On peut cependant noter dès à présent que la politique de recherche en France a été budgétairement massacrée en 2003 et 2004, rendant en partie stériles, parce que sans suivi de long terme, les efforts financiers consentis par les acteurs publics nationaux, mais aussi territoriaux, pour doter les équipes de recherche parties prenantes de l'espace génomique des infrastructures et instrumentation nécessaires, en usage partagé, pour poursuivre les avancées de programmes de recherche, en majorité intrinsèquement liés à des orientations biomédicales et à des applications dans le domaine de la santé (bien collectif). Pourtant la politique scientifique prend désormais place dans un contexte renouvelé, où la mise en place de dispositifs créant un environnement favorable à l'innovation fait émerger de nouveaux acteurs institutionnels et économiques territoriaux dans le domaine de la génomique/post-génomique ; ceci parce que les biotechnologies sont un domaine d'innovation d'intérêt stratégique, pas seulement prioritaire aux niveaux national[95] et européen, mais pouvant aussi l'être à un niveau infranational qui se doterait d'une stratégie selon ses ressources scientifiques et industrielles spécifiques.

Mais force est de constater que l'« économie de la connaissance », après le lancement tonitruant de la « stratégie de Lisbonne », a suscité plus de discours que de soutiens financiers significatifs. Le budget de R/D de 3% du PIB de l'Europe en 2010 ne sera pas atteint, malgré les efforts de certains pays (Pays Scandinaves, Espagne). L'atonie financière d'autres pays, dont la France, et l'absence de renfort de la coordination européenne des politiques nationales de recherche, qui restent indépendantes, hormis les coopérations multilatérales sur les traditionnels domaines compétitifs au sein d'organisations européennes distinctes et sans stratégie commune (Agence Spatiale Européenne, CERN, ESO, Eurêka..) aboutissent à creuser l'écart avec les Etats-Unis (différentiel de 100 mds$ de dépenses de R/D par an par rapport à l'UE), tandis que de nouveaux acteurs compétiteurs (Chine, Inde, Corée) font irruption au plan international.

En France, où les dispositifs de politique publique d'articulation recherche/innovation ont foisonné dans une grande dispersion sans créer d'effet de système, et agissent à la marge sans remettre jusqu'ici réellement en cause les principes fondamentaux de fonctionnement de l'Etat, on peut craindre que leurs influences n'interviennent qu'aux franges du système de recherche et que les

[95] Les champs d'application des biotechnologies sont dans les secteurs où traditionnellement l'Etat français s'implique.

différentes structures d'intermédiation n'absorbent des coûts de fonctionnement disproportionnés par rapport à leurs résultats[96].

Le transfert de souveraineté des Etats à l'Europe sur les politiques de recherche pourrait alors être une voie préférentielle, sur le mode de la rupture, pour renforcer la recherche fondamentale de façon massive, en concentrant les moyens sur des infrastructures et des laboratoires dans l'ERA, et pour pouvoir rivaliser avec les Etats-Unis où l'ampleur et le niveau de la recherche fondamentale sont les principaux facteurs d'innovations technologiques, moteurs de la croissance, qui ne naissent pas directement en *continuum* de recherches finalisées. En revanche, le cadre réglementaire européen actuel[97] pour les modes d'intervention de l'aide publique à l'innovation et pour la régulation de la concurrence des entreprises n'est pas favorable en ce qui concerne le cas particulier des biotechnologies, qui opèrent dans une concurrence internationale, les dispositions communautaires imposant un « carcan » qui ne rend pas le territoire européen attractif pour les investisseurs.

## 3.2. Le Réseau des génopoles, de vecteur de coordination à « courroie de transmission » du Ministère : une dynamique cassée dans sa montée en puissance

### *3.3.1. Un début de coordination bottom up*

#### *3.3.1.1. L'instrumentation comme outil de politique publique à travers le réseau des génopoles*

Dans la précédente partie (2.4.1.1.), nous avons essayé de montrer que les pouvoirs publics (en l'espèce, le Ministre C.Allègre) avaient décidé d'étendre l'expérience de la création du biopôle d'Evry qui, constitué dans l'esprit des pôles scientifiques de modèle anglo-saxon liait recherche

[96] L'Appel à projets du Ministère de la Recherche « Emergence et maturation de projets de biotechnologie à fort potentiel de valorisation » en décembre 2004 est à cet égard révélateur. Partant du constat d'un certain nombre d'opérateurs du secteur dans ces structures d'interface que *« les inventions et innovations provenant de la recherche publique sont trop souvent insuffisamment étayées tant sur le plan scientifique et technique que sur celui de la protection intellectuelle pour convaincre un partenaire industriel de s'investir dans leur développement…. (et que) trop d'entreprises se créent sur de telles inventions et innovations, au concept insuffisamment éprouvé »* (ce qui laisserait penser que ces opérateurs sont déficients dans leur travail de sélection..), il s'agit de faire évaluer par un comité nommé et présidé par le ministère de la recherche des projets qui ont déjà été pré-évalués positivement par les structures de valorisation et de transfert des organismes où ont été réalisés les travaux de recherche, ceci afin de financer pour les projets sélectionnés des développements technologiques *« visant à consolider la preuve de concept de ces inventions »* ou des études complémentaires *« pour en faciliter la valorisation »*, ces financements étant gérés par les dites structures de valorisation, une partie étant dédiée à leurs activités de gestion…Ce que l'on peut interpréter comme une redondance de la fonction des incubateurs et de leurs structures d'accompagnement, et une négation de la théorie de l'innovation par foisonnement, qui semble pourtant empiriquement justifiée, mais peut-être pas viable en France.
Potentiellement plus performante parait la création de l'Institut d'Innovations Thérapeutiques, SA fondée début 2005 par Bernard Pau, ancien Directeur des SDV CNRS, qui est typiquement un « acteur passeur », qui se propose d'examiner les brevets déposés par les laboratoires académiques et en sélectionner pour prendre en charge leur valorisation dans un double processus d'investissement financier et scientifique. Il s'agit d'accroître, dans le domaine biopharmaceutique, le transfert d'innovations de l'académie vers l'application médicale et industrielle en assurant le développement de ces inventions jusqu'à l'approche des études cliniques, réduisant ainsi le risque pour des sociétés industrielles de biotechnologies ou pharmaceutiques qui prendront le relais.

[97] Ce cadre réglementaire sera remis en discussion en 2006 par la Commission Européenne.

académique concentrée autour de grands équipements et objectifs socioéconomiques, à l'ensemble du territoire français, en créant un réseau de génopoles, qui devaient prendre Genopole® comme concept référent et souscrire aux mêmes missions pour obtenir le 'label' . Mais au-delà de cette mise en forme normalisatrice d'injonction politique, l'objectif programmatique était, en distribuant aux équipes autrement que par la voie des EPST des subsides pour l'acquisition d'équipements lourds ou semi-lourds et d'instruments performants permettant un passage à une grande échelle du travail scientifique en génomique, de parvenir à un regroupement et une mutualisation de ces différents instruments sous forme de plateformes, et à une réorganisation de la recherche autour de ces plateformes sur une base de regroupement coopératif de site ou régional.

La notion de plateforme technologique[98], catégorie qui remplacerait en génomique celle de « grand équipement » dans les sciences modernes, se caractérise par sa généricité et sa transversalité, en ce sens qu'une même base technologique va donner lieu à des usages multiples et à une diversité d'utilisateurs, selon les contextes spécifiques dans lesquels elle vient s'encastrer et le degré de maturation auquel elle va parvenir. Cette diversité est liée aux modes d'assemblage des formes élémentaires de l'instrumentation, qui prennent place dans des contextes locaux et situés où se déploient des pratiques spécifiques en ce qui concerne l'organisation du travail, les procédures d'accès aux équipements et aux ressources, les modes de financement, les espaces d'usages, les compétences et savoir-faire développés *in situ* autour d'un outillage et de technologies particuliers. Des coopérations académiques entre équipes de disciplines et d'organismes différents se polarisent autour d'une plateforme supportant une technologie en cours de développement. Des collaborations avec l'industrie, surtout les PME de proximité, se nouent lorsque la technologie de la plateforme arrive à une maturité la rendant accessible à des usagers autres que ses concepteurs, dont les compétences ont été incorporées dans le dispositif technique. La spécification localisée des assemblages pour créer ces dispositifs instrumentaux repose sur des arrangements organisationnels dus à la configuration locale des acteurs scientifiques ; ces dispositifs sont générateurs d'une rupture dans le mode expérimental de la biologie moléculaire, accusée de réductionnisme, ils font entrer les chercheurs dans le processus de changement du paradigme biologique, ils produisent de nouveaux objets de connaissance et initient des stratégies de recherche pour l'exploration de ces nouveaux objets ; à partir de ces assemblages localisés, un mouvement de redéploiement s'inscrit dans une continuité entre les pratiques scientifiques locales et une culture de la génomique au niveau de la communauté scientifique internationale, qui passe par des réseaux supra-locaux mais aussi supra-nationaux, reliant les dispositifs instrumentaux exploratoires (qui doivent se renouveler sans cesse et exigent des scientifiques de maîtriser de façon récursive des connaissances théoriques pointues et les savoir-faire liés à ces avancées technologiques). Ces réseaux sociotechniques gouvernent l'organisation de la

[98] Cf. V.Mangematin et A.Peerbaye, *«Les grands équipements en sciences de la vie : quelle politique publique ? »*, Revue Française d'Administration Publique, 2005.

production de connaissances scientifiques nouvelles. On retrouve donc là à l'œuvre le double mouvement « resserrement/redéploiement », du local au global.

En instituant un nouveau mode d'accès aux équipements nécessaires aux unités de recherche pour devenir compétitifs en recherche génomique, le Ministère C.Allègre, à côté des dispositifs d'action publique destinés à favoriser l'articulation recherche/innovation et soutenir le transfert des connaissances, a doté la politique publique d'un nouvel outil en reconfigurant une instrumentation mutualisée, partagée et distribuée dans un réseau décentralisé de pôles. Cette politique nationale scientifique était stratégique, en ce qu'elle mettait en place un mode d'orientation et de contrôle de la recherche au niveau opérationnel, vers des priorités nationales en génomique et biotechnologies, définies par cinq axes : le transcriptome, la protéomique, la génomique structurale, l'exploration fonctionnelle des gènes, et la bioinformatique. Ces priorités ne transitent pas par les EPST, et font du Ministère à la fois un « principal » et une agence de moyens, plutôt que la tutelle des organismes de recherche. Cette politique était également cohérente en ce que le projet de réseau initiait une déconcentration fonctionnelle, il prévoyait à l'origine pour les génopoles régionales un statut de GIP, leur donnant une autonomie par une gestion externalisée au plus près des acteurs, de même que pour la structure nationale englobante (CNRG) et pour Genopole®.

Mais le tandem politique Allègre/Strauss-Kahn avait permis la création de Genopole à Evry, le tandem Schwartzenberg/Fabius fonctionne sous l'influence du Ministère des finances, les CDD ne peuvent pas être renouvelés, les GIP ne sont plus à l'ordre du jour et les génopoles doivent se choisir un statut juridique, S.A. ou SAS par exemple, pour avoir une compétence gestionnaire. Les génopoles sont en mouvance permanente jusqu'à la création pour 12 ans du RNG, mais l'engagement de l'Etat est ensuite réduit à trois ans, posant le problème d'une pérennisation des plateformes ou d'une destination diverse.

Genopole Evry est un faisceau de référents du nouveau modèle d'action publique dans les domaines scientifique et de promotion de l'innovation, mais l'extension du concept de génopole à des pôles scientifiques en régions ne s'opère pas sur le mode de la réplication fonctionnelle ; elle vient se greffer sur des structures préexistantes et des contextes locaux très hétérogènes dans le réseau : sur certains sites, fonctionnent des équipes qui ont déjà une forte spécialisation et visibilité sur des thématiques génomiques prioritaires, et ont des plateaux techniques localisés ; parfois des pratiques de partage d'accès à des équipements et des collaborations entre unités d'organismes différents mais qui sont complémentaires dans leurs thèmes de recherche ont déjà été instituées : c'est le cas des IFR à Marseille. Ailleurs (Languedoc-Roussillon), ce sont les équipements financés par le Programme Génomique qui vont permettre de développer sur le site des programmes de recherche qui sont réorientés vers des thématiques prioritaires du réseau. L'implication des acteurs institutionnels territoriaux dans le soutien à la recherche, ou du moins dans les actions de transfert technologique vers l'industrie, est également très inégale. Les Contrats de Plan Etat/Région, sur 2000-2006, n'ont pas pu prendre en compte les premières génopoles en tant que telles, alors qu'ultérieurement ils le pourront,

mais leurs priorités politiques ne sont peut-être pas là ; de même les actions pluriannuelles scientifiques financées par les collectivités territoriales. Ces priorités sont très diverses selon les régions. Cette hétérogénéïté est une richesse potentielle pour le réseau.

#### *3.3.1.2. Naissance d'une dimension collective par une mise en convergence des « bricolages » organisationnels locaux, dans une fluctuation permissive de la politique nationale*

Dès le début des génopoles, les directeurs avaient pris l'habitude de se réunir en Comité tous les deux mois. A la création du RNG, en janvier 2002, ce Comité de coordination des Génopoles est officialisé mensuellement et comprend les directeurs et les responsables de thématiques. Sur le plan des thématiques scientifiques, des coordinateurs sur le plan national ont en effet été nommés et présentent à tour de rôle le suivi de leurs actions devant le Comité, qui se réunit dans chacune des génopoles régionales, permettant ainsi de suivre *de visu* les avancées des plateformes et des différentes actions. Sur le plan de l'organisation et des missions des génopoles, les échanges sont formalisés sous forme de réunions techniques (« gestion des génopoles », « IST-CST », « Transfert technologique ») qui sont couplées aux réunions du Comité. Le Réseau sert de support d'une part à un début de construction conjointe de normes et de standards, appuyés sur des « bonnes pratiques » reconnues dans telle ou telle génopole sur une dimension structurante, d'autre part à des débats et confrontations des expériences et solutions diverses apportées localement aux questions de structure juridique, de gestion des plateformes, d'animation et communication scientifique, d'éthique, de formation, de relation aux incubateurs, de valorisation et transfert…Nous prendrons l'exemple des réunions techniques « Gestion des génopoles », qui ont directement à voir avec notre questionnement sur le développement économique à partir de la recherche en génomique.

Le groupe de travail « Gestion des génopoles » part du postulat que la raison d'être des génopoles est d'amplifier et d'accélérer les développements scientifiques, technologiques et industriels dans le domaine de la génomique, par l'induction de programmes de recherche, la mise en place de ressources appropriées sous forme de plateformes haut débit et de moyens humains qualifiés, et la constitution ou le développement de ***clusters*** régionaux réunissant au départ des acteurs académiques locaux et régionaux ciblés dans une perspective d'aménagement du territoire, qui devront avoir la capacité de se mobiliser pour relayer et amplifier le processus de développement recherché.

Au niveau international, c'est en effet le concept de biopole, ou *biocluster,* qui est retenu, et c'est Genopole® Evry qui est reconnu.

Les premiers constats du groupe dénotent un maillage, un rapprochement des acteurs pour former un collectif national qui lutte pour la survie du dispositif génopoles. J.Samarut (Directeur de Rhône-Alpes Génopole) souligne l'importance de l'aspect fédérateur, qui ne pouvait pas se développer dans les Etablissements, et qui a un effet structurant au niveau régional, et super-structurant au niveau national, à mettre en avant. Inversement, le représentant de Languedoc-Roussillon soutient la diversité

des solutions locales originales de chaque génopole, les différences de résultats, qui sont également liées au choix des critères de développement des régions, à leur stratégie. Un des thèmes débattus est donc **la promotion de modèles** *versus* **la défense de la diversité**. Le Réseau pourrait tendre, par la diffusion de normes de gestion ou de standards de qualité, vers l'uniformisation d'un modèle économique spécifique aux génopoles. La référence à un modèle faciliterait l'existence d'un «label» ayant une visibilité, permettant aux génopoles de s'afficher de manière appréhendable, et de gagner un effet de levier économique en synergie avec les collectivités territoriales, y compris dans les dispositifs européens. Il permettrait aussi de s'affirmer face à la création des cancéropôles : en Rhône-Alpes, le cancéropôle est (au départ) considéré comme un grand programme thématique de la génopole, qui quant à elle apporte la logistique, les infrastructures, un continuum de plateformes intégrées (« Grand Instrument »). D'un autre côté, la diversité est considérée comme inévitable et souhaitable, les spécificités s'expliquent, en particulier, par la nécessaire recherche de cohésion de l'action publique des collectivités territoriales et la prise en compte des situations locales (effets de proximité territoriale) ; s'agissant des missions et objectifs de valorisation, ils se déclinent différemment selon les lieux et l'affirmation d'une norme pourrait être dangereuse. La solution de Rhône-Alpes Génopole de s'appuyer pour la gestion des plateformes et le « développement économique » (et non la valorisation) sur la Fondation Rhône-Alpes Futur, reconnue d'utilité publique, permet de garder la cohérence du « produit » Génopole à haute valeur ajoutée trans-établissements et est efficace pour structurer la filière des biotechnologies, mais elle n'est pas transposable dans d'autres contextes. De même le rôle joué par une entreprise privée, Genoscreen, créée en 2001, en tant qu'opérateur de l'exploitation de la plateforme en génomique structurale et génotypage de Lille Génopole, la fonction d'Eurasanté (SAS, lien avec les collectivités territoriales, incubateur) dans la valorisation du GIS Génopole, sont nés de conditions historiques particulières ; chaque génopole doit ainsi construire son identité sur ses facteurs spécifiques et la mettre en avant, surtout pour la valorisation.

Un second thème a porté sur *les relations entre les cellules de valorisation des établissements d'enseignement supérieur et de recherche et les génopoles*. Les principales missions des cellules de valorisation sont : (i) Apporter un concours fonctionnel aux activités de recherche, sous forme de prestations essentiellement administratives qui réclament des procédures optimisées (Assurance Qualité), notamment pour la gestion des contrats : le groupe de travail a constaté que les responsabilités étaient réparties aléatoirement entre différents services des établissements, ce qui peut entraîner des carences de prise en charge. (ii) Valoriser les productions scientifiques et technologiques des établissements : identification des résultats valorisables, propriété industrielle différente selon les cas, cession de brevets, licences d'exploitation, vente de prestations de services ; le groupe a constaté que les cellules comptaient trop peu de moyens humains et financiers, et étaient peu professionnalisées, d'où une faible efficience. (iii) Contribuer au développement socioéconomique des territoires (locaux, régionaux, nationaux, voire européens) en réponse aux attentes des autorités politiques locales, régionales, nationales… : transfert technologique, essaimage académique,

partenariats avec les entreprises du territoire (UMR, CIFRE…), participation aux instances contribuant à l'orientation des actions de développement socioéconomique (ANVAR, DRRT, Incubateurs, Technopoles, Génopoles…), toutes ces missions supposant des compétences pointues et expérimentées en gestion de projet, développement économique local, accompagnement de création d'entreprises… ; le groupe a relevé (Rhône-Alpes étant un contre-exemple) un grand déficit de ressources pour intervenir significativement, des situations très contrastées et conditionnées aux soutiens apportés par les collectivités territoriales, et de fréquentes contradictions entre les intérêts des chercheurs et de l'Etablissement et ceux du territoire. (iiii) Contribuer au développement socioculturel et organisationnel de l'établissement : insertion socioéconomique de l'établissement dans ses environnements territoriaux, institutionnels, professionnels, évolution des structures (SAIC..), règles des partenariats académiques et industriels, participation des laboratoires à des consortia de recherche, plans de développement de l'établissement ; selon le groupe, ces missions de contribution au management stratégique de l'établissement supposent pour les cellules de valorisation d'être investies d'une légitimité politique qui n'est pas acquise a priori.

Les relations entre ces cellules de valorisation (Universités/SAIC, Chargés de valorisation des OPR au niveau régional, Transferts) et les génopoles sont très diverses : comment concilier les objectifs et les moyens mis en œuvre par les différents acteurs ? Sur Marseille, ProtisValor[99] est cité comme un bon exemple, et l'aide de la CCIMP dans le montage des projets est souligné. A Ouest Génopole, Innova Proteomics est aussi une bonne interface avec les acteurs locaux et régionaux (Pays de Loire et Bretagne), qui conduit à déterminer des indicateurs économiques communs et à faire connaître l'offre scientifique et technologique des plateformes auprès des PME. A Rhône-Alpes Génopole, la Fondation Rhône-Alpes Futur, de droit privé et composée d'industriels et de financiers, peut recruter, signe les conventions de collaboration (par exemple avec le CEA), développe une démarche industrielle globale et une politique de projets. En conclusion, les génopoles doivent pouvoir être assistées dans leur mission de « développement industriel », et non de valorisation qui relève des instances concernées des établissements qui ne veulent pas se voir déposséder, même si leurs structures n'ont pas toujours les capacités requises[100].

Les *plateformes technologiques* posent, de par leur dualité d'orientation, de multiples questions sur leur statut juridique et économique et leur modèle de gestion[101] : tantôt elles sont des outils d'avancées technologiques, adossés à des laboratoires et liés à leurs problématiques de recherche fondamentale, ce qui pose des problèmes de valeur ajoutée sur les contrats de recherche externes qu'elles exécutent, des questions de droits intellectuels et patrimoniaux, de statut des

[99] ProtisValor est une SA, qui regroupe à son capital l'Université de la Méditerranée, mais aussi deux investisseurs régionaux, ProxiPaca (groupe Caisses d'Epargne) et Sofipaca (Crédit Agricole).

[100] Nous nous appuyons pour traiter des réunions « Gestion des génopoles », outre sur nos propres notes, sur les compte-rendus écrits par André Tordeux, Genoscreen, Lille Génopole.

[101] Nous ne les traiterons pas ici et renvoyons à une recherche collective en cours depuis 2004, contrat sur Programme MiRe : *«Les plateformes technologiques dans les sciences du vivant : quels effets sur les pratiques de recherche et les formes de couplage science/innovation ?»* A.Branciard, C.Lanciano, Ph.Mossé, H.Nohara, LEST Aix-en-Provence, en collaboration avec une équipe du CGS (ENSMP), une équipe LATTS (Université Marne-la-Vallée), et une équipe GAEL/UPMF-INRA Grenoble.

personnels des plateformes, de tarification, de retour d'exploitation au profit du secteur académique, d'interventions auprès des collectivités locales pour un soutien, et de coopération au plan européen, l'autofinancement paraissant une possibilité à terme lointaine sinon absurde dans la recherche publique ; tantôt elles font, dans un espace contigu de la recherche académique, du pré-développement avant de passer à un stade industriel, qui relèverait alors du secteur privé selon la logique économique. De fait, les équipes de recherche captées dans le dispositif « génopoles » risquent de se retrouver dans un état de dépendance accru vis-à-vis d'une récurrence de financements publics (étatiques ou territoriaux) pour maintenir leurs plateformes à la pointe technologique, ou dans une exigence de productivité et de rentabilité de celles-ci vis-à-vis d'usagers externes privés et dans une situation de concurrence déloyale par rapport à des PE innovantes. La gestion de fait est aussi à craindre. Les plateformes labellisées RIO ont un cahier des charges très lourd, les conditions du modèle gestionnaire de plateforme RIO sont très restrictives et inadaptées et créent des effets pervers sur les dynamiques de recherche, disqualifiant la rentrée en scène des Etablissements publics de Recherche et de leur pesanteur bureaucratique sur le terrain des génopoles. Pour gérer la tension entre standardisation et innovation, certaines plateformes (exemple de la plateforme transcriptome de Nice) adoptent une 'organisation ambidextre', en confinant leur activité de recherche et d'innovation instrumentale, par rapport à leur activité de gestion de production en routine. En outre, alors qu'on observe une dissémination des plateformes qui, du fait du haut débit, sont surdimensionnées par rapport aux besoins et souvent en sous-activité au moins égale à 30%, une multiplication apparaît avec les plateformes dans le domaine biomédical situées dans les CHU.

Les réunions techniques illustrent la montée d'une culture de réseau, la mise en commun des questions et solutions adoptées *(knowing by doing)*, la recherche d'une stratégie de valorisation de l'ensemble des équipements Génopoles et d'un maillage des compétences complémentaires, et l'amorce d'affichage d'une structure identitaire par rapport aux Régions pour être un levier structurant dans le développement économique local. Le Réseau devient un **lieu de médiation**, ni régalien, ni confédéral. De nouvelles coopérations scientifiques entre équipes se nouent à travers lui davantage encore que dans les génopoles. La même démonstration pourrait être faite avec les réunions « Actions IST-CST » sous la responsabilité de Bertrand Jordan (Marseille Nice Génopole) et dans la première phase de M.D.Troyon (RNG), qui aboutissent à des actions communes de communication et à une mise en réseau des compétences, au développement des Ecoles de l'ADN en coopération avec la Génopole régionale, des manifestations vers le grand public (CCSTI[102]…), des échanges d'informations et des débats en matière de bioéthique.

On peut donc supputer l'émergence, à partir de la structure du Réseau, d'un « réseau thématique » (concept d' *issue network*[103], dans lequel des acteurs hétérogènes, à intérêts différents, stabilisent leurs relations d'échanges et de partage, de sorte qu'ils agissent de manière concertée et

[102] Centre de Communication Scientifique, Technique et d'Innovation
[103] Concept illustré par Rabeharisoa et Callon, 1999, à propos de l'AFM.

coordonnée, pour négocier et mettre en œuvre des dispositifs d'action publique), réseau qui produit un apprentissage collectif organisationnel ; les acteurs y mobilisent l'ensemble des ressources des réseaux qui sous-tendent leur génopole, et qui sont interinstitutionnels, publics/privés, de nature hétérogène (scientifique, politique, économique, associative …) ; les règles de fonctionnement y sont informelles, et se formulent dans l'action ; l'échange d'informations et d'autres ressources, en fonction des problèmes communs rencontrés, aboutit à trouver des solutions acceptables, et des exemples de « bonnes pratiques » produites dans un lieu du réseau peuvent être adoptés par d'autres ; la pratique d'échanges et d'interactions fait naître une convergence d'intérêts, le travail de définition autour des enjeux produit des irréversibilités dans la construction de l'espace S§T génomique, tout en préservant les spécificités et la variété des génopoles et de leurs trajectoires.

### *3.3.2. Rationalisation du fonctionnement du Réseau et mutation en « courroie de transmission » bureaucratique du Ministère de la Recherche*

#### *3.3.2.1. Une rationalisation technocratique*

Après la démission de P.Tambourin comme coordonnateur du Réseau, et à l'occasion du changement ministériel fin 2002, qui augure d'un virage dans la politique nationale des génopoles (*cf. 3.2.1.1.*), J.Haïech a quitté le Ministère pour être nommé transitoirement jusqu'à fin 2003 Directeur du RNG, composante du GIP CNRG (Consortium National de Recherche en Génomique), dont le Président du CA et Directeur est Christian Bréchot, Directeur de l'INSERM.

Le directeur du RNG fixe une procédure contractuelle, en demandant aux génopoles des « contrats d'objectifs » annuels pour les plateformes (avec des objectifs chiffrés dans les demandes de financement et les moyens mis en œuvre pour y parvenir), afin de permettre une évaluation de leurs performances scientifiques et techniques « *sur des bases transparentes* », qui laisserait augurer d'une sélection consécutive, qui n'a pas été proposée par l'évaluation de l'EMBO. Il demande alors que l'on passe des plateformes aux programmes, et que les génopoles fassent remonter aux instances d'évaluation leurs projets d'excellence sur certaines opérations, dont il suggère lui-même la liste, car il ne souhaite pas voir remonter des demandes de financement pour les opérations qui ont été jugées par l'EMBO *« weaknesses »*. Les génopoles sont incitées à sélectionner leurs programmes-phares, i.e. ceux qui ont produit des publications dans *Cell, Science* ou *Nature*.

Le nouveau Directeur ne semble pas, selon certains membres du réseau, avoir une vision globale des génopoles en régions, d'autant qu'un certain hiatus s'est produit entre action nationale et actions des collectivités territoriales lorsque celles-ci ont soutenu des opérations des génopoles non retenues par les programmes nationaux. Sur le plan organisationnel, il conçoit une « gestion » du Réseau comme une fonction administrative, d'organisation des Comités, des réunions techniques, de

mise en œuvre des décisions du Comité Scientifique, de gestion financière des contrats de projets. Il découpe le programme national des génopoles en différents pans qu'il souhaite « répartir », chaque génopole prenant une initiative et la soumettant à la décision finale du Comité des génopoles, donc avec une faible marge de manœuvre en proposition de compétences. Il « décrète » l'autonomisation des génopoles en régions et le fonctionnement du réseau en compétences réparties, avec une petite structure de gestion centrale. Genopole Evry n'est plus « tête de réseau » et est de moins en moins représentée dans les réunions du Réseau, elle suit sa voie propre de développement industriel.

L'action IST-CST menée au niveau du Réseau, puis du CNRG, se heurte à l'opposition du directeur du CNRG (C.Bréchot) qui considère que ce type d'action relève des Organismes de recherche ou des Universités, et qui supprime les financements pour des actions communes de représentation. Alors qu'un effort d'interactions et de synergie émergeait des génopoles après deux ans d'existence, une volonté d'intégration des opérations, cette dynamique *bottom up* du réseau est entravée par une action décisionnelle centralisatrice, qui ne prend en compte que l'exécution *top down* d'un Programme par les génopoles, et régule le Réseau par la hiérarchie.

#### *3.3.2.2. Le RNG « courroie de transmission » du Ministère de la Recherche*

En janvier 2004, un nouveau Directeur, venu de l'INSERM, F.Soubrier, est nommé à la tête du Réseau National des Génopoles, et l'organisation centrale est modifiée, phagocytée par le Ministère. Trois cellules seront ultérieurement mises en place, pour l'administration, la communication, et la démarche Qualité pour l'introduction de cette démarche sur les plateformes[104]. Les réunions techniques hors réunions nationales des thématiques de plateformes ne sont pas poursuivies, la valorisation n'est plus abordée dans les Comités mais considérée comme *« organique »* si les génopoles fonctionnent bien, la création d'entreprises serait *« naturelle »*[105]. La communication est contrôlée sur le site web, l'intranet devient *« un outil de gestion d'applications (appels d'offres, bases de données, gestion statistique)»* et non plus *« un outil de distribution/partage d'informations »*[106]. Le Réseau devient un **lieu d'imposition**. Les critères d'évaluation ne sont plus connus. Les finalités mises en avant par le RNG seraient l'innovation issue de la recherche académique et l'incitation des plateformes vers des technologies nouvelles, dans un élargissement des actions favorisant l'étude des gènes, de leur structure jusqu'à leur fonction *in vivo*. Dans cet esprit, le RNG soutiendrait des plateformes émergentes hors génopoles et des technologies ayant des applications disciplinaires larges. Les plateformes « génopoles » existantes sont invitées à préciser leurs objectifs, leurs activités et leurs

[104] En premier lieu, la démarche Qualité est appliquée à l'analyse des trois plateformes Transcriptome chargées de la distribution de puces oligos longs humaines et souris (Evry, Nice, Pasteur), pour participer à des Programmes Européens. Le directeur de la plateforme de Nice-Sophia insiste sur les difficultés de formalisation de la démarche Qualité, pour des utilisateurs internes et extérieurs, la précarité des personnels formés spécifiquement, le choix de bases pour fixer les prix alors que l'on n'a pas d'analyse de coûts, alors que les sets oligos commerciaux (Sygma) sont de moins en moins chers et qu'il faut éviter les risques juridiques de concurrence avec des entreprises (Comité des Génopoles, 16/05/04, Marseille).
[105] Cf. Comité des génopoles du 17 mai 2004, Marseille.
[106] Courrier échangé avec le webmaster du site RNG début 2004.

méthodes. Le financement, décidé sans intervention du Conseil scientifique, se fait sur budget annuel (en 2004, 11 M€ en AP pour les plateformes nationales et régionales hors CNS et CNG, 9,8 M€ en CP[107]), mais laisse de côté une planification pluriannuelle ; un budget de fonctionnement administratif sera attribué aux génopoles, des crédits de base accordés pour que les plateformes continuent à tourner, mais le renouvellement des CDD affectés à leur maintenance sera restreint. Contrairement à une concentration/consolidation, et faute de véritable évaluation entrant dans des critères de prise de décision, s'annonce un éparpillement sur des structures nouvelles qui obère la fonction de rassemblement et de mutualisation des génopoles, et l'effervescence organisationnelle déployée pour y parvenir et développer une intégration des thématiques génomiques.

A la suite du Comité des Génopoles de février 2004, tenu à Toulouse, P.Tambourin considère que le concept de génopole n'est plus validé. Le RNG ne serait plus un réseau de génopoles, mais un réseau de plateformes. Or, selon le cahier des charges des génopoles, la politique d'implémentation sur l'ensemble du territoire d'équipements lourds et semi-lourds destinés à la diffusion de savoirs, outils et savoir-faire, dans une optique de convergence sur les thématiques scientifiques, était couplée à un objectif de formation et à un objectif de développement économique (ouverture des plateformes, création d'entreprises…). Le rapport EMBO faisait déjà passer au second plan la notion de *cluster* biotechs/services associés, et cette tendance n'a fait que s'accentuer, la philosophie initiale du concept de génopole n'étant plus défendue par le Ministère. Seule la mission scientifique qui s'appuie sur ces équipements demeure citée[108].

Le Directeur du RNG considère[109] que la *« débaptisation »* n'est pas si grave, que l'important du Programme RNG est de financer l'excellence, et de développer les programmes nationaux prioritaires validés par le Conseil Scientifique (Nanogénomique, Consortium Regulome, Biologie intégrée…), concertés entre génopoles, et communs sur les plateformes RIO régionales et les plateformes Génopoles nationales. Certains représentants des génopoles objectent que la notion de technologie à grande échelle mise en place par les génopoles et les IFR, et reprise par RIO, a décliné au moment où l'on pouvait s'interroger sur les réalisations, puisque les moyens accordés aux dispositifs ne sont plus suffisants pour maintenir une activité effective, et que la question de la structuration de la recherche est alors posée. D'un autre point de vue, l'éloignement du concept global de départ des génopoles fait regretter le fonctionnement en entités cohésives qu'il avait fait naître. Mais la dynamique des liens entre la recherche scientifique et des objectifs socioéconomiques opère désormais au niveau collectif des institutions intermédiaires que sont devenues les génopoles, selon des modalités diverses. Plusieurs directeurs de génopoles s'accordent sur le fait que, contrairement à Evry, les moyens n'ont

[107] En réalité, il s'agit du cumul de 7,11 M€ de CP en reliquat sur AP 2002-2003 et de seulement 2,75 M€ sur AP 2004.
[108] Cette évolution est confirmée par la mise en place par le RNG fin 2004 d'un Programme ResoGen, qui a un triple objectif : (1) créer des ressources dans le domaine de la génomique pour répondre aux besoins récurrents et convergents des laboratoires académiques, en collaboration avec le secteur privé (par ex. en janv. 2005 lames pangénomiques humaines et murines fournies par la plateforme transcriptome de Nice-Sophia, soutien à l'expérimentation de puces à ADN -AO permanent-, souris transgéniques, soutien à l'acquisition de logiciels – GenomatixSuite-), (2) partager ces ressources sous respect d'une Charte d'utilisation définie par le consortium ResoGen, (3) transmettre à terme dans le domaine public les résultats de recherche ainsi facilités.
[109] Comité des génopoles du 17 mai 2004, Marseille.

jamais existé en régions pour développer l'aspect valorisation ; la relation science/industrie, public/privé, serait alors une question de management qu'il convient d'externaliser dans des structures de transfert ad hoc, tout en y conservant une participation active ; pour d'autres, l'objectif de développement socioéconomique est aux cœur de leur stratégie.

Les fluctuations sporadiques de la politique nationale ouvrent une brèche de manœuvre dans les relations verticales, dans laquelle localement les génopoles ont la liberté de développer, coordonner, les missions de leur choix, dans une multiplication et une autonomisation des relations horizontales des chercheurs avec l'industrie, les acteurs politiques et économiques territoriaux, et la société civile, une variété de modes et de degrés d'engagement vis-à-vis du monde socioéconomique[110] ; l'esprit initial de cohérence des missions des génopoles (recherche, formation, développement économique) peut également être mis en avant auprès des collectivités territoriales, et susciter des initiatives locales.

La conclusion du Directeur du Réseau National des Génopoleses est que l'échelon local est peut-être celui où les génopoles peuvent se recentrer ; ce relatif retrait du niveau politique national laisse une marge aux configurations locales d'acteurs pour se saisir différemment du dispositif des génopoles, et développer à partir de leurs nouvelles ressources ainsi créées leurs relations horizontales privilégiées, par une mise en relation de ces ressources sur de nouveaux projets transversaux post-génomiques, régionaux, interrégionaux ou internationaux, scientifiques ou/et économiques. Ce sont ces mouvements de centrage/ concentration, intégration et maillage sur les sites, puis de redéploiements différenciés, qui expliquent la disparité des trajectoires des génopoles à partir d'un même concept.

On peut interpréter cette évolution de la politique nationale comme une rationalisation *ex post* de la politique de constitution mutualisée de plateformes technologiques en sciences du vivant, récupérée dans une « politique scientifique stratégique », i.e. une politique de recherche imbriquée dans la politique d'innovation, mais sans qu'il y ait une finalité de symbiose, comme dans le modèle anglo-saxon, mais plutôt une vision connexionniste exigeant des interfaces.

[110] M.Cassier, 2002.

### *3.3.3. Une grande disparité des trajectoires des génopoles*

Nous illustrerons la disparité des trajectoires des Génopoles par trois exemples, Rhône-Alpes, Montpellier Languedoc-Roussillon, et Marseille Nice Génopole, dont nous traiterons infra dans la section 3.4**.**

#### *3.3.3.1. Rhône-Alpes Genopole : Grand Instrument Régional de Génomique, « Du gène au fonctionnement du vivant ».*

La génopole s'est construite au départ sur l'idée d'être un *« portail d'entrée »* pour un développement industriel et thérapeutique issu de la recherche post-génomique. L'analyse du rôle des génomes dans le fonctionnement du vivant, qui est l'objectif prioritaire de sa recherche fondamentale, trouve des prolongements et un enrichissement dans des développements vers des applications biotechnologiques, agronomiques et biomédicales.

La région Rhône-Alpes présentait déjà au niveau national un fort potentiel technologique et industriel favorable au développement des biotechnologies, avec 20% des technologies biomédicales, 18% de l'industrie pharmaceutique, 16% de la chimie, 15% de l'électronique ; elle produit un tiers de l'excédent commercial national. Sur le plan scientifique, elle participe pour 0,5% à la littérature scientifique internationale en Sciences du Vivant.

La génopole a été portée par cinq établissements universitaires et de recherche : l'Université Claude Bernard et l'Ecole Normale Supérieure de Lyon, l'Université Joseph Fourier, l'INRIA et le CEA de Grenoble. Le CNRS, l'INSERM, l'INRA, les Hospices Civils et l'Ecole Centrale de Lyon, le CHU de Grenoble, sont associés en partenariat. Cette configuration des institutions académiques et médicales traditionnelles illustre la mise en synergie des complémentarités de Lyon et Grenoble, tant sur le plan scientifique que sur le plan du développement économique (recherches biomédicales, industries biotechnologiques, hautes technologies de l'ingénierie, technologies du numérique, nanotechnologies, esprit d'entreprise..), tout en mobilisant les réseaux des agences thématiques régionales (ARTEB, ADEBAG)[111], et des nombreuses agences de développement (ARIST, ADERLY, ARAMM, ARATEM, CDRA, ERAI, ARN, PPRA…) fonctionnant en réseau de partenariats des incubateurs (CREALYS pour Rhône-Alpes Ouest, GRAIN sur Rhône-Alpes Est).

La programmation scientifique de la génopole a été concentrée sur la post-génomique, dans un premier temps sur trois programmes de développement technologique : le fonctionnement du gène (génomique exploratoire à Lyon et Grenoble), l'analyse de la protéine (protéomique structurale, Grenoble), l'organisme (imagerie animale et humaine, Lyon).

---

[111] ARTEB Agence Rhône-Alpes pour le développement des Technologies Biomédicales et Biotechnologies
ADEBAG Association pour le Développement des Biotechnologies dans l'Agglomération Grenobloise

Ces programmes ont eu un effet mobilisateur et structurant sur la recherche régionale et ses développements socioéconomiques. Ils ont permis de développer en région des programmes de recherche de grande ampleur, d'initiative régionale sous l'impulsion du Conseil Régional (Nanobio, Cancéropôle Lyon Rhône-Alpes), d'initiative nationale (GenHomme, Genoplante, ARECA avec Toulouse et Marseille), ou internationale (Eumorphia, EMIL, CASCADE, SPINE, MEPNET).

La Région Rhône-Alpes a fait le choix de la recherche comme vecteur de développement économique, à l'origine du fait de l'importance de la recherche biomédicale liée à l'industrie pharmaceutique.

La génopole se veut une ***agence de développement de ressources technologiques*** pour la réalisation de grands programmes thématiques. Cet effet mobilisateur a prolongé trans-frontières l'axe Lyon-Grenoble vers la Suisse (Genève et Lausanne, *« National Competence Centers »*). La contribution de la génopole au développement économique régional s'est traduite par du transfert technologique, la création de sociétés de biotechnologies, un effet d'attraction auprès des entreprises existantes, une formation continue.

La structure de la génopole ne permettant pas un développement économique d'ampleur suffisante, Génopole Rhône-Alpes a conclu en juillet 2002 une convention de partenariat, appuyée par la Région et la DRRT, avec la **Fondation Rhône-Alpes Futur**, comme support juridique et financier. Cette Fondation reconnue d'utilité publique depuis 1988, créée par un groupe d'industriels, de scientifiques et de financiers, a pour vocation de développer des interactions entre la recherche publique et le secteur industriel, de détecter des projets et savoir-faire innovants en vue d'un transfert technologique, de valider et aider à la mise en œuvre de projets, au service du développement socioéconomique régional. La Fondation, autonome et de gestion privée, peut recevoir des subventions publiques. Le mandat donné par la génopole à la Fondation concerne le développement industriel et la production sur les plateformes, à l'exclusion des travaux de recherche, la valorisation (en s'appuyant sur le réseau de structures de valorisation existantes et en montant des actions complémentaires, transversales et originales) et la communication sur ses travaux, le développement d'un « produit cohérent » Génopole avec une valeur ajoutée, la participation à une structuration de la filière biotechnologique, l'aide à la recherche de financements pour les projets auprès des collectivités publiques ou de structures privées. Il fait l'objet d'un Programme R-A Génopole au sein de la Fondation, dont la première mission est la mise en place de services opérationnels au sein d'une plateforme de coordination, outil logistique qui assure, par le biais de contrats de collaboration (ex. Convention CEA avril 2003), la gestion et le développement des plateformes de R-A Génopole, l'accueil de salariés par la Fondation, la mise à disposition des équipements, une gestion des contrats passés par les Etablissements, la propriété intellectuelle laissée à l'Etablissement, la communication mentionnant RA Génopole et la Fondation[112].

[112] Cf. Conférence « Rhône-Alpes Génopole, De nouvelles dynamiques pour les acteurs locaux : outils et développements actuels », 11 sept. 2003, organisée par la Métro et la Ville de Grenoble.

Dans une deuxième phase de montée en puissance, les plateformes ont été intégrées dans un continuum, dans un **Grand Instrument Régional en Génomique**, comprenant les plateformes d'exploration fonctionnelle des gènes (ANIMAGE, ANIMET, ANIPATH, ANIGENE,..), de protéomique à Grenoble, de bioinformatique - les différents sites étant regroupés dans PRABI (Pôle R-A de Bioinformatique), et de Développement économique. Plusieurs plateformes participent à des Réseaux Européens d'Excellence. Cette plateforme globale est ouverte aux partenaires industriels (qui représentent 20% des usagers), pour le développement de nouvelles approches technologiques, l'apport de services de haute technologie, la conduite de programmes de recherche en partenariats. Elle est donc à la fois un socle de ressources cognitives et technologiques pour des programmes de recherche de grande ampleur, et un instrument de développement économique. Nous n'avons pas de données sur le mode de coexistence ou de conciliation de ces deux finalités.

**Modèle de développement économique**

**Business Advisory Board** : Un Conseil de valorisation regroupe les responsables de valorisation des Etablissements pour harmoniser les procédures de valorisation, les activités contractuelles, les prises de brevets, la création d'entreprises. Il est le portail d'accès aux plateformes et un interlocuteur unique pour les industriels. Il est assisté par un collège d'industriels et de financiers.

**Cycle de production** : La Fondation recrute des personnels (CDI) qu'elle affecte aux plateformes. Les plateformes génèrent des revenus par la production de services ou la participation à des programmes de recherche pour le compte de tiers. La facturation est faite par les Etablissements de la génopole ou leur filiale de valorisation. La part salariale impliquée dans cette production retourne à la Fondation, augmentée d'une Contribution à la Structure de la Génopole. Les prestations sont facturées par les Etablissements au prix du marché pour éviter toute concurrence déloyale. Les personnels peuvent également être impliqués dans des tâches de développement, par exemple la mise en place de protocoles expérimentaux. Cette activité génère des coûts compensés par la subvention reçue du FNS, puis du RNG. La subvention, déduction faite des charges de développement (fond de modernisation) sert à subventionner un « ticket modérateur » de 40% pour le coût des prestations réalisées par la génopole pour les laboratoires académiques.

Ce « modèle de développement économique », concept centralisé groupant autour des plateformes des compétences commerciales, de marketing et industrielles, renforcées par la présence *« clustérisée »* d'entreprises biotechs, a été cité comme « référence » par le RNG.

Il a été complété en 2005 par une **Centrale d'achats Biotechs**, qui met en contact les adhérents et des fournisseurs référencés, pour optimiser la filière de biotechnologies en Rhône-Alpes.

*Source : d'après D.Christiaen, Directeur du Développement économique, Rhône-Alpes Génopole*

En 2004, R-A Génopole s'est insérée dans le **Rhône-Alpes Biocluster**, le plus dense en Europe, qui représente 20% du potentiel français et 5% du potentiel européen en biotechnologies, pharmacie, bioservices et technologies biomédicales. Près de 650 laboratoires (un quart en biologie et biomédecine) sont à proximité de grandes entreprises (Sanofi Pasteur, BioMérieux, Merial, Merck Santé, Charles River Laboratories, Aguettant, Pierre Fabre, Schering-Plough, Avax Technologies Genopoïetic..) et de PME *start ups* (dont les plus matures, Sangstat, Flamel Technologies, Genome Express, GenOway, Idealp'Pharma, OPi§Isotec, Protein'eXpert, mais aussi Nucleis, Transat, Libragen, Chrysalon, Indicia Biotechnology, IDmyk, Synapcell, Elicytil, antaGene, créées avec la génopole).

La recherche clinique et industrielle du Biocluster est axée sur l'infectiologie et les neurosciences.

Une Banque de données de ressources en SDV et santé dans la région Rhône-Alpes permet le croisement des compétences de scientifiques et d'industriels.

Des réseaux de biotechnologies supports sont constitués par l'ARTEB, Lyon BioAdvisor (réseau de ressources entrepreneuriales), l'ADEBAG, le Centre de Technologies Médicales de Saint-Etienne.

Le Biocluster comprend quatre projets de technologies transversales :

. Rhône-Alpes Génopole

. Cancéropôle Lyon Auvergne Rhône-Alpes (CLARA), réseau de recherche et transfert de connaissances vers les pratiques médicales, création d'une société de diagnostic et thérapeutique.

. NanoBio Project, Centre d'Innovation (CEA-LETI, Apibio, Silicon Biosystems, Protein'eXpert) qui est intégré dans le premier Réseau d'Excellence Européen en nanobiotechnologies, Nano2Life, coordonné par le CEA, en relation avec Minatec.

. Partenariat en Biologie Structurale (PBS, Centre d'excellence, qui comprend l'ESRF, l'EMBL, l'ILL, et l'IBS à Grenoble).

***Un mode de développement à la fois scientifique et économique en réseaux cumulant des valeurs ajoutées, et fondé sur une tradition historique d'échanges entre la recherche et l'industrie.***

L'aperçu exposé donne à voir que la trajectoire de Rhône-Alpes Génopole s'est développée sur une ***stratégie*** d'agglomération et de mise en synergie de ressources diverses à l'échelon régional (scientifiques, technologiques, médicales, industrielles, gestionnaires, communicationnelles), et d'appui sur des réseaux locaux préexistants (institutions intermédiaires et associations mettant en relation recherche et industrie/structures de santé), pour former un outil de mutualisation structurant la valorisation régionale ; le pôle de compétences technologiques accumulant des valeurs ajoutées d'innovation (issue de la recherche), d'entrepreneuriat (transfert technologique), et économique (masse critique industrielle, approche marché, emploi) sert à la fois le développement de grands projets thématiques scientifiques, d'emblée régionaux et à vocation européenne (PCRD), et des transferts technologiques vers les grandes entreprises et la création de *start ups*.

***La génopole est donc clairement un vecteur de développement économique***. Proche du modèle « idéal-typique » donné à l'origine aux génopoles, elle fabrique du tissu industriel local et de la modernité croissante. En montant en puissance dans une logique de boucles vertueuses, la génopole s'insère à son tour dans des réseaux horizontaux plus larges dont elle devient un nœud (biocluster régional, réseaux européens). En avril 2005, une Charte de coopération économique sur les SDV a été signée sur l'Europe du Sud, pour former un EuroBioCluster de Barcelone à Heidelberg en passant par Lyon et Grenoble, sur des projets de défrichage scentifique. La région a une culture longue de relations entre la recherche et l'industrie (le secteur médical et la chimie sur Lyon, la microélectronique et la filière numérique sur Grenoble ; le message de Louis Néel et la culture CEA ont diffusé), la Fondation Rhône-Alpes Futur en est le fruit. Le Grand Lyon et la Métro grenobloise ont confié à la Fondation Rhône-Alpes Futur le soin de fédérer les projets dans le domaine de la santé,

sur le site de La Buire. En novembre 2005, la Fondation devient Fondation de Recherche labellisée par le MR « Génomique et Santé » ; avec le fonds dédié, sa dotation à la recherche est de 5M€ pour 2006. La Région s'est également impliquée dans la valorisation de Rhône-Alpes Génopole par le Contrat de Plan sur des axes « Biotechnologies » et « Structuration de l'offre de recherche pour le développement économique », et verse des subventions aux incubateurs.

Le biocluster régional sert de fondation au projet de pôle de compétitivité « LYONBIOPOLE », axé sur la virologie, labellisé de niveau mondial en 2005, tandis que Minatec sur Grenoble donne naissance à « MINALOGIC », pôle de compétitivité mondial sur les nanotechnologies.

**LYONBIOPOLE**

Ce pôle de compétitivité de niveau mondial fédère 2500 chercheurs sur les maladies infectieuses (moitié publics, moitié privés), et à Grenoble l'expertise complémentaire de 300 chercheurs spécialisés en nanobiotechnologies sur les 4000 chercheurs en micro et nanotechnologies.

Il s'appuie sur trois groupes industriels leaders mondiaux, Merial, BioMérieux, et Sanofi Aventis. Depuis 1990, 50 *start ups* et PME en SDV ont été créées, et depuis 2002, 15 entreprises sont venues s'installer. Les entreprises se regroupent sur deux bioparcs à Lyon, Biopole Lyon Gerland et Bioparc Lyon ; et deux à Grenoble, Polytec proche du CEA, et Biopolis près du CHU. Un Bureau de l'Agence Française pour la Sécurité Sanitaire des Produits de Santé est implanté à Lyon.

*Domaine du Biopole* : à Grenoble, les micro et nanotechnologies et la biologie structurale (Genome Express, BioMérieux, Protéîn'eXpert, Becton Dickinson, le CEA) ; à Lyon, la biologie (Charles River Services, MDS Pharma, Sanofi Pharma, BioMérieux, Floréane, Fresenius Merial, Genzyme Polyclonals, Sanofi Pasteur, Boiron, Flamel Technologies, Mérial, Merck Santé, Depuy J.§J., Hospal Industrie, OPi).

Le Biopole développe des approches hautement innovantes sur des technologies de prévention (diagnostics in vitro, vaccins, anticorps monoclonaux) et des thérapies nouvelles plus rapides et plus sûres, dans le champ de la santé humaine, sur les maladies virales. Les nouveaux marchés de santé humaine visés sont le cancer, les maladies cardiovasculaires, les maladies auto-immunes.

Deux *programmes* majeurs de R/D biomédicale sont développés au travers de deux blocs technologiques interdisciplinaires : les diagnostics moléculaires et cellulaires
les vaccins et biomédicaments
qui donnent lieu à 20 projets de R/D, avec un budget de 370 M€ d'investissements.

La chaîne de développement est complète. Un Centre de Maladies Infectieuses est en projet.

Une coopération étroite est établie avec des bioclusters internationaux, en Pennsylvanie et en Californie. Une Charte de coopération a été signée pour former un EuroBioCluster sur l'Europe du Sud (cf.supra).

La *gouvernance* représente les trois groupes d'acteurs : les groupes industriels et les *start ups* PME ; les Centres de recherche, les universités et les hopitaux ; les autorités locales de soutien (CU Grand Lyon, Région Rhône-Alpes, CG Isère, Métro Grenoble, Ville de Grenoble).

Le Biopole est présidé par Ch. Mérieux, PDG de BioMérieux, qui a dirigé le projet.

La région Rhône-Alpes apparaît bien placée pour investir le nouveau champ de recherche que seront les « NBIC », convergence de quatre technologies majeures, les nanotechnologies, les biotechnologies, les technologies de l'information et les sciences cognitives, pour l'étude de la complexité des systèmes du monde minéral et du monde biologique, *«ou la rencontre des deux» (J.Therme, Directeur du CEA de Grenoble). « Il y a des capacités intéressantes en Rhône-Alpes si les acteurs jouent tous ensemble. Ce n'est pas que du discours politique » (entretien DRRT Rhône-Alpes).*

### *3.3.3.2. Montpellier Languedoc Roussillon Génopole : un « grand instrument régional en biologie », lieu de coordination ex post des équipes scientifiques en biologie, une « structuration scientifique choisie »*

Montpellier L-R Génopole a été créée en 2000 avec une structure de GIS rassemblant onze institutions de recherche et d'enseignement supérieur (40 laboratoires dépendant du CNRS, CIRAD, IRD, INRA, INSERM, CEA, et Universités). La génopole est caractérisée par cette pluralité d'Etablissements, exerçant leurs activités scientifiques dans des champs d'application différents (biomédical, végétal, environnement), et dont une partie est orientée vers les Pays du Sud. Elle est implantée sur deux sites, Montpellier (domaine biomédical) et Perpignan (biologie végétale).

La génopole a été axée d'emblée sur l'excellence scientifique, la mission de valorisation n'ayant jamais été internalisée[113] malgré la création d'une commission ad hoc. L'implantation proche du cluster BiotechNîmes (création d'une vingtaine d'entreprises, dont Synt:em en 1995, Protéus, Phylogene, Cezanne, Cis-Bio, et organisation par Nîmes du 5ème Carrefour Français des Biotechnologies en 2001), qui s'appuie sur un CEEI[114], et l'existence d'une structure de transfert « Pôle Santé », association créée en 1998 dans le cadre du CPER Languedoc-Roussillon sur les technologies de la santé (DRRT, Universités, Région) ne sont que des éléments d'explication. Selon l'Avis du CNER (début 2003), la génopole représente *« un environnement scientifique de niveau européen, voire mondial »*. Son Directeur, Joël Bockaert, a récemment été nommé à l'Académie des Sciences. Le Directeur pour le site de Perpignan, M.Delseny, a participé de façon majeure au décryptage du génome du riz par un consortium international, et est l'un des plus brillants chercheurs internationaux en biologie végétale du CNRS. D'autres acteurs scientifiques locaux ont joué un rôle dans la structuration du domaine de la génomique (J.Demaille, ancien Président du Conseil scientifique du GREG) ou son expansion vers le monde économique (B.Pau, « acteur-passeur », ex Directeur du Département SDV du CNRS, fondateur de *start ups*, et PDG de l'Institut d'Innovations Thérapeutiques I2T-SA, société de transfert créée en janvier 2005 avec le soutien du CNRS).

Les trois champs d'excellence scientifique, *« dont le substrat commun est la génomique »*[115] sont : . la biologie humaine, médecine-santé

. la biologie intégrative et l'agronomie

. la biodiversité et les écosystèmes

Tous trois débouchent sur des applications de terrain, en particulier dans les pays en développement. Mais l'ensemble manquait de lisibilité internationale et souffrait d'un cloisonnement des équipes de différents organismes. La génopole se veut une réponse à ce défaut de coordination.

---

[113] Nous renvoyons au Rapport de recherche sur Montpellier L-R Génopole de C.Poncet et JP.Mignot, qui développe également des points de vue plus généraux et très approfondis sur la mission de valorisation économique confiée aux génopoles.
[114] Centre Européen de l'Entreprise et de l'Innovation
[115] Cf. Bilan pluriannuel de Montpellier L-R Génopole pour le RNG et les organismes de tutelle, oct.2005

La génopole est donc un ***élément structurant***, ***dans le cadre des organismes de recherche présents***, agissant de manière coordonnée. Elle cherche à disposer d'un spectre large de technologies utilisées en génomique, sur ses différentes plateformes généralistes, et à faire coopérer les chercheurs pour l'évolution des technologies, mais aussi des programmes. Il s'agit de développer des programmes-phares, choisis collégialement au sein des communautés scientifiques, qui assurent la construction d'une excellence technologique des plateformes, mais *« petit à petit, on nous a demandé d'avoir des programmes de plus en plus restreints, voire un seul programme » (Directeur de L-R Génopole)*[116]. Le Programme des génopoles a permis au départ (les deux premières années) aux laboratoires de s'équiper en moyens lourds pour rattraper leur retard en matière de génomique à grande échelle, *« monter le niveau des techniques utilisées sur les plateformes à un niveau scientifique adéquat, le niveau international car c'est le seul valable ». « Le grand mérite de ce programme était d'injecter suffisamment d'argent au départ, même s'il y a actuellement une désaccélération que je qualifierai de coupable »* Mais la mise en avant de la création d'entreprises comme base de l'évaluation des génopoles (P.Tambourin, coordonnateur du Réseau jusqu'à mi-2002), a fixé des objectifs considérés en décalage avec les moyens, imposant aux génopoles une dualité *«schizophrénique ». « On nous a créés en nous disant de nous débrouiller, c'est un peu adaptatif et darwinien….il y a une grande improvisation dans la direction de ces génopoles… Notre grande angoisse, c'est d'aller à Paris tous les mois car on ne sait jamais avec quoi on va revenir, car l'imagination de quelques uns qui nous gouvernent est sans limites» (idid, mai 2003.).*

La génopole est le principal interlocuteur des autorités régionales dans le domaine de la biologie, et assure les interfaces avec la communauté scientifique, le relais vers celle-ci des initiatives politiques (pôles de compétitivité par exemple). Inversement, elle est le lieu de coordination des demandes d'investissements publics, et est destinée à constituer un *« grand instrument régional en biologie »*. Les plateformes sont ouvertes à toutes les équipes des organismes partenaires, que celles-ci émargent ou non à la génopole, mais elles ont quelques difficultés à fixer des prix pour les académiques, beaucoup plus élevés que ceux des produits commercialisés (puces à ADN). L'action de la génopole a suscité dans l'ensemble un resserrement entre équipes des différents organismes, un rassemblement, une concentration d'UMR, un dialogue et des relations plus soutenues entre biologistes de la santé et biologistes végétaux, des interactions entre les organismes de recherche, donc une recherche académique plus dynamique et plus performante, les mentalités académiques progressant également vers une ouverture à l'industrie. Des collaborations régionales et interrégionales nouvelles se sont nouées. Son animation de la communauté scientifique en biologie, l'optimisation de la répartition des ressources disponibles, la coordination des investissements et l'orientation des technologies, constituent une mise en cohérence au niveau régional, qui est la plus-value de la génopole. Elle a donc effectué une ***« structuration scientifique choisie »***.

---

[116] J.Bockaert, Directeur de Montpellier L-R Génopole, aux Rencontres des 22-23 mai 2003 IUT Toulouse III et Université de Montpellier I *« L'industrialisation des connaissances scientifiques dans les sciences du vivant »,* Toulouse, (Actes).

Mais cette coordination opère dans un environnement socioéconomique marqué par un retard industriel local et régional. Il existe un jeune tissu industriel en biotechnologies (plus d'une vingtaine d'entreprises sur Montpellier et Nîmes). La génopole se veut aussi un élément fondamental du tryptique « Enseignement-Recherche-Entreprises » en région, mais ses porteurs de projet d'entreprise rencontraient des difficultés à se lier aux services de valorisation des EPST *« Les organismes de recherche n'ont jamais pu faire de valorisation, et n'en feront jamais car ils en sont incapables, il faut donc créer quelque chose en dehors, qui permettra d'accueillir différents programmes de valorisation et des start ups » (ibid.)*. Début 2003, elle confie donc au Pôle Santé une mission d'interface avec les entreprises de biotechnologies, de « facilitateur » des échanges entre les industriels et les structures de valorisation des organismes. Cette mission, selon les responsables de la génopole, a opéré un décloisonnement entre les acteurs institutionnels chargés des relations de la recherche avec les entreprises.

La génopole crée un *« terreau sur lequel les initiatives privées peuvent prendre racine »*. La Région et les Agglomérations se sont fortement mobilisées en matière de création d'entreprises. La génopole, bien qu'ayant quelques problèmes relationnels avec les collectivités territoriales à différents niveaux (surtout l'échelon départemental)[117] participe activement aux initiatives de ces collectivités et des structures publiques visant au développement économique, notamment en soutenant les *start ups*. Son ***projet stratégique*** est de développer des ensembles de recherche et de transfert de technologies en génomique à visibilité européenne, qui susciteront l'émergence de projets d'entreprises. Elle a adhéré à Transfert Languedoc-Roussillon, Agence régionale qui fédère les initiatives recherche/entreprises, sous forme de pôles thématiques. Les plateformes envoient des représentants aux conseils scientifiques de cette association. Elles sont ouvertes aux équipes du secteur privé, l'accès aux prestations implique de supporter une partie des coûts des sites d'accueil, en particulier les frais de personnel afférents (mise à disposition d'une compétence technologique de haut niveau et formation des étudiants sur ces outils). Côté IST-CST, la génopole bénéficie de la présence à Nîmes de l'Ecole de l'ADN, « espace de débat et d'éducation populaire », proposant à différents publics des ateliers scientifiques, et une communication sur des enjeux stratégiques ; créée fin 1998 avec le soutien des collectivités locales et régionale L-R, cette association rencontre un grand succès et cherche à étendre son concept dans des génopoles intéressées (cf. Ecole de l'ADN à Marseille).

L'essor progressif de la coordination inter-organismes a eu un impact de restructuration de grands centres de recherche depuis cinq ans. De nombreux projets européens et internationaux en biologie ou biomédecine reposent sur la participation déterminante des plateformes de la génopole. La plateforme Transcriptome, qui n'est pas reconnue plateforme régionale par le Ministère, est *« assez performante »,* la plateforme protéome (labellisée) est dédoublée sur deux sites, l'un à l'ENSAM-INRA pour le végétal, l'autre au CNRS pour la santé, et développe plusieurs spécialités dont la chimie protéomique, pour laquelle des chimistes reconvertis font tourner la plateforme. Le financement hors

[117] Réunion technique « Gestion des génopoles »

RNG sur 2003-2005 de la génopole (env.12 M€), et le fait que dès l'origine 80% de ses fonds ne provenaient pas des autorités publiques (Etat et collectivités territoriales)[118], montrent que la génopole L-R, contrairement à d'autres situations, a pu s'appuyer sur les institutions d'enseignement et de recherche, et mobiliser des soutiens diversifiés. Elle a prolongé des partenariats existants avec l'industrie –Sanofi Aventis-, et en a noué d'autres avec des entreprises de biotechnologies – Idenix, Cis-Bio International, Neureva, Genepep, SkuldTech, NMRtec, Auris…Elle mène un travail collaboratif avec Cezanne et Cis-Bio, *start ups* locales. En bioinformatique, elle a une banque de donnés internationalement reconnue (IMGT) et a remporté des succès sur des logiciels ; PHYML a été distingué par le Science Citation Index, pour un article paru fin 2003.

Le projet de pôle de compétitivité « Biologie Santé Médicament » déposé en mars 2005 par l'Association Holobiosud n'a pas été retenu. Sous l'impulsion du Ministre délégué à l'Aménagement du Territoire, un rapprochement s'est alors opéré avec PACA, région avec laquelle des échanges existaient déjà depuis plusieurs années sans être structurés, et un projet commun de pôle, ORPHEME, ciblé sur les pathologies émergentes et les maladies orphelines, a vu le jour et est en cours d'évaluation au CIACT depuis octobre 2005. *« Les deux génopoles ont fortement contribué à faire accepter aux institutions de dépasser le cadre strictement régional, et aux choix des thématiques, dans le contexte de la diversité des laboratoires de recherche »*. Ce projet a permis de fédérer les potentiels des deux régions, *« malgré une frilosité des centres de recherche »*, et de dépasser les frontières administratives.[119] L-R dépose un nombre croissant de brevets depuis 2000 (80 en 2003). Le couple LR-PACA totalise 12% des publications françaises en SDV, ce qui le place au 2ème rang après l'Ile de France. La jonction des deux régions obtient une taille critique qui hisse le pôle ORPHEME à la 3ème place française.

La *structuration choisie* signifie que Montpellier Languedoc-Roussillon Génopole *« entend développer son activité en adaptant les objectifs du RNG aux caractéristiques locales »*[120]. Ce positionnement soutenant la diversité et la spécificité des génopoles, l'originalité de leur mode de gestion et l'hétérogénéité de leurs résultats, est celui adopté dans la représentation de L-R Génopole dans les réunions techniques du Réseau et au Comité des génopoles. Il relève d'une conception propre du Réseau, qui devrait être clairement pour cette génopole un vecteur *bottom up* et non une courroie de transmission d'un dirigisme normatif *top down* visant à une standardisation. Les réunions transversales nationales sur les thématiques scientifiques du Réseau, les réunions IST-CST et celles de Bioéthique, qui subsistent, sont considérées comme un partage d'expériences de diverses régions à organisation très distincte, enrichissant. Quant au RNG, *« il doit être une structure légère, pérenne, indépendante des organismes mais les réunissant…Il doit permettre de minimiser les temps de gestion, par un support électronique… La légèreté est assurée par la reconnaissance de l'hétérogénéité des structures de chacune des génopoles ». « Il conviendrait d'obtenir des Directions des Organismes, au CNRG, de*

[118] En 2003, le financement demandé par la génopole au RNG tourne autour de 20% pour les plateformes et les programmes.
[119] Rapport d'activité pluriannuel de Montpellier Languedoc-Roussillon Génopole, op.cit.
[120] id. op.cit.

*relayer à l'intérieur de leurs structures des instructions pour favoriser et reconnaître l'action collective des génopoles autour des investissements technologiques »*[121]. Une évaluation *a posteriori* marquerait une délégation de confiance aux génopoles du Réseau, qui devrait se faire pour une période assez longue, à tous niveaux (CNRG, RNG, et dans chaque Génopole).

On pourrait percevoir dans ces propositions une note de provocation, significative de l'indépendance revendiquée du monde académique vis-à-vis des institutions centrales, que ce soit les autorités ministérielles ou leurs opérateurs de recherche, en ces temps troublés où l'autonomie de la recherche est contestée/contestable mais défendue. La trajectoire de Montpellier L-R Génopole peut être lue comme une continuité dans l'action de structuration régionale de la recherche publique en biologie, visant à l'excellence scientifique, mais aussi technologique à partir du renforcement et de l'ouverture des équipements à haut débit obtenus de l'Etat. Un développement régional sur deux sites à partir de ces investissements permet d'acquérir une visibilité européenne autre qu'académique, et de présenter une base de transfert pour des projets du domaine industriel et des biotechnologies.

Tout en préservant l'identité de recherche académique des équipes, la génopole remplit en toute indépendance les missions qui lui ont été assignées, en déléguant la gestion de l'action de valorisation à des structures de coordination ad hoc.

[121] id.

### 3.4. Le niveau local : un découplage entre les activités de Marseille Nice Génopole et les initiatives de développement économique lié à la recherche appuyées par différents acteurs territoriaux

#### *3.4.1. La trajectoire de Marseille Nice Génopole*

##### *3.4.1.1. Le repositionnement des pouvoirs publics centraux comme « principal » et la réduction des moyens financiers attisent les jeux de compétition au sein de MNG pour satisfaire aux réquisits, mais ne remet pas en cause les acquis de la concentration et de la transversalité locales.*

*- Un retour des clivages entre responsables d'opération par une divergence de point de vue sur le périmètre du domaine de compétence du Comité Exécutif de la Génopole*

Le recensement des plateformes par RIO en 2002 et la volonté déclarée du Ministère de réduire leur nombre et de ne sélectionner que celles que leurs responsables feront remonter comme étant de dimension nationale (2 ou 3 en PACA, selon la directrice de l'IBDM, Chargée de mission par le Ministère) suscitent de très vives discussions sur les choix. La demande de description des plateformes n'est pas parvenue au Comité Exécutif mais a transité par le DRRT (procédure administrative *top down*), et seules les plateformes informées ont fait remonter leur questionnaire au Ministère, indépendamment des critères retenus par le Comité Exécutif pour présenter, dans son Rapport scientifique pour EMBO en oct. 2002, ses opérations scientifiques et l'état d'avancement des plateformes qui leur sont rattachées. Au-delà du résultat, la procédure est considérée comme *« biaisée »,* mais certains chargés d'opérations contestent un rôle du Comité Exécutif dans les candidatures de plateformes à la labellisation RIO, celles-ci devant relever à leurs yeux de l'appréciation des responsables sur leur capacité à remplir le cahier des charges pour RIO (i.e. les EPST et le Ministère).

L'évaluation par l'EMBO et ses conséquences sur la gouvernance du Réseau, le passage demandé par le Directeur du RNG à des programmes-phare qu'il énonce (Biologie structurale, transcriptome, exploration fonctionnelle souris, microbiologie-séquençage), provoque des dissensions dans le soutien ou non à une politique génomique qui serait faite par la Direction du RNG. La génopole commence à avoir un effet d'attraction sur des équipes non associées, qui demandent à se rapprocher et à être financées sur leurs opérations. Il est proposé que ces équipes, si elles ont des projets intégrés et fédérateurs, puissent les présenter devant le CE qui prendrait alors une décision collective. Mais la politique du CNRG est encore floue, la poursuite du Réseau ne semble pas assurée, et nécessiterait, selon certains, de très bons projets scientifiques pour être défendue face au Ministère.

L'effet indirect est la tentation pour les génopoles de présenter un accroissement de leurs publications génomiques, que l'on ne peut pas forcément attribuer à l'action des plateformes de la génopole. *« Les critères d'évaluation des plateformes ne peuvent pas être l'excellence des laboratoires utilisateurs (publications), mais des critères techniques » « Certaines plateformes ne sont pas reconnues par le Comité Scientifique du RNG, alors qu'elles le sont dans des programmes internationaux » (Comité exécutif MG).* MNG ne parvient pas à avoir une vision globale des aspects stratégiques, d'autant qu'une suspension des financements des IFR, qui ne pourront alors plus coordonner les plateformes, est annoncée pour 2004.

L'instabilité des critères d'évaluation a donc créé des tensions dans les génopoles, au sein de MNG entre différents responsables d'opération pour faire remonter les demandes de financement, selon qu'ils s'appuient sur leur dotation financière initiale par le Ministère ou sur leur bonne appréciation dans l'évaluation d'EMBO (qui semble avoir « réhabilité » par exemple la protéomique, le séquençage microbiologique). L'ensemble national des plateformes bioinformatiques n'a pas été bien jugé par l'EMBO, celle de MNG prêtant alors à discussion par son orientation « Recherche » et non « pôle de services communs » : le Directeur de l'IGS (Information Génomique et Structurale) défend la conception locale adoptée de recherche pluridisciplinaire de l'opération Animation Bioinformatique, et considère que *« la bioinformatique n'a pas de sens indépendamment de projets précis, c'est une technique, de même que le transcriptome ou le protéome, un découpage artificiel qu'il faut réintégrer dans des projets concrets (CE MNG) »*. Les « bioinformaticiens de service » sont embauchés directement par les laboratoires, sur CDD. La mission « Enseignement » est forte, la salle bioinformatique a été financée en majeure partie par les collectivités locales.

- *Plateformes ou programmes ?*

Certains responsables d'opération vont jusqu'à prédire la disparition des génopoles en région, faute de pérennisation financière, et le transfert du Transcriptome aux cancéropoles, dont le premier Appel à propositions « Emergence des cancéropoles » est publié en avril 2003. *« Il faut considérer que les plateformes dans les génopoles de région sont des échecs, il n'y a pas de financement récurrent pour les maintenir ou les développer ; il faut présenter des thématiques pour avoir des financements pour les génopoles, viser les Programmes Intégrés Européens, il faut changer de stratégie. (CE MNG, fév. 2003) ».* Inversement, le responsable de la plateforme Transcriptome de Nice pense que, face à une politique ministérielle de Centres Nationaux de Ressources, « *l'avenir des plateformes, c'est le Réseau, pour le niveau européen, mais aussi en France » (CE MNG).*

Les acteurs scientifiques de la génopole, dans la marge de manoeuvre que leur laissent dans les relations verticales les *« pulsions aléatoires »* (selon la formule d'un directeur de génopole) du niveau national, peuvent se saisir différemment du dispositif, pour reconstituer leur autonomie et développer une stratégie d'évitement contre un encadrement scientifique national, mais :

- soit MNG joue la proximité, la cohésion locale, le « resserrement » qui a donné d'intéressants résultats de transversalités interdisciplinaires et de collaborations nouvelles (cf. infra), et continue à demander un financement pour toutes les opérations par les différents financeurs (Ministère, collectivités territoriales), mais les demandes au RNG risquent de ne pas être opérationnelles, les éléments pour parvenir à être un « pôle d'excellence » en SDV ne seront peut-être pas réunis, même sur l'innovation biomédicale,

- soit MNG passe à une étape d'accumulation, annexe des opérations, développe un effort d'interactions et de synergie entre génopoles, dans une volonté d' « intégration » du Programme Génopoles, selon les recommandations de l'EMBO,

- soit elle sélectionne des programmes scientifiques « phares » qui peuvent mener à l'excellence par un « redéploiement » dans des réseaux nationaux, internationaux, ou européens pour construire l'Espace Européen de Recherche. C'est le choix qui est fait par le Directeur de MNG : *« Il faut évoluer. Au début, on a réparti les financements sur les gros instituts « qui tirent la machine », maintenant les opérations qui émergent le plus brillamment doivent être soutenues ».*

Dans sa présentation au Comité Scientifique du CNRG, qui auditionne toutes les génopoles, fin 2003, MNG ne présente plus les actions de formation et de valorisation *(« ce n'est plus ce qui est demandé »)*, et sélectionne les programmes qui ont produit des publications communes, coproduites sur un champ par des équipes qui se sont rapprochées (une vingtaine de publications sont citées). L'évolution de MNG est marquée par une ***« structuration régionale »*,** en unissant Nice à Marseille, et en rapprochant les acteurs biomédicaux et les biologistes sur des programmes communs ; et par une *« spécificité nationale ».*

- *La gestion partagée des ressources, l'interdisciplinarité, le rapprochement des acteurs de la génomique, induisent des projets de recherche communs, des collaborations extérieures par une meilleure visibilité nationale et internationale, et un effet d'entraînement sur des projets de biotechnologies*

. *L'opération d'animation bioinformatique* est axée sur des séminaires pluridisciplinaires (MAGMA, Mathématiques Appliquées à la Génomique et Club Génomique fonctionnelle), qui fondent une interface entre les bioinformaticiens, les mathématiciens, les physiciens, les informaticiens. Le séminaire MAGMA reçoit des scientifiques d'audience internationale, ce lieu de rencontre entre différents groupes marseillais favorise le développement de collaborations pluridisciplinaires. Celles-ci ont abouti à des travaux de recherche sur l'analyse des séquences, sur le système de représentation des connaissances, sur les réseaux régulateurs du développement, sur la classification, la phylogénie, l'évolution, et sur l'analyse du transcriptome. L'interaction bioinformatique/transcriptome opère sur le site Nice-Sophia et avec l'équipe TAGC à Luminy, et aide à une réorientation de l'opération Transcriptome.

La plateforme propose un ensemble d'outils bioinformatiques axés sur la génomique fonctionnelle et structurale, produits de la recherche de l'IGS. Elle est très liée aux actions de microbiologie (publication commune sur Mimivirus), de protéomique et de génomique structurale.

. *L'opération Transcriptome* a bénéficié d'un financement de 2,3 M€ sur la période de montage des plateformes, essentiellement utilisé jusqu'en 2003 pour l'équipement de l'Hôtel Express. Mais en 2003 l'Hôtel Express, labellisé en 2002 centre d'analyse CITA (un quart de son activité) avec 7 autres plateformes transcriptome, dans le cadre d'un contrat avec la Ligue Nationale Française contre le Cancer, a échoué dans le test CIT-Réseau National des Génopoles qui visait à valider des caractéristiques techniques des oligonucléotides longs, dans le but de définir un cahier des charges pour une future ressource pangénomique nationale (homme et souris)[122] ; la technologie traditionnellement utilisée par l'Hôtel Express (microarrays avec détection radioactive sur supports nylon), avec l'ajout d'un TAG universel, n'a pas donné de résultats satisfaisants ; en conséquence, l'Hôtel Express a été éliminé comme futur centre de production de lames pangénomiques, alors que la plateforme transcriptome de Nice-Sophia devenait centre de ressource nationale (avec Evry et Strasbourg). La direction de MNG a alors décidé qu'il n'y aurait plus de financement ministériel pour l'Hotel Express, mais pour le transcriptome Nice-Sophia. La technologie à détection fluorescente devait être installée à l'Hôtel Express courant 2003, pour y donner accès à des utilisateurs traitant jusqu'alors leurs données sur des lames commerciales, et le dépôt sur lames de verre dans un second temps ; mais fin 2004, cette technologie n'est toujours pas disponible. La plateforme Hôtel Express pose alors des problèmes de financement et de gestion, et le coordonnateur de l'Opération Transcriptome souhaiterait en dissocier la gestion des chercheurs académiques. En réunissant Nice et Marseille, l'Opération Transcriptome a néanmoins suscité de nouvelles coopérations de recherche, entre Nice-Sophia et diverses équipes du CIML et le LGPD, et avec la bioinformatique.

. *L'exploration fonctionnelle du génome* dans les domaines de l'immunologie, la biologie du développement, et la cancérologie (approches ciblées sur les technologies de ciblage génique chez la souris) a reçu un financement de 1,3 M€ sur 2000-2003. La plateforme entre en service au printemps 2004, avec pour projet une augmentation considérable du nombre de lignées de souris transgéniques créées et analysées par an sur Luminy. Les analyses sont menées par des expertises locales (immunologie, biologie du développement, cancérologie) ou nationales (réseau génopole d'exploration fonctionnelle de la souris), ou internationales ; l'objectif de mettre ces modèles physiopathes à disposition de la communauté scientifique et médicale, et ultérieurement des industriels pharmaceutiques, sera atteint en janvier 2006, par l'intermédiaire du consortium ResoGen du RNG (cf. annexe 4). L'impact de la génopole apparaît clairement sur l'ouverture de cette opération.

. *L'exploration fonctionnelle du génome (modèles animaux non-mammaliens)* a été financée pour 800 K€ par la génopole. Elle se caractérise par une variété des modèles (drosophile, C.Elegans,

[122] cf. Annexe 6. CIT Carte d'Identité des Tumeurs. Le projet « Ressource nationale transcriptome » a entre autres objectifs celui de mettre en place une standardisation des méthodes expérimentales du transcriptome, s'inscrivant dans un contexte international, et de jeter les bases d'un standard européen en matière de transcriptome.

Ciona intestinalis, poulet) sur les fonctions des gènes, l'implication dans l'ontogenèse, la réponse immunitaire, l'oncogenèse. L'ouverture des plateaux techniques à l'ensemble de la communauté scientifique locale permet une meilleure compréhension de la fonction des gènes humains et des pathologies associées à leur dysfonctionnement. Le modèle drosophile est utilisé pour les études de cardiopathies. Pour C.Elegans, a été mis au point un Centre de Tri automatique Ultrarapide de Nématodes (C.TAURN).

. La plateforme *Variations du Génome* (GenoVarior, La Timone) a été financée pour 400 K€, elle est gérée par ProtisValor (Université de la Méditerranée). Elle fait des analyses sur des populations de grande taille et à débit élevé, par analyse des SNP, pour détecter des mutations connues et inconnues et faire du génotypage. Parallèlement a été créée une *start up*, *Synprosis,* impliquée dans le projet de pôle de compétitivité ORPHEME (cf. infra 3.4.2).

. La *Génomique du cancer* a bénéficié de la mise en place de l'Hôtel d'Expression Transcriptome à Luminy, et de la création d'Ipsogen, qui effectue ses activités de développement. Elle a été financée de 200 K€, et est intégrée à sa création au Cancéropôle PACA.

. Le *Séquençage en microbiologie* porte sur des génomes de bactéries ou de virus pathogènes. La plateforme travaille en coopération avec le CNS d'Evry qui effectue le séquençage, puis retour à Marseille pour l'annotation et l'interprétation ; et en collaboration complète avec l'Unité de bioinformatique IGS (JM Claverie, UMR CNRS/Aventis). Elle est ouverte aux projets extérieurs moyennant la couverture des frais de fonctionnement et est associée avec l'AP-HM pour la partie diagnostique. Douze brevets ont été déposés, dont 7 cédés ou licenciés à BioMérieux. Le financement pour les équipements de séquençage ADN a été de 550 K€, couvert par les collectivités territoriales. Les travaux débouchent sur des travaux post-génomiques réalisés dans le domaine du protéome et de l'expression des protéines. Parallèlement, une *start up*, *Inodiag,* a été créée avec M.Delaage (directeur scientifique d'Immunotech, puis Trophos), elle participe comme porteur de projet au pôle de compétitivité ORPHEME.

L'Unité des Rickettsies est Centre National de Référence des Rickettsies et Centre Collaborateur de l'OMS, pour laquelle elle joue un rôle de diagnostic et d'épidémiologie.

. La *Génomique structurale* a été financée par la génopole pour 1M€. Le laboratoire est intégré dans des Programmes nationaux et internationaux, sur la structure tridimensionnelle des protéines, et est très innovant.

. La *Protéomique* (IBSM IFR88 et Institut J.Roche IFR11) a été financée de 1M€ pour ses équipements en spectromètres de masse et Q-Tof.

Le Centre d'Analyse Protéomique de Marseille (CAPM) à l'UMIM, Hopital Nord, a pour projet de produire des protéines recombinantes s'il obtient des équipements (avec French Press) de fragmentation bactérienne. Le BIP CNRS (UPR 9036 de l'IBSM) regroupe 11 équipes et travaille sur la bioénergétique et l'ingéniérie des protéines. L'équipe de M.Bruschi diffuse et commercialise dans le monde des produits standards, non innovants, mais travaille en réseau, avec Nice notamment.

. *L'enseignement en bioinformatique* a obtenu un financement de 200 K€ des collectivités locales pour aménager et équiper une salle (qui a tardé à être installée) ; des modules de bioinformatique ont été intégrés dans la plupart des filières de la Faculté des sciences et à l'ESIL, ce qui incite à des collaborations interdisciplinaires. Le Centre de Ressources Bioinformatiques de Luminy constituera à terme une plateforme intégrant des outils bioinformatiques de base et des développements plus spécialisés qui serviront de supports aux projets de recherche, en particulier en génomique fonctionnelle ; il hébergera un portail commun à l'ensemble des activités bioinformatiques de la génopole (recherche et enseignement) pour une meilleure visibilité et accessibilité.

Ce panorama succinct témoigne que, en dépit de l'absence d'une structure institutionnelle qui rend l'entité Génopole plus difficilement visible face aux institutions politiques, et malgré, de même que dans les autres génopoles, l'handicap d'une direction non professionnalisée, les équipes ont su se saisir du dispositif Génopoles pour, dans un premier temps, acquérir une instrumentation de pointe qui leur faisait défaut pour développer des approches génomiques, mais dans un second temps dépasser leurs clivages pour faire émerger des projets communs, faire converger leurs pratiques autour des instruments et renouveler leurs orientations thématiques de recherche par des regroupements. Les plateformes génomiques et leur gouvernance ont joué un rôle structurant, dans un apprentissage collectif organisationnel, pour une communauté scientifique où la proximité nourrissait davantage les frictions entre appartenances organisationnelles qu'elle ne créait du lien. Les chercheurs ont ainsi su dépasser la conception d'un pôle « localisé » pour « désencastrer » la génopole, renforcer en synergie et diversifier des collaborations extérieures (cf. annexe 5) par rapport à celles qui relevaient des équipes de recherche ou des chercheurs individuels. Les financements ont été plus bénéfiques à la communauté scientifique que s'ils étaient passés par les IFR. La génopole a donc bien apporté une valeur ajoutée aux équipes et aux projets.

#### *3.4.1.2. Les acteurs scientifiques veulent « prendre en main » leur stratégie*

Une nouvelle direction de la génopole a été élue fin 2003, dont la dualité illustre l'effort de coordination entre les biologistes et les biomédicaux, que le doyen de la Faculté des Sciences soutient et dont il se félicite. Le même débat sur la dialectique plateformes/programmes reprend avec plus de vigueur, d'autant que ce sont à présent uniquement les plateformes qui sont financées par le Ministère en 2004, et que l'on peut s'attendre à une régionalisation thématique imposée par une sélection des plateformes, tandis que, avec la baisse tendancielle du coût des équipements, les laboratoires s'équipent *in situ* (en protéomique par exemple), et qu'il y a donc une « balkanisation » des plateformes qui font doublons, et dont les équipements seront rapidement obsolètes.

Deux positions s'affrontent, selon la double tendance de la génopole, l'une expansionniste et fédératrice de la composition de la génopole à un niveau localisé (resserrement), l'autre qui, en raison de la logique instrumentale mutualisée, s'aligne sur la politique ministérielle et du CNRG pour obtenir

un financement cumulatif des plateformes prioritaires, mais revendique un développement autonome des programmes scientifiques vers un niveau d'excellence dans la logique de mondialisation de la recherche (redéploiement). Concrètement, les argumentaires échangés sont :

(i) ne pas tenir compte des aléas de la politique centrale, présenter au RNG les actions scientifiques qui constituent des axes sur les plateformes labellisées, laisser faire la multiplication des instruments dans les équipes d'IFR et en assurer la coordination afin de ne pas laisser des avancées scientifiques à la marge, asseoir des collaborations avec ces équipes ; le rôle de MNG est de faire converger les opérations scientifiques qui s'appuient sur des plateformes, de fédérer et de fonder une cohésion, de présenter toutes les opérations sans priorité.

(ii) avoir une ***politique stratégique*** pour la génopole en jouant la marge de manœuvre laissée par le niveau central, n'inclure de nouvelles activités que si elles sont à haut débit et ne font pas doublons avec d'autres plateformes au niveau national, faire des choix sur les opérations prioritaires dont les plateformes sont à faire financer ; pour la plupart des responsables d'opérations, *« le Ministère ne peut pas décider à la place des scientifiques »,* mais ils ne veulent pas non plus déléguer les choix scientifiques au Comité Exécutif ; le nouveau directeur propose une évaluation anonyme réciproque des plateformes. Celle-ci n'ayant pas été faite, il prend la décision d'interclasser les plateformes avec un ordre prioritaire, celui qui propose en demande budgétaire les « opérations phares » déjà connues au niveau national mais ne relevant pas des thématiques financées nationalement (bioinformatique, protéomique..), et de supprimer les demandes de financement de fonctionnement pour que les plateformes s'autofinancent par une tarification différenciée interne/externe.

MNG participera au Comité scientifique du Carrefour Européen des Biotechnologies qui se tiendra à Marseille en octobre 2004, et le Bureau incite les équipes Génopole à remplir des fiches d'offre de transfert technologique pour la Journée vitrine de l'INSERM, qui développe sa politique de transfert et de partenariats avec les industriels.

#### *3.4.1.3. Marseille Nice Génopole : une trajectoire d'accumulation scientifique et de mise en cohérence des équipes qui ne construit cependant pas un réseau thématique local, mais une participation croissante aux projets régionaux de développement économique basé sur les biotechnologies.*

Dans son actuelle présentation (cf. site web), le fondateur et conseiller scientifique de la génopole définit celle-ci, non pas comme un « institut sans murs de la génomique » comme il était évoqué par le Ministère à l'origine, mais comme un ensemble de plateformes technologiques ouvertes aux différents laboratoires. Le financement – 11 M€ sur 2000-2004 dont deux tiers par le Ministère de la Recherche et un tiers par les collectivités territoriales pour des équipements et une vingtaine de CDD - a constitué un investissement *« de caractère catalytique pour faire sauter les goulots d'étranglement au passage des projets à une échelle réellement génomique »* et provoquer des

interactions entre disciplines. La mission de valorisation et de création d'entreprises a été remplie en stimulant l'innovation, en favorisant l'implantation et la création d'entreprises biotechnologiques, et en renforçant les liens entre la recherche et l'industrie (une quarantaine de partenariats, cf. annexe 5). La mise en cohérence de ces trois domaines s'est faite par la mise en place des plateformes technologiques et la réalisation de projets communs, l'implication des différents acteurs, et l'IST vers le grand public. Sept entreprises avaient été créées (128 emplois) en 2004, mais plutôt que de création par la génopole, il vaudrait mieux parler de mouvement accompagnateur. Dans sa présentation, la génopole n'inscrit dans son périmètre que Trophos, Ipsogen, Innate Pharma, …et Beckman, dont aucune n'est de sa création directe. Pour B.Jordan, les incubateurs ministériels ont une vision trop étatique, ils ne sont pas assez proches des problèmes locaux et ne sont pas spécifiques aux biotechnologies, donc ils ne répondent pas vraiment aux besoins de MNG. *« Le succès d'une génopole se mesure par le fonctionnement effectif de plateaux techniques permettant à de nombreuses équipes d'utiliser efficacement des approches importantes, ainsi que par la création d'entreprises dans ce secteur »*.

La configuration de MNG a évolué en même temps que les approches de la génomique vers une étude systématique portée par des approches différentes, transversales, pour traiter une question, qui nécessite une accumulation et une coordination des résultats. Ainsi quatre opérations de la génopole (4 plateformes), le transcriptome, la protéomique, l'exploration fonctionnelle et la génomique du cancer ont pu être mobilisées sur un même projet de recherche et donner lieu à une publication commune. L'avenir de la génopole se dessine dans une politique scientifique locale sélective, avec une facilitation de projets impliquant plusieurs plateformes, leur ouverture locale et nationale, le renforcement de liens géographiques, l'intégration dans des programmes nationaux et européens, et le soutien à des thématiques prioritaires puisque toutes les opérations ont eu leur chance.

De la connexion d'équipes indépendantes et dispersées, la génopole a suivi une trajectoire qui, sous la pression des logiques instrumentale et paradigmatique, l'a conduite à la coordination interne, puis à des collaborations internes et extérieures. Ces rapprochements d'équipes autour de plateformes opérationnelles favorisent des regroupements ultérieurs pour atteindre une taille critique de structure de recherche intégrée à un pôle de compétences, de compétitivité internationale[123]. Mais les *« pulsions aléatoires »* de la politique S§T du niveau national, la multiplication des dispositifs dans lesquels ils peuvent s'insérer, et le *« téléscopage et l'imbrication croissante des échelles »*[124] dus à la mondialisation induisent une réactivité des acteurs scientifiques, qui ne se positionnent pas tous de la même façon ; il n'y a pas entre eux d'interdépendance (pas de « réseau thématique local »), des

[123] Exemple du projet de fusion début 2006 du Laboratoire de Génétique et Physiologie du Développement (LGPD), du laboratoire Neurogénèse et Morphogenèse dans le Développement et chez l'Adulte (NMDA), de l'unité Développement et Pathologies du Système Nerveux, et du laboratoire Interactions cellulaires, Neurodégénérescence et Neuroplasticité (IC2N) pour créer, sous la tutelle du CNRS et de l'Université de la Méditrranée, une Très Grande Unité (TGU) « Institut de Biologie du Développement de Marseille Luminy » dirigé par G.Rougon ; elle réunira 250 personnes, organisées en 23 équipes de recherche appuyées sur un ensemble de plateaux techniques performants, pour certains en usage partagé avec le CIML ; plusieurs de ces équipes sont partie prenante, ainsi que la *start up* Pharmaxon, du projet de pôle de compétitivité ORPHEME.
[124] Boyer, Hollingworth, 1997.

coalitions se dissolvent, d'autres se recomposent à une échelle différente (interrégionale) liée à des thématiques européennes ou à des opérations de développement économique régional (cf. infra).

### *3.4.2. Le développement économique lié au potentiel scientifique et technologique pour les biotechnologies en PACA : acteurs scientifiques, acteurs industriels, acteurs publics territoriaux, quelles configurations pour une efficacité ?*

#### *3.4.2.1. L' « économie de la connaissance » est-elle activée à un niveau politique et économique territorial ?*

- *Le positionnement de la Région*

La région est-elle un niveau de **stratégie**, de **régulation**, ou d'**intégration territoriale** pour la recherche ? Le Conseil Consultatif régional pour l'Enseignement supérieur, la recherche et la valorisation, le Collectif Andromède, dont la composition a été modifiée en juin 2005, a établi un bilan de son action à l'issue de son mandat. Ayant été mis en place après l'adoption du CPER, il n'a pas été sollicité sur son suivi ; mais sur les conventions bilatérales d'objectifs, il a fait valoir l'importance de financements complémentaires pour des projets d'opérations interinstitutionnelles, interdisciplinaires et interrégionales, qui avaient des difficultés à émerger dans des conventions bilatérales. Il a soutenu des projets structurants pour la région, face à la multiplicité des financements des organismes scientifiques, et favorisé une perception des acteurs scientifiques et industriels de la pertinence de l'espace régional ; mais aussi, pour le développement de pôles de compétences à l'échelle européenne, de coopérations interrégionales qui aident à une cohérence à plus grande échelle et favorisent une plus grande qualité des projets. Le Collectif a considéré que l'action du Conseil Régional dans les domaines transversaux était irremplaçable et pouvait apporter un dynamisme supplémentaire. Mais un certain nombre de questions demeurent posées : (i) la difficulté des évaluations de projets, les indicateurs de la Région devant être spécifiques à ses responsabilités en matière de développement économique, d'aménagement du territoire local ou de formation professionnelle, et non pas s'appuyer uniquement sur les évaluations scientifiques nationales des Etablissements ou locales des universités : comment concilier les objectifs régionaux et les politiques nationales des établissements ?

(ii) bien que la position de PACA en matière de R/D soit supérieure à la moyenne nationale, un affaiblissement de sa position scientifique et technologique a été décelé sur la décennie 90' dans une récente étude[125] ; la question d'une meilleure efficacité des financements régionaux pour la recherche

[125] G.Benhayoun, CEREFI et Y.Lazzeri, CNRS « La recherche publique et privée en région PACA », Rapport janv.2004

et l'innovation[126] se pose dans la perspective pour la région d'être un **acteur stratégique** face au désengagement financier croissant de l'Etat, de ne pas seulement jouer un rôle d'appoint ou d'abondement financier, mais de favoriser des projets innovants qui influent sur le développement local et qui n'auraient pas place sans un rôle majeur du Conseil Régional ; (iii) le financement régional étant faible par rapport à l'ensemble des financements nationaux et européens, sa participation doit apporter une plus-value, et le financement incitatif de projets innovants est insuffisant par rapport à celui des conventions d'objectifs qui sont à l'initiative des institutions, et ont donc une forte récurrence ; il faudrait que la région ait une plus grande réactivité sur des projets nouveaux et rééquilibre ses modes de financement, hors CPER car il est difficile de faire des projections à 5-6 ans en recherche.

Le Collectif propose donc de mettre le développement scientifique et technologique de la région au centre d'un enjeu de société qui fasse consensus des acteurs académiques et industriels ; d'accélérer les coopérations interrégionales sur des projets concrets permettant d'être présents au niveau européen, cette collaboration pouvant être à géométrie variable selon les disciplines et les pôles d'excellence à croiser, ou les domaines complémentaires pour parvenir à un renforcement ; de créer un espace stratégique régional cohérent, dont l'attractivité permette un développement exogène, en incitant les universités et les EPST ou EPIC à développer pour les unes, décliner pour les autres, une stratégie à l'échelon régional ; enfin de créer des outils nouveaux tels une agence régionale de développement scientifique et technologique semblable à ce qui existe dans des régions étrangères (Allemagne…) ou plus récemment françaises, pouvant mobiliser un maximum de compétences, une aide à la multiplication des réseaux thématiques régionaux et à la mutualisation des moyens communs à la recherche publique et aux entreprises, le regroupement au sein de l'institution régionale des leviers de commande scientifiques, technologiques et industriels (pas de cloisonnement entre élus à domaines de compétences distincts). Le Collectif constate que le rôle essentiellement prospectif que lui a assigné l'Exécutif Régional ne lui donne pas le rôle concret dans les choix stratégiques, l'évaluation des projets et la définition des budgets régionaux dont disposent les CCRRDT des régions Rhône-Alpes ou Midi-Pyrénées par exemple, et qu'il conviendrait dans le futur d'aller dans une direction où le Collectif apparaisse aux institutions universitaires et aux organismes de recherche comme un interlocuteur essentiel[127].

Dans sa position officielle face au mouvement Sauvons la Recherche[128], la Région (le Vice Président du Conseil Régional délégué à la culture et à la recherche) reprend une partie de ces propositions, comme la mise en place d'une conférence régionale de la recherche qui associe les universités, les grands Etablissements, les collectivités et l'Etat pour décliner en région les orientations

---

[126] Dans le 4ème CPER, la Région investit 79 MF pour la recherche et l'innovation, soit 1,13% (fort déclin depuis le CPER 2, 12,67%) de l'ensemble des fonds engagés dans le CPER, mais l'investissement est de 957 MF (soit 13,6%) si l'on ajoute les locaux pour la recherche, et la diffusion technologique et le soutien à l'innovation dans les entreprises, qui relèvent d'autres rubriques de dépenses *(Source : Thèse de Cécile Crespy, LEST, Aix en Provence, à soutenir en 2006).*

[127] *Sources : Entretien avec le Président du Collectif Andromède, et Bilan du Collectif Andromède avril 2004*

[128] Débats publics entre SLR et la Région « Avenir de la recherche : quelles relations entre politiques nationale et régionale ? », 13/04/04 et débat du 26/05/04.

nationales et européennes, et être un lieu de dialogues et de convergence des acteurs facilitant une coordination des actions de soutien à la recherche ; la création d'une Agence Régionale d'Innovation et de Valorisation, dont la Région pourrait être pilote, mais il souligne que le dossier serait à porter par le Vice Président de Région à l'Economie et non par la Recherche ; la construction de grands pôles de compétences ; la mise en place d'une procédure d'Appels à projets inter-institutionnels, trans-établissements et transdisciplinaires sur de grandes thématiques, avec pour 2004 un budget de 2,5 M€[129], mais des incertitudes existent sur le choix des thématiques prioritaires, l'évaluation des projets, la montée en puissance du dispositif ; des priorités régionales doivent être définies sur les thématiques de la politique nationale de recherche.

La position défendue par la Région est donc contre une régionalisation de la politique de recherche, qui doit rester nationale et prérogative régalienne de l'Etat. La Région ne veut pas être un guichet relayant l'Etat dans un transfert de charges, ni lui être subsidiaire en comblant ses manques. Il ne peut pas y avoir de « guichet unique » comme le demandent certains chercheurs, car les instances des collectivités territoriales sont élues et ont des politiques différentes. Mais les nouvelles lois de décentralisation doivent donner des responsabilités aux Régions pour renforcer leurs possibilités d'action, développer en partenariat avec l'Etat, les universités et les Etablissements, de grands programmes scientifiques, pas seulement pour verser des subventions mais en intervenant sur les contenus, donc avoir une *« politique régionale de la recherche »* dans le cadre des orientations nationales et européennes. Les « conventions d'objectifs » pourraient être confondues avec les « plans quadriennaux », pour les petits projets. La Région va chercher à augmenter l'attractivité scientifique de son territoire, et privilégier les dispositifs d'Appels à projets thématiques, en lien avec les régions voisines.

On peut conclure de ces interventions de la Région sur la recherche qu'elle a une logique d'attractivité pour son territoire, qu'elle envisage d'avoir à l'avenir une logique de régulation et non plus une logique distributive, en créant des lieux de gouvernance avec d'autres acteurs, institutionnels et territoriaux ; qu'elle développe une action publique procédurale par des Appels à projets dans le cadre de l'action publique nationale (« coproduction » Etat/Région) ; mais qu'elle n'a pas de **stratégie régionale propre** de développement économique prenant appui sur la recherche, bien qu'elle ait contribué au développement de technopoles puis à une structure d'animation/coordination du transfert technologique (Méditerranée Technologies)[130]. Des discussions sont poursuivies sur un « Schéma régional de l'Enseignement supérieur et de la Recherche », mais qui n'est pas en PACA connecté

[129] En 2005, cette procédure est poursuivie, avec pour thématique éligible Biologie-santé-nutrition, comportant un financement d'**équipements** pour des plateformes scientifiques (dont celles de génomique et de cancérologie), la santé et l'environnement, éthique et santé, vieillissement de la population. Des investissements pour des emplois de fonctionnement des plateformes ne sont pas retenus.
Pour 2006, l'Appel à Projets Recherche finalisée se situe dans le cadre des réflexions sur un schéma régional de développement économique et un schéma régional de développement de l'enseignement supérieur et de la recherche, les projets doivent être centrés sur les pôles de compétitivité (7 projets labellisés en région PACA) ou sur les projets structurants (cancéropôle, génopole, ITER, projet de pôle ORPHEME…).
[130] Cf. Thèse de Cécile Crespy, LEST, Aix en Provence, op.cit.

directement avec le Schéma de développement économique, alors que d'autres régions ont déjà achevé leur Schéma de développement, la Recherche y étant incluse.

Cependant, dans son Avis sur « La valorisation de la recherche en Provence Alpes Côte d'Azur », juin 2004, le Conseil Economique et Social de la Région déclare en introduction que la recherche a pour mission d'accroître les connaissances de la société, qu'elle n'est pas une fin en soi mais avant tout un outil stratégique majeur au service du progrès économique et social de la nation : une meilleure coordination entre la recherche et le tissu économique régional doit donc être recherchée. La convergence entre la recherche, la formation et l'industrialisation sur un même lieu doit être améliorée, sur les secteurs économiques prometteurs qui correspondent à des potentialités fortes de la région, comme la microélectronique (dont les nanotechnologies) et les biotechnologies. L'émergence de projets innovants générateurs de créations d'entreprises doit être soutenue, et améliorée par une sensibilisation des chercheurs au fonctionnement de l'entreprise, et à sa fonction d'innovation (conventions CORTECHS, bourses CIFRE, bourses régionales…), un accès facilité des PME aux dispositifs de transfert technologique et aux structures d'interface en privilégiant davantage de paritarisme, un renforcement des capacités d'ingénieries financières et juridiques des établissements d'enseignement supérieur et de recherche, et un renforcement de la culture scientifique.

Dans son Avis sur « Le développement des biotechnologies en région Provence Alpes Côte d'Azur », 20 sept. 2004, le CESR développe les mêmes propositions à propos des biotechnologies, considérées pour la première fois comme un enjeu régional, en insistant sur le développement de l'offre immobilière près des laboratoires, la création d'une structure de valorisation spécialisée dans les biotechnologies, thématique, comme il en existe une pour la microélectronique, la possibilité d'une Fondation régionale regroupant public et privé pour fédérer les financements nécessaires à la concrétisation d'un pôle régional de biotechnologies. Le Conseil propose que la Région assure un rôle d'animation et de coordination, notamment par une mise en réseau de ce secteur d'activités. Cet avis fait suite à la décision du Ministère de la Recherche d'organiser le 8ème Carrefour des Biotechnologies à Marseille en octobre 2004.

On peut donc constater que, pour le développement des biotechnologies, la Région est plus suiviste que leader, et que la coordination a déjà été lancée, avec un rôle moteur d'un acteur économique local, la CCIMP, qui en avait perçu les enjeux stratégiques pour différents domaines, dans un premier temps pour l'industrie agroalimentaire traditionnellement bien implantée en PACA.

- *L'Association Bioméditerranée, sous l'impulsion conjointe de la CCIMP et de l'Association Grand Luminy :* la convergence en faveur des biotechnologies d'un acteur économique local et d'une association relais des collectivités territoriales et fédératrice des établissements scientifiques pour la valorisation et la création d'entreprises.

La mise en place d'une organisation transversale permanente pour les biotechnologies a débuté avec les réunions partenariales du Comité Bio-Nutrition-Santé à la CCIMP en janvier 2002. En début

d'année suivante, le groupe Bioméditerranée est structuré, un dossier de candidature de la Ville de Marseille à l'organisation du 8ème Carrefour Européen des Biotechnologies en octobre 2004 « Provence Alpes Côte d'Azur : Les biotechnologies au service de la vie et du développement » est déposé auprès du Ministère. La candidature fait valoir l'excellence de la recherche biologique et biomédicale, le potentiel en terme de valorisation économique dans les domaines de la santé, de l'agroalimentaire et de l'environnement, tous trois fortement représentés sur la région, la volonté de fédérer tous les acteurs régionaux autour d'un projet mobilisateur, un *biocluster* régional. La situation carrefour de la région est également mise en avant. Le Conseil scientifique de parrainage comprend B.Jordan, fondateur et coordinateur scientifique de Marseille Nice Génopole, D.Birnbaum, responsable du projet cancéropole PACA, H.Brailly, CEO de la *start up* Innate Pharma, et des responsables scientifiques des différents Centres concernés. Toutes les collectivités territoriales, les Délégations régionales des Etablissements, les Agences de valorisation, les CCI, l'AP-HM, et les entreprises de biotechnologies soutiennent le projet, qui est accepté. Le 8ème Carrefour des Biotechnologies confirme la dynamique lancée en PACA sur les biotechnologies par les acteurs locaux.

Parallèlement, le projet de *cluster* Biotechs PACA est en phase de structuration, avec trois enjeux :

- favoriser le développement des biotechnologies en PACA en renforçant la recherche et en facilitant la création d'entreprises,

- développer des zones immobilières proches de la recherche pour favoriser la création et l'essor des entreprises biotechs,

- créer des liens pérennes universités-laboratoires-entreprises.

L'Association Bioméditerranée se structure. Elle est composée de membres élus provenant de la communauté biotech PACA[131]. Une soixantaine d'entreprises sont adhérentes. Un plan Bioméditerranée est lancé à l'horizon 2007 pour fédérer en un *cluster* de biotechnologies les différentes ressources scientifiques et industrielles existantes en PACA. Les lacunes soulignées sont la sous-dimension des entreprises, la carence de réel capital d'amorçage et pour le développement (entre 40 et 80 M€). Le spectre géographique est à harmoniser avec le spectre thématique, faisant converger des compétences complémentaires dans un pôle, et y adjoignant les entreprises d'usage des biotechnologies. La logique à mener repose sur la notion de filière.

Selon la définition de Michael Porter (Harvard), *« un cluster est un groupe d'entreprises et d'institutions partageant un même domaine de compétences, proches géographiquement, reliées entre*

[131] La représentation au sein du conseil d'Administration est de 12% d'académiques, 22% d'entreprises, 20% de personnalités, 24% de Connexes et 22% de Collectivités Publiques. Dans le Bureau, les entreprises sont représentées pour moitié, la Recherche pour un quart et les institutionnels pour le dernier quart. Les PDG de Nicox et d'Innate Pharma sont Vice-Présidents, et le Trésorier est le PDG d'Ipsogen. Le Secrétaire général est le Responsable Administratif de Marseille Nice Génopole, le Responsable de la Cellule d'Evaluation Scientifique est B.Jordan, fondateur de MNG.

*elles et complémentaires, qui se trouve au cœur du développement économique ».* En PACA, le *biocluster* est donc au départ virtuel.

Mais c'est encore une fois l'action publique nationale qui va actionner la dynamique locale, pour finaliser l'idée dans un projet concret, à la suite de l'Appel à projets « Pôles de compétitivité » en février 2005, et susciter une forte réactivité. Car en trois ans, la mobilisation de l'Association Bioméditerranée a aplani les antagonismes, faisant progresser les partenaires vers la convergence, l'homogénéïté, la synergie.

#### *3.4.2.2. Les pôles de compétitivité : en PACA, une forte mobilisation sur les biotechnologies qui produit sur sa lancée deux projets successifs*

La philosophie générale des pôles de compétitivité a été développée dans la partie 3.2.2.4., nous rappellerons simplement ici qu'elle a été au départ qualifiée dans un article du Monde[132] de *« confusion doctrinale » le gouvernement ne sachant pas encore s'il retiendra des projets concentrés sur un territoire restreint et bien identifié, ou acceptera au cas par cas des associations et des coopérations suprarégionales. Faut-il opter pour les réseaux et les filières, ou faire prévaloir la cohésion territoriale et les synergies de proximité ? »* Pour d'autres observateurs économiques, le rôle des *start ups* dans la croissance resterait marginal, c'est plutôt la capacité des grandes entreprises à maîtriser les nouvelles technologies qui jouerait un rôle au niveau macroéconomique, leur croissance en R/D et leurs relations avec les petites entreprises innovantes, donc les relations inter-entreprises. Le Rapport Beffa préconisait une politique industrielle ciblée tout d'abord sur des secteurs, et non sur une concentration de compétences scientifiques ni sur des territoires.

Les pôles de compétitivité sont le nouveau levier de politique économique dans une stratégie de l'Etat pour conforter l'industrie française, concentrer les moyens humains et financiers, et impulser et accompagner des initiatives à géométrie variable de développement que peuvent prendre les **acteurs économiques eux-mêmes** : *« Les acteurs territoriaux ont besoin d'une impulsion nationale pour créer des dynamiques que les collectivités territoriales ne peuvent à elles seules insuffler »*[133].

La gouvernance des pôles de compétitivité a été ouverte à une représentation des collectivités publiques territoriales qui souhaiteraient soutenir leur développement, mais une place prioritaire est accordée aux porteurs de projets, industriels, chercheurs et responsables des organismes de formation, qui assurent la pleine responsabilité de la gouvernance. La composition des comités de coordination des pôles reflête cette injonction, qui est facilement adoptée par les coalitions d'acteurs porteurs de projets. L'**Etat** se positionne ainsi comme **stratège**, **initiateur**, et **dynamiseur,** au moyen de modes de contractualisation avec les collectivités territoriales, de formes de regroupement des acteurs locaux. Il assigne une place de relais aux collectivités territoriales. Mais il veut conjuguer deux stratégies, celle

[132] Le Monde, *« Une décentralisation sous la surveillance de l'Etat »*, 9/02/05
[133] IGAENR, *« Recherche et territoires », op.cit.*

de compétitivité et celle d'aménagement du territoire. La stratégie de compétitivité exigerait une forte sélection des pôles pour parvenir à une lisibilité européenne, la stratégie d'aménagement du territoire recherche un équilibrage de l'espace économique, avec un « zonage R/D » pour des actions fiscales et sociales, alors que certaines Régions revendiquent l'extension de ces zones à l'ensemble de leur territoire. Pour que ces deux stratégies soient concomitantes, il faut des objectifs conjoints. Mais les configurations des projets de pôles de compétitivité répondent le plus souvent aux uns ou aux autres des critères stratégiques, aussi la labellisation a-t-elle été différenciée en deux catégories selon une **hiérarchisation,** les pôles de niveau mondial **(compétitivité)** et les pôles de niveau national **(aménagement du territoire).** La forte concentration locale à la fois d'entreprises leaders de secteurs spécialisés et de centres de recherche privée et publique sur les mêmes domaines ou complémentaires explique l'obtention d'une labellisation mondiale.

- *Le projet Innovation Thérapeutique*

Le porteur en est l'Association Bioméditerranée. Le projet vise à renforcer les capacités de développement préclinique de la région, qui est le goulet d'étranglement dans la chaîne de l'innovation thérapeutique. La région PACA est le deuxième pôle français d'essais cliniques, gérés par le Centre d'Investigations Cliniques de Marseille et la délégation à la Recherche Clinique du CHU de Nice. La mise en œuvre planifiée passe par des plateformes précliniques spécialisées, qui constituent trois projets structurants : « Modèle animal-laboratoire confiné », « Exploration fonctionnelle du petit animal », « Echantillothèques ». MNG est présente dans ce projet, avec la plateforme KO/KI Booster du CIML. Plusieurs *start ups* industrielles en SDV sont impliquées : Innate Pharma, Nicox, la filiale Bio Véto Test du groupe Virbac. Les collaborations régionales prévues avec Languedoc-Roussillon (en neurosciences, avec l'IBDM) intéressent des *start ups* de Luminy : Trophos, Neurokin, Pharmaxon. Des collaborations internationales existent au travers des activités de la Génopole, des *start ups*, des Universités, notamment avec une ouverture sur les Pays du Maghreb et africains. En outre, les laboratoires pharmaceutiques sont de plus en plus prescripteurs d'essais cliniques dans les CHU de PACA.

Le point faible du projet est un tissu industriel pharmaceutique moins dense que dans d'autres régions. Le projet vise les unités de recherche des grands groupes pharmaceutiques, mais n'a pas de visibilité internationale. Michel Delaage souligne, à la conférence de présentation du projet du 24 février 2005, qu' *« il faut corriger les défauts, pas faire de l'auto-satisfaction ».*

Le projet Innovation Thérapeutique présentait donc différents ingrédients des pôles de compétitivité (développement endogène, logique de proximité, ancrage territorial, encastrement avec les hopitaux, réseau local historique..), une spécificité locale sur l'innovation thérapeutique cancer. Mais le caractère académique trop prégnant, l'absence de grandes entreprises et la concurrence de

l'Alsace, de Lyon, des Pays de Loire[134], le fait que douze projets aient été présentés en PACA sur des thématiques davantage appuyées sur des collaborations existantes avec l'industrie, font que le projet, retenu par la Préfecture de Région, n'a pas été labellisé au niveau national. Mais pour G.Papierok, PDG de Bio Veto Test et directeur du projet, *« un pôle de compétitivité est thématique, pas territorial, le territoire est celui qui convient aux acteurs du pôle »* (conférence 24/02/05). La conversion est préparée.

- *Le projet ORPHEME : Pathologies émergentes et maladies orphelines*

Le Ministre délégué à l'Aménagement du Territoire a proposé aux porteurs, Bioméditerranée et Holobiosud, de projets « biotechnologies/santé » en Languedoc-Roussillon et en PACA, dont les dossiers avaient été écartés, de se réunir pour présenter un nouveau projet en SDV, ciblé sur des complémentarités. L'action préalable a été d'identifier le tissu industriel des deux régions, et les forces académiques en présence. Les deux associations se réunissent[135] pour en créer une autre, ORPHEME, qui assurera la gouvernance du projet de pôle de compétitivité, lequel a pour objectif de développer une filière industrielle de la santé dans le Sud Méditerranéen, axé sur les pathologies émergentes et les maladies orphelines, thème établi par les sociétés industrielles du secteur et les leaders académiques.

Les deux régions se sont fortement mobilisées à la base, plus spécifiquement les dirigeants des jeunes entreprises de biotechs[136], qui sont avec des groupes industriels patentés les porteurs des 18 projets de R/D proposés, répartis sur *trois thématiques* : le diagnostic et l'immunothérapie des cancers rares et émergents (5 projets), le diagnostic et traitement des maladies tropicales et infectieuses (8 projets), le traitement des maladies neurologiques rares ou liées au vieillissement (5 projets). Les projets représentent un budget d'investissements d'environ 90 M€. Chaque projet s'appuie sur des *partenariats* entre les industriels porteurs des projets, des leaders académiques ou médicaux et leurs unités de recherche, des hopitaux, des plateformes technologiques, des universités et centres de recherche étrangers. Marseille Nice Génopole a été très présente dans les négociations et le portage ; une liaison et une synergie de réseaux est assurée avec le cancéropôle PACA par l'intermédiaire de cinq entreprises de biotechnologies d'origine locale, Ipsogen (biomarqueurs du cancer), Innate Pharma qui vient d'obtenir la certification ISO 9001 : 2000 (récepteurs de l'immunité innée, candidat médicament en immunothérapie au stade 1 d'essais cliniques qui auront lieu à l'Institut Paoli Calmettes, en accord avec Novodirsk), Modul-Bio (BDD ciblées pour les biologistes, traçabilité) issue du LIMS, Pharmaxon (neuro-oncologie, candidats médicaments pour cancers du cerveau) créée en septembre 2004 à partir du laboratoire NMDA de l'IBDM ; et BioInterférence, créée en 2003 par un

[134] Sur les 105 projets déposés, 11 portaient sur les biotechnologies, santé et nutrition (2ème rang après agriculture, agroalimentaire), 6 ont été retenus.
[135] Elles ne fusionnent pas, chacune conserve son identité.
[136] Sur la thématique 1 : Innate Pharma, TxCell, Cezanne, Ipsogen, Pharmaxon ; sur la thématique 2 : Synprosis, Hemosystem, Inodiag, Idenix, Proteus ; sur la thématique 3 : Pharmaxon, Neureva, Trophos, Murigenetics.

transfert de technologie de l'U526, à la Faculté de médecine de Marseille, qui participe au projet « Micro RNA, cellules souches et cancer » avec des équipes de recherche de Nice, appuyé sur la plateforme *micro-arrays* dirigée par P.Barbry, MNG. Le maillage en réseaux du projet parait donc dense au niveau territorial, et ouvert sur l'international.

Le thème du pôle est issu d'un fort consensus académique et industriel et présente à cet égard un équilibre entre les deux régions, et une remarquable organisation, ouverte sur de grandes entreprises biopharmaceutiques (Sanofi-Aventis, Virbac, Bio Veto Tests..) dont une extension des sites de production est prévue ; un effet de levier du pôle est attendu pour accélérer le passage des produits en développement dans les institutions de recherche vers les sociétés de biotechnologies des deux régions, et une visibilité accrue du secteur, pouvant créer 200 emplois directs et 2500 emplois indirects d'ici 2010 par des créations et des implantations d'entreprises, de laboratoires, de centres de formation.

La *gouvernance* est assurée par un Bureau de 8 chefs d'entreprises et de 2 académiques, dont le Président est G.Papierok (BVT/Virbac). Chacune des trois thématiques est coordonnée par un industriel. Le Conseil d'Administration est composé à parité LR-PACA de 18 personnalités représentantes de 6 collèges, l'Industrie (10 représentants), la Recherche (2), l'Enseignement (2), les institutions support (2), et la Société civile (2). Les collectivités territoriales ne font pas partie des associations porteuses, elles sont invitées au CA sans droit de vote, ainsi que les Services déconcentrés de l'Etat. La gouvernance prévoit 3 comités d'évaluation, l'un d'orientation internationale statégique, le second d'évaluation scientifique, le troisième d'évaluation économique et scientifique ; tous trois sont indépendants. Un Comité de coordination regroupe une Commission scientifique (acteurs publics) et une Commission des financeurs (agences et banques étatiques) avec le Bureau d'Orpheme. Les deux Régions soutiennent le projet.

Déposé en octobre 2005 au CIACT, ce projet est en cours d'examen et une labellisation est espérée début 2006. Un fort atout du projet est de reposer sur une dynamique impulsée par les industriels locaux de haute technologie, très imbriqués dans des réseaux avec les centres de recherche dont ils sont issus, et donc en étroite relation avec la recherche académique et clinique, mais également parties prenantes de réseaux internationaux avec des grands groupes industriels. Ils assument la responsabilité des projets de R/D.

Le pôle de compétitivité pourrait avoir un effet d'entraînement sur les réseaux de la recherche publique localisée, et des effets dérivés sur les structures d'offre de formation et de recherche, tels les projets de PRES qui, selon la LOLF, devraient être partie intégrante des pôles de compétitivité correspondants.

Pour le premier projet, la génopole un joué un rôle de vecteur de structuration, par la pré-structuration des plateformes supports du projet. Pour le second, managé par les industriels et particulièrement les start ups, la génopole a apporté une crédibilité du dossier du point de vue académique. Ce second projet est démonstratif de la réactivité dont ont fait preuve les acteurs

industriels et académiques régionaux en Sciences du vivant en PACA et Languedoc-Roussillon, en décomposant et recomposant très rapidement leurs coalitions de ressources dans une nouvelle configuration, face à un dispositif incitatif qui a suscité beaucoup d'effervescence créative et collaborative dans les régions (105 projets présentés, dont 67 retenus), quelque soit le niveau d'excellence européenne auquel ils peuvent parvenir. Il montre bien que la dynamique des zones économiques n'est pas celle qu'impulsent les autorités publiques, à quelque niveau, mais bien celle qu'impulsent les acteurs opérationnels qui les peuplent, entreprises, chercheurs, associations, et les inter-relations qu'ils ont tissées qui produisent des interactions en temps voulu, et sur le long terme.

## CONCLUSION

Dans la lignée du paradigme d'un développement économique fondé sur les avancées scientifiques et technologiques, articulant recherche et innovation, la problématique générale de cette recherche était de rendre compte de la pertinence de l'hypothèse d'un passage, dans les politiques S§T et d'innovation en France, d'un modèle de régulation étatique (coordination par la hiérarchie et imposition de normes organisationnelles), de type colbertiste, à un modèle de « diffusion » de l'innovation S§T sans hiérarchie, entre pouvoirs publics, recherche, et monde socioéconomique (pas uniquement le marché), par des interactions systémiques.

Dans le modèle de la politique S§T s'exprimant dans de Grands Programmes Technologiques, celui de la restructuration économique d'après-guerre promouvant les innovations *high teh* sous l'égide de l'Etat, celui-ci s'est appuyé sur de grandes firmes nationales pour réaliser une intégration verticale des secteurs considérés comme prioritaires, sur un financement par le système bancaire public pour investir massivement dans les métropoles régionales en termes d'infrastructures, dans une logique d'aménagement du territoire ; et sur un financement et une production de la R/D dans de grands laboratoires publics, liés au secteur militaro-industriel. Les systèmes industriels locaux se sont effondrés pour la plupart, en interdépendance avec l'action *top down* centralisée de l'Etat, lorsqu'ils n'étaient pas intégrés dans la sous-traitance des grands groupes « champions nationaux », ou placés sur des segments de marchés suffisamment spécifiques et compétitifs. Ce rappel historique est bien connu, il a seulement pour but de souligner que la production de biens collectifs intermédiaires pour la compétitivité de l'industrie était peu organisée à un échelon local et pour les PME. *« Une fois dissipées les illusions mécanistes des réformes de décentralisation »* (P. Le Galès, 2004), les politiques publiques se sont converties à la création et au soutien de PME devant valoriser ou absorber les

avancées scientifiques et technologiques, d'autant que les PME devaient, dans le nouveau modèle de production d'innovation, jouer un rôle majeur dans la création de richesses et d'emploi.

Dans le modèle articulant recherche et innovation, type Triple Hélice, des institutions intermédiaires, qui peuvent constituer des organisations « hybridant » les secteurs public et et privé, la recherche et l'industrie ou d'autres activités du monde socioéconomique (pour la santé, la biodiversité, la nutrition, la défense de l'environnement…), jouent un jeu de nœuds de réseaux focalisant de nouveaux modes relationnels, qui regroupent une multiplicité d'acteurs hétérogènes, et qui peuvent être porteurs de développement socioéconomique local. De nouveaux référents de l'action publique pour la recherche et le développement se construisent dans ces interactions fortes. Les *clusters*, ou pôles de connaissances et de compétences, sont classiquement considérés comme archétypiques de ces nouvelles formes organisationnelles de la recherche S§T produisant de la valeur.

Avec l'accent mis sur les connaissances dans le mode de développement économique mondialisé (*knowledge-based society*), les politiques de recherche et d'innovation deviennent cruciales, et argumentent, en appui sur ce « modèle de diffusion », en mettant en place des conditions d'interdépendance entre les sphères de l'action publique, de la recherche, et de l'industrie ou d'autres secteurs d'application des découvertes et inventions scientifiques.

Tout en utilisant abondamment ce modèle dans une démarche rhétorique, appuyée sur l'expertise internationale promulguant une « économie de la connaissance » comme référent des politiques S§T, l'Etat français, qui a perdu avec l'essor des institutions et des programmes européens et celui des pouvoirs des niveaux infranationaux, une part de ses capacités de direction, infléchit ses modes d'agir et adopte de façon privilégiée, en application de priorités politiques définies au niveau interministériel, des modes d'intervention incitatifs, contractualisés et de court terme.

Cette orientation, qui est d'une certaine façon stratégique, est particulièrement flagrante dans les politiques scientifique et d'innovation dans les sciences du vivant, déclarées priorités depuis 1996. Dans une démarche non plus directe, substantielle, mais procédurale, l'action publique étatique définit, conformément au référent, des règles de sélection des acteurs aptes à participer aux dispositifs concrets mettant en place des instruments ' légitimés ' de l'hybridation science/innovation (incubateurs, RRIT, concours de création d'entreprises innovantes, génopoles, cancéropôles, réseau Biodéfense, etc..) ; ces règles échappent à un contrôle institutionnel classique, puisqu'elles sont portées par des Actions Coordonnées Incitatives, dérogatoires des modes d'administration ministériels (elles transitent par le FNS et le FRT, fonds de financement gérés directement par les Directions de l'appareil ministériel, qui mettent ainsi en œuvre les déclinaisons des priorités thématiques du Ministère de la Recherche, et servent également dans un premier temps à financer des structures nationales de ressources scientifiques et technologiques, comme les GIP CNG et CNS, et le Réseau National des Génopoles). Les ACI donnent lieu à des Appels à Projets ; ces

interventions n'opèrent pas par la tutelle des établissements de recherche, qui devraient normalement prendre en charge dans le cadre de leurs missions et leurs champs d'application respectifs, la mise en œuvre pérennisée des actions déclarées prioritaires dans les politiques nationales de recherche, elles sont un moyen de gestion centralisée du ou des ministères concernés.

Les règles fixées dans ces dispositifs d'action publique définissent les catégories d'acteurs pertinents pour y participer, aboutissant à un élargissement du cercle des acteurs de la recherche publique à des sphères autres, celle du secteur industriel privé et des activités de production socioéconomique, celle des agences ou associations de développement économique, publiques ou professionnelles, centrales ou locales, implantées sur les territoires et liées à des autorités publiques territoriales. Les objectifs sont contractualisés sur une période de court terme, mais l'évaluation des résultats, qui est rarement confiée à une instance scientifique ou économique indépendante (le recours à l'EMBO pour le dispositif des génopoles s'érige en exception), n'est pas liée véritablement à la réallocation de moyens (exemple des incubateurs labellisés). La sélection finale des acteurs s'opère par une hiérarchisation des projets (obtention d'un label). Ce sont les « normes » liées au référent (le « modèle de diffusion » du type Triple Hélice) qui désignent les catégories d'acteurs pertinentes (laboratoires de recherche publics et privés, PME, associations, collectivités territoriales…) pour construire *in situ* des actions fédératives et de transfert des connaissances. Dans ce processus de sélection des différents acteurs[137], qui vont en partenariat appliquer une politique nationale dans des dispositifs institutionnels fréquemment localisés à l'échelon régional (incubateurs, pôles scientifiques et industriels, projets de PRES…), les pouvoirs publics nationaux « proposent » des dispositifs émergents néanmoins préformatés par des conditions d'encadrement et par des règles d'interconnexion des types d'acteurs sélectionnés, mais qui sont, selon nous, des « formes » flexibles, malléables par les configurations d'acteurs plus localisées qui vont en co-construire la substance de façon itérative et incrémentale (exemple du réseau des génopoles). Ces dispositifs sont d'autant plus « vides » qu'ils subissent le caractère erratique de la conjoncture économique, l'instabilité et l'insuffisance chronique des crédits de financement, les sursauts d'une action publique discontinue... Selon la porosité public/privé, l'extension des réseaux verticaux et horizontaux, l'interférence des acteurs de nature différente, qui caractérisent les configurations locales qui s'en saisissent dans des projets variés, les dispositifs donnent alors naissance à des structures protéiformes et évolutives (cf. les trajectoires différenciées des génopoles).

La régulation étatique s'exerce donc de façon affaiblie et indirecte, par le biais de cadres de coordination qui doivent garantir la cohérence des actions des différents partenaires mettant en œuvre la politique S§T nationale à différentes échelles. Cette régulation est faible quand elle porte sur des coalitions d'acteurs non stabilisées, qui utilisent leur marge de manoeuvre pour poursuivre des intérêts

[137] Aux Etats-Unis, les modalités de sélection des chercheurs créateurs d'entreprises sont très différentes, il n'y a pas d'Appels à projets, mais des postes temporaires de chercheurs financés sur 3-4 ans ; les chercheurs y poursuivent les recherches qu'ils veulent et vont jusqu'au développement, qui n'est en général pas celui prévu au départ.

divergents ; elle est plus forte, parce que conjointe, lorsque les configurations locales reflêtent des inter-relations aboutissant à des coopérations sur des objectifs de développement socioéconomique, s'inscrivant dans une stratégie régionale ou locale. Ce sont les modalités d'action de l'Etat qui sont en cause, dans ce « pilotage à vue », exempt d'une véritable stratégie qui révèlerait une politique pour la recherche.

Dans la phase actuelle, l'action étatique en France longtemps marquée par le jacobinisme contribue encore à construire en interdépendance les systèmes locaux, même si ceux-ci accueillent d'autres dynamiques, celle des grandes firmes qui sont davantage « nomades » (Pecqueur, Zimmermann) qu'ancrées dans des contraintes de territoires, celle surplombante de la mobilité accrue du capital mondialisé[138], celle des acteurs territoriaux entrant dans des coalitions plus ou moins stabilisées, au gré souvent de leur sensibilité aux dynamiques politiques, celle enfin des petites entreprises *high tech* qui impriment une exigence de compétitivité, une relation forte avec le milieu de la recherche publique, et un besoin de biens collectifs de proximité constituant des interfaces leur permettant d'accéder plus aisément aux ressources scientifiques, financières, et plus généralement entrepreneuriales.

Ces ressources spécifiques résultent des potentiels scientifique et technologique localisés, des formes de coopération entre les firmes, GE et PME, et avec la recherche publique, de stratégies d'organisations ciblées sur le développement économique régional ou local, et constituent globalement des avantages compétitifs offerts par la « proximité ».

Nombre de ces biens collectifs sont, dans le cas français, fournis et contrôlés par l'Etat, par le biais des structures qu'il met en place (fonds de financement des entreprises, à l'amorçage et pour le développement, plateformes technologiques, systèmes financiers régionalisés, incubateurs, formations, capacités d'expertise, infrastructures pour les laboratoires et pour les entreprises émergentes…), le plus souvent en relation avec ses nouveaux dispositifs d'intervention, ou par ses agences. Mais au relatif retrait de l'Etat sont corrélés un déplacement et surtout une multiplication des lieux de la régulation de l'action publique, donnant place à ce qu'il est convenu d'appeler la gouvernance.

Des modes de gouvernance locale émergeraient au niveau des systèmes territoriaux (régionaux, locaux…), « de manière dynamique et désordonnée »[139], articulant différentes régulations ou combinaisons et hybridations institutionnelles, selon une concurrence des échelles. Les systèmes locaux se recomposent, autour de la question du développement économique, et les autorités régionales et locales, mais également les acteurs économiques territoriaux, sont mobilisés en soutien aux dispositifs d'action publique initiés par l'Etat, mais qu'ils mettent en œuvre au niveau local dans des cadres négociés (contractuels), ou assignés (cofinancements) ; il en est ainsi de la participation des collectivités territoriales aux dispositifs d'incubation, aux pépinières d'entreprises, aux infrastructures et équipements de la recherche et des universités, aux grands projets thématiques, aux dispositifs de

[138] L'avantage décisif de la mobilité du capital dans la phase actuelle est d'autant plus prégnant que les structures scientifiques, politiques et sociales de l'Etat et des territoires sont immuables (cf. P.Le Galès, 2004).
[139] P. Le Galès, 2004.

recherche structurants, aux génopoles, aux cancéropôles…mais aussi à la production de biens collectifs intermédiaires nécessaires aux entreprises[140]. De plus en plus, avec le renforcement de l'intercommunalité et la prise de conscience de la concurrence économique mondialisée, se multiplient dans les régions qui ont acquis -dans un apprentissage organisationnel- une capacité de rationalisation et de coordination des interventions des différents acteurs, des initiatives locales qui subvertissent le cadre de la décentralisation. Nombre de Régions se veulent un acteur territorial fort, capable de catalyser les dynamiques et d'aligner les efforts dispersés (Rapport Blanc, 2004) ; elles entreprennent de structurer leurs interventions autour d'un cadre stratégique et programmatique distinct du CPER, pour un développement économique fondé sur les résultats de la recherche, et sur des coopérations inter-régionales ou transnationales pour des projets de R/D de niveau européen. Des Schémas Régionaux de Développement Economique, comprenant un volet Recherche et Enseignement Supérieur, voient le jour. L'exemple récent de l'Appel à projets de pôles de compétitivité est illustratif de cette tendance à un dynamisme des territoires, actionné par l'Etat, mais qui répond prolifiquement.

Mais les nouveaux transferts de compétences issus de la loi du 13 août 2004 risquent d'en limiter les effets, d'autant que les Conseils Régionaux craignent de passer d'une posture possible de « collectivité d'impulsion » stratégique à une place de « collectivité de gestion » (IGAENR, 2005).

L'Appel à projets sur les pôles de compétitivité a montré que les acteurs territoriaux opérationnels (entreprises, académiques, associations..) pouvaient se mobiliser d'eux-mêmes, et qu'en matière de politique de recherche, ils attendent une stratégie de l'Etat, qui décide en dernier ressort. L'Etat, quant à lui, se veut stratège, initiateur et dynamiseur de l'articulation entre la science et l'innovation, alors que le « foisonnement » de créations d'entreprises prôné dans le modèle anglo-saxon est combattu par l'exigence, en France, dans le domaine des biotechnologies, de la « preuve de la robustesse du concept » par de nouvelles instances centralisées, précédant des « prises de risques entrepreneuriales » plutôt fantomatiques ; le foisonnement serait donc surtout repérable dans les dispositifs institutionnels.

Cette recherche s'est heurtée à une triple difficulté :

- Le peu de recul historique sur le « changement de paradigme » dans les sciences du vivant, qui contraint empiriquement à ne considérer et mettre en lumière que les changements organisationnels dans le mode de production de la science qui sont liés à ce nouveau paradigme, sans préjuger de sa généralisation à l'ensemble de ces sciences, alors qu'une controverse émerge sur la portée heuristique du *« screening »* à haut débit sur le fonctionnement du vivant.

- Le caractère particulier de la diffusion des savoirs dans les biotechnologies, qui se traduit dans des trajectoires différentes des PME *high tech* créées. La dynamique des trajectoires de développement, plutôt qu'être liée à la localisation régionale et au potentiel de recherche qui y est accumulé, semble davantage dépendre de facteurs organisationnels, i.e. de la **variété** des mécanismes

[140] Par exemple Lyon BioAdvisor.

institutionnels et de réseaux qui permettent aux entreprises de capter et absorber des connaissances externes (Autant-Bernard, Mangematin, Massard, 2004). La circulation des savoirs tacites dépend de la mobilité des hommes. C'est la disponibilité d'une diversité de compétences scientifiques, et la capacité à développer des interactions entre disciplines, entre secteurs public et privé, entre producteurs et usagers, dans un effet d'agglomération, puis de synergie créée par une cumulativité de ces éléments diversifiés, qui devraient alors faire l'objet d'une politique S§T dans ce domaine au niveau régional, plutôt que des dépenses de R/D (généralement d'équipements et d'infrastructures) ou de soutien à des structures multiples de 'valorisation' et de transfert axées sur des segments de clientèle.

En ce sens, les génopoles seraient plus aptes à faciliter la création d'entreprises de biotechnologies à trajectoire positive si elles se construisent comme des maillons de réseaux divers, intra et extra régionaux, sur la base de plateformes technologiques nationales, que si elles ne visent qu'à une accumulation locale de connaissances et d'équipements. Mais le maillage peut créer du tissu industriel, il ne garantit pas la compétitivité. Celle-ci vient de positionnements stratégiques, à l'interface de réseaux verticaux entre niveaux, et horizontaux soutenus par une régulation transversale de l'action publique, reposant sur des coalitions stabilisées d'acteurs.

- Enfin, la conjoncture économique chaotique a provoqué des « coups d'accordéon » dans les politiques S§T et d'innovation, rendant celles-ci peu lisibles dans leur conception et leurs effets, particulièrement dans les sciences du vivant qui étaient en première ligne. La reconduction des budgets des génopoles n'est pas assurée d'année en année, et l'intérêt de la continuité d'investissements au-delà de la production d'avancées scientifiques due à l'exploration sur un nouveau dispositif instrumental, n'est pas avéré, ce qui donne aux génopoles leur caractère de structures temporaires. Les changements sont difficiles à apprécier ; pour la recherche, de nouveaux dispositifs viennent se greffer ou se cumuler avec ceux qui ne sont même pas encore à maturité, et les coopérations risquent de demeurer inefficaces si elles se superposent aux structures existantes.

On peut néanmoins soutenir, parce que *« l'approche par la gouvernance met l'accent sur la dimension contingente et les ordres locaux, et reconnaît la diversité des solutions institutionnelles à la question de l'action collective, de la coordination et du développement économique, loin des prétentions de la 'one best way' » (Le Galès),* que les conditions du " modèle" de recherche et d'innovation de la Triple Hélice ne semblent pas suffisamment réunies en France. Plutôt qu'une phase de transition vers ce modèle, on observe que la recherche publique et l'innovation sont interconnectées, dans les sciences du vivant, et que de nouveaux repères cognitifs et institutionnels, mais aussi dans les pratiques scientifiques, ont tendu à s'imposer au travers d'organisations hybrides, que peuvent être les génopoles en tant que nouvelles entités organisationnelles, à la fois par leur potentiel technologique ouvert et attractif pour des équipes de recherche publique et privée, et par leur capacité à favoriser l'innovation biotechnologique.

# BIBLIOGRAPHIE

**Amable B., Barré R., Boyer R.** *Les systèmes d'innovation à l'ère de la globalisation,* Paris, Economica, 1997.

**Arora A., Gambardella A.** The Changing technology of Technological Change : General and Abstract Knowledge and the Division of Innovative Labour. *Research Policy,* 1994, 23.

**Autant-Bernard C., Mangematin V., Massard N.** *L'influence de l'environnement régional sur la création et la croissance des PME de biotechnologie*. - Working Paper GAEL ; 2004-17. – Grenoble, UMR GAEL INRA-UPMF.

**Benko G., Lipietz A.** (dir.) *Les régions qui gagnent. Districts et réseaux, les nouveaux paradigmes de la géographie économique.* Paris, PUF, 1992.

**Branciard A**. *Espace d'innovation dans la biologie et recomposition d'espaces productifs : analyse des processus institutionnels et politiques en oeuvre*. 1999. 151 p. Rapport de recherche réalisé dans le cadre du Programme CNRS "Enjeux économiques de l'innovation" 1997-2000.

**Branciard A**. *France's search for institutional schemes to promote innovation : the case of genomics*. Workshop on "Innovation, industry and institutions in France", CEPREMAP, Paris, 28-29 février 2000. 35 p.

**Branciard A**. L'articulation science/innovation en France : dix ans d'action publique pour le développement de la génomique et des biotechnologies. Paris : CNRS, 2000. *(Les Cahiers de l'innovation ; 0005)*. 37 p.

**Branciard A**. *Politiques publiques et espace d'innovation dans la biologie : étude de dispositifs d'intégration science-industrie et de création d'entreprises : le cas de la Génopole d'Evry.* 2001. *Version remaniée* 2002. 153 p. Rapport de recherche réalisé dans le cadre du Programme du CNRS "Enjeux économiques de l'innovation" 1997-2000. Convention de partenariat scientifique et financier LEST UMR 6123 et Association Génopole d'Evry, oct.1998.

**Branciard A**. *La genopole d'Evry, action publique nationale et ancrage territorial : une injonction paradoxale ?* 15th Annual meeting on Socio-Economics, SASE - Society for the advancement of socio-economics, Aix-en-Provence, 26-28 juin 2003. 18 p.

**Branciard A**., **Mangematin V.,** *The Evolution of the French Public Policy to Promote Biotech Innovation : the case of Genomics.* Working paper, 2001. 19 p.

**Branciard A., Verdier E**. La réforme de la politique scientifique française face à la mondialisation : l'émergence incertaine d'un nouveau référentiel d'action publique, *Politiques et Management public,* juin 2003, vol. 21, n° 2, p. 61-81.

**Callon M**. Is Science a Public Good ? *Science, Technology and Human Values*, 19/4, 1994.

**Callon M**. (ed.). *The Laws of the Market*. Oxford, Blackwell Publishers, 1998.

**Callon M., Lascoumes P., Barthe Y**. *Agir dans un monde incertain, essai sur la démocratie technique,* Paris : Le Seuil, 2001.

**Cassier M.** L'engagement des chercheurs vis à vis de l'industrie et du marché : normes et pratiques de recherche dans les biotechnologies. In Alter N. *Les logiques de l'innovation, Approche pluridisciplinaire,* Paris, La Découverte, 2002.

**Crespy C**. *Les Régions françaises et la recherche dans la société de la connaissance. Proposition d'un cadre interprétatif.* Séminaire de thèse du LEST, 10/05/2005, 36 p. Texte discuté par P. Le Galès.

**Dasgupta P., David P.A**. Towards a New Economics of Science. *Research Policy*, 1994, 23 (5).

**Ergas H.** *A future for Mission-oriented Industrial Policies ? A Critical review of Developments in Europe*, Paris, OECD, 1992.

**Etskowitz H., Leydesdorff L.** *Universities and the Global Knowledge Economy. A triple Helix of University-Industry-Government Relations*, Pinter, London and Washington, 1997.

**Etskowitz H., Leydesdorff L.**, The dynamics of innovation: from National Systems and 'Mode 2' to a triple helix of university-industry-government relations*, Research Policy,* 2000, 29, pp.109-123.

**Foray D.** *L'économie de la connaissance*. La Découverte, Coll. Repères, 2000.

**Gaudillière JP.** Les logiques instrumentales de la génomique*, Biofutur* 206, 2000.

**Gibbons M.** et al. *The new Production of Knowledge, The dynamics of Science and Research in Contemporary Societies*, Sage, Londres, 1994.

**Hall P., Soskice D.** (dir.) *Varieties of Capitalism, the Institutional Foundations of Comparative Advantage*, Oxford University Press, 2000.

**Hatchuel A., Le Masson P., Nakhla M.** *Plateformes techniques et politiques scientifiques. Vers de nouvelles logiques de constitution et de gestion des dispositifs techniques partagés dans un contexte de recherche.* Ecole des mines de Paris, Centre de Gestion Scientifique, Rapport de recherche, 2004.

**Hollingworth R., Boyer R.** (dir.) *Contemporary Capitalism, the Embeddedness of Institutions*, Cambridge University Press, 1997.

**Jordan B.** *Chroniques d'une séquence annoncée, 1992-2002 : dix ans de programmes Génôme*, Paris, Ed. EDK, 2003.

**Kirat T.** Innovation technologique et apprentissage institutionnel : institutions, proximité dans la dynamique des systèmes d'innovation territorialisés. *Revue d'Economie Régionale et Urbaine*, 1993 (3).

**Kline S., Rosenberg N.** An overview of Innovation. In Landau R., Rosenberg N. (eds) *The Positive Sum Strategy.* National Academy Press*,* 1986.

**Knorr-Cetina K**. *Epistemic Cultures : How the Sciences Make Knowledge*, Cambridge : Harvard University Press, 1999.

**Kuhn T.** *The Structure of scientific Revolutions.* Chicago : University of Chicago Press, 1962.

**Lanciano-Morandat C, Verdier E**. Dynamiques des régimes sociétaux d'enseignement supérieur et d'innovation. *Revue internationale de politique comparée,* 2004, vol. 11, n° 3, numéro spécial "Comparaisons internationales en politiques publiques : méthodes, stratégie de recherche et interprétation". p. 369-388.

**Larédo P.** Change in the EU. Six major challenges facing public intervention in higher education, science, technology and innovation, *Science and Public Policy*, 2003, 30 (1).

**Larédo P., Mustar P**. Innovation and research policy in France (1980-2000) or the disappearance of the Colbertist state, *Research Policy,* 2002, 31.

**Larédo P., Mustar P**. (dir.) *Research and Innovation Policies in the New Global Economy. An International Comparative Analysis,* Edward Elgar, 2001.

**Larédo P., Mustar P**. Public sector Research : A Growing Role in Innovation System. *Minerva*, 2004, 42 (1).

**Lascoumes P., Le Galès P.** (dir.) *Gouverner par les instruments*. Paris, Presses de Sciences Po, 2004.

**Le Galès P.** Régulation, gouvernance et territoires. In Commaille J., Jobert B. (ed.) *Les métamophoses de la régulation politique*, Paris : LGDG, 1998.

**Le Galès P.** Gouvernance des économies locales en France : à la recherche de la coordination perdue. *Année de la Régulation*, 2004, (8).

**Lundvall B.** Innovation as an Interactive Process. In Dosi G. et al. (ed.) *Technical Change and Economic Theory.* Pinter, 1988.

**Lundvall B.** (ed) *National Systems of Innovation. Towards a Theory of Innovation and Interactive Learning*. Pinter, 1993.

**Lundvall B.A., Borras S.** *The globalising learning economy : Implications for innovation policy*. TSER programme. DG XII, Commission of the European Union, 1997.

**Malerba F., Orsenigo L.** Schumpeterian patterns of innovation are technology specific. *Research Policy*, 1996, 25 (3).

**Mangematin V. et al.** Sectoral systems of innovation, SMEs development and heterogeneity of trajectories. *Research Policy*, 2003, 32, (4).

**Mangematin V., Peerbaye A.** Les grands équipements en sciences de la vie : quelle politique publique ? *Revue Française d'Administration Publique*, 2005.

**Maurice M., Sorge A.** *Dynamique industrielle et capacité d'innovation de l'industrie de la machine-outil en France et en RFA. Analyse sociétale des rapports entre espace de qualification et espace industriel*. Aix en Provence, LEST/CNRS, 1989.

**Mustar P., Penan H.** (ed.) *Encyclopédie de l'innovation.* Paris : Economica, 2004.

**Papon P.** Recherche, aménagement du territoire et pouvoir régional, ou le jacobinisme éclairé. In Esterlé A., Schaffar L. (dir.) *Organisation de la science et conformisme scientifique*. Paris, PUF, 1994.

**Papon P.** Research Institutions in France : Between the Republic of Science and the Nation-state Crisis, *Research Policy*, 1998, 27.

**Pavitt K.** What makes basic research economically useful ? *Research Policy*, 1991, 20.

**Pecqueur B., Zimmerman J.B.** *Economie de proximités,* Paris, Lavoisier, 2004.

**Pestre D.** La production des savoirs entre académie et marché. Une relecture historique du livre « The New Production of Knowledge » éd. par M. Gibbons. *Revue d'Economie Industrielle*, 1997, n°79.

**Rabeharisoa V., Callon M.** *Le pouvoir des malades. L'Association Française contre les Myopathies et la recherche.* Paris : Presses de l'Ecole des Mines, 1999.

**Revue d'Economie Industrielle** n°spécial *L'économie industrielle de la science.* 1997**,** n° 79.

**Rip A.** Regional Innovation Systems and the advent of Strategic Science**.** *Journal of Technology Transfer,* 2002, 27.

**Salais R., Storper M.** *Les mondes de production*, Paris, EHESS, 1992.

**Vinck D.** Les objets intermédiaires dans les réseaux de coopération scientifique, *Revue Française de Sociologie,* 40, 1999.

## Rapports

**Beffa J.L.** *Pour une nouvelle politique industrielle*, Paris, La Documentation française, 2005.

**Blanc C**. *Pour un écosystème de la croissance*. Rapport au Premier Ministre, mars 2004.

**Cour des Comptes.** Rapport 2003. Chapitre V La recherche.

**Cour des Comptes.** *Les activités de valorisation des établissements publics à caractère scientifique et technique.* Coll. Rapports Publics, Journaux Officiels, Paris, 1997.

**Cour des Comptes.** *La valorisation dans les établissements publics d'enseignement supérieur.* Coll. Rapports Publics, Journaux Officiels, Paris, 1999.

**Door J.P.** *Rapport d'information sur la recherche publique et privée en France face au défi international.* Assemblée Nationale, déc.2004.

**Direction Régionale de l'Industrie, de la Recherche et de l'Environnement.** *Les Technologies Clés en Région Provence Alpes Côte d'Azur.* Rapport d'étude. DATEM, oct.2002.

**Ernst § Young.** *Rapport sur les Génopoles*. 2003.

**European Molecular Biology Organisation.** *Review of the French Genopoles System*, EMBO, 2003.

**Fontagne L., Lorenzi J.H**. *Désindustrialisation-Délocalisation.* CAE, nov.2004.

**Guillaume H.** *Rapport de mission sur la technologie et l'innovation.* Paris, La Documentation Française, 1998. Rapport présenté au Ministre de l'Education Nationale, de la Recherche et de la Technologie, au Ministre de l'Economie, des Finances et de l'Industrie, et au Secrétariat d'Etat à l'Industrie.

**Inspection Générale de l'Administration de l'Education Nationale et de la Recherche**. IGAENR. *Recherche et Territoires*. Rapport au Ministère de l'Education Nationale, de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche, novembre 2005.

**Kopp P., Laurent T.** *Biotechnologies et hautes technologies : le Retard Français.* Rapport pour France Biotech, 2001.

**Kopp P. (dir.)** *Panorama des biotechnologies en France.* Ed.déc.2004. France Biotech, CDC Entreprises, FTEI, Ministère délégué à la Recherche.

**Le Déaut J.Y**. *La place des biotechnologies en France et en Europe.* OPECST, janv.2005.

**Lesourne J.** *L'état actuel du système français de recherche et d'innovation et des politiques publiques*, Rapport de l'Opération FutuRis, 2004.

**Majoie B.** *Recherche et innovation : la France dans la compétition mondiale.* Rapport au Commissariat Général du Plan, La Documentation Française, 2000.

**Ministère de la Recherche. Délégation à la Technologie.** *Mesures de soutien à l'innovation et à la recherche technologique. Bilan au 31déc.2001 (mars 2002). Bilan au 31déc.2002 (avril 2003). Bilan au 31 déc.2003 (avril 2004).*

**Ministère de l'Education Nationale. Direction de la Programmation et du Développement.** *Etude sur les profils scientifiques et techniques régionaux.* V. Mangematin, N.Massard, C.Autant-Bernard, M.Carrere, R.Coronini, L.Nesta, S.Riou (UMR GAEL INRA-UPMF, CREUSET), avril 2003.

**Ministère de l'Economie, des Finances et de l'Industrie. DIGITIP.** *Régions et Technologies clés. Quelles stratégies ?* 2004.

**Observatoire des Sciences et des Technologies.OST.** *Cartographie des compétences scientifiques et technologiques régionales. Synthèse des principaux résultats.* Etude pour le Ministère de l'Economie, des Finances et de l'Industrie, DIGITIP, 2002.

**OCDE**. Tableau de bord. Perspectives de la science, de la technologie et de l'industrie. *Vers une économie fondée sur le savoir. Science et innovation.* Paris, 2003.

**Observatoire des Sciences et des Technologies.OST.** *Analyse bibliométrique de la recherche en génomique au cours de la décennie 90.* Etude commanditée par le Programme Génomique du Ministère de la Recherche et par le Réseau National des Génopoles. Octobre 2003.

**Poncet C., Mignot J.P**. *Rapport sur la Génopole Montpellier Languedoc Roussillon. Un état des lieux sur l'industrialisation des connaissances dans les sciences du vivant*. Groupe RIO-LERASS, Université de Montpellier 1, Université de Toulouse 3, 2004.

**Région Provence-Alpes-Côte d'Azur. Conseil Economique et Social.** *Le développement des biotechnologies en région Provence-Alpes-Côte d' Azur.* Avis du 20 septembre 2004.

*ANNEXES*

## *ANNEXE METHODOLOGIQUE*

Cette recherche s'inscrit dans une succession de travaux que j'ai menés sur la génèse du domaine de la génomique en France et le développement d'une nouvelle génération de biotechnologies, du point de vue d'une économie politique et d'une approche institutionnaliste des sciences et de l'innovation, en premier lieu dans le cadre du Programme CNRS « Enjeux économiques de l'innovation » (1997-2000).

Ces recherches ont mis en relief l'émergence d'un espace scientifique et technique de la génomique autour de plateformes technologiques, ensembles modulaires et mutualisés d'instruments à grande échelle, qui a donné place en sciences du vivant à des institutions intermédiaires d'hybridation de la recherche et du monde socioéconomique, construisant l'espace génomique. Ces institutions, dont Genopole® Evry est à la fois prime fondatrice et emblématique, sont porteuses d'une dynamique d'innovation territorialisée.

Ma recherche en temps réel sur la création et le développement de Genopole® Evry (1998-2001) a bénéficié dès l'origine, du fait du caractère pionnier de mes précédentes investigations de défrichage sur la constitution de l'espace génomique en France[141], de l'accueil et du soutien de Pierre Tambourin, Directeur Général de Genopole®, et de son *staff*. Qu'ils en soient ici chaleureusement remerciés.

A la suite, les génopoles sont devenues un objet de recherche pour les économistes, les politistes, et les sociologues, en tant que structures expérimentales illustrant en France l'implémentation d'un nouveau 'modèle' d'organisation de la recherche et de production des savoirs (interprété comme relevant du " Mode 2 ", ou de la " Triple Hélice ", dans la littérature académique en sciences sociales), combinant l'excellence scientifique, couplée à une instrumentation issue d'un changement technologique radical et créateur de nouveaux objets et méthodes, avec la production contextualisée de valeur socioéconomique ; les génopoles sont aussi révélatrices des tensions entre le local et le global, dans le cadre du paradigme de l' « économie de la connaissance », qui lie la croissance économique au développement et à l'exploitation des connaissances scientifiques. Les travaux de recherche en sciences sociales sur les génopoles présentent donc maintenant une certaine cumulativité.

[141] Ces travaux sont concomitants de ceux de V.Rabeharisoa et M.Callon, en sociologie des sciences, sur le rôle de l'AFM dans l'essor de la recherche génomique en France (cf.Bibliographie, 1999); et également de l'audit interne du CNRS sur l'impact de l'AFM sur les orientations de la recherche en sciences du vivant (Rapport B.Kahane, 1998).

La recherche dont rend compte ce rapport a porté sur le développement économique appuyé sur les potentiels scientifique et technologique en génomique dans les régions, prenant l'exemple de Marseille Nice Génopole en Provence Alpes Côte d'Azur, situé dans des éléments comparatifs avec Montpellier Languedoc-Roussillon Génopole et Rhône-Alpes Génopole ; elle s'est aussi intéressée, pour tracer un cadre général, à la dynamique de la politique nationale S§T visant à une mise en cohérence des acteurs multiples de l'action publique, à différents niveaux, et à l'insertion des divers protagonistes de la production de la science et de l'innovation dans le cadre européen. A ce titre, une attention particulière a été portée aux nombreux dispositifs d'action publique impulsés centralement par l'Etat, auxquels émargent les génopoles, qui ont pour but de rapprocher les acteurs, scientifiques ou de nature différente, pour les faire agir en synergie au niveau local ou en réseaux, dans une perspective de développement économique lié à l'essaimage et au transfert ; et aussi aux dispositifs mis en œuvre à des niveaux territoriaux pour tirer un parti optimal des forces scientifiques, technologiques et industrielles, trop souvent dissociées, existantes sur le territoire, et les corréler dans l'inter-régional pour parvenir à des masses critiques (*science districts*, *clusters*, pôles de compétitivité…).

Les matériaux de mes précédentes recherches ont été réutilisés, pour une mise en perspective historique des génopoles et des modes d'articulation science/innovation dans les sciences du vivant, notamment des matériaux (entretiens sur Evry, au Ministère de la Recherche, au CNRS, à l'INRA, à l'INSERM, avec des acteurs scientifiques, économiques et politiques) et documents issus de ma recherche en observation participante sur Genopole® Evry. Quelques entretiens menés sur Evry par Jean-François Picard, historien CNRS, dans le cadre de sa recherche sur l'Histoire biomédicale en France, ont également été mobilisés.

L'action publique nationale pour la recherche en sciences du vivant et l'innovation en biotechnologies a été étudiée, outre l'utilisation de mes précédents entretiens et travaux sur documents et archives, par l'analyse des discours ministériels, l'assistance à des conférences publiques, la lecture de nombreux rapports, articles, et documents officiels ou professionnels sur la politique de recherche en France, sur l'économie (nationale et internationale) des biotechnologies et de l'industrie pharmaceutique, sur les divers dispositifs d'aide à la création d'entreprises et en faveur de l'innovation, sur la politique de coordination des organismes de recherche pour le recensement et le développement de plateformes technologiques en SDV, dispositifs instrumentaux porteurs de la dynamique de recherche et d'innovation en génomique et biotechnologies (cf. Bibliographie).

S'y ajoute la consultation des sites web des Ministères, de l'ANVAR, des organisations professionnelles d'entreprises de biotechnologies, du Comité National de la Recherche en Génomique. Les analyses statistiques françaises de R/D et spécifiques sur les biotechnologies proviennent le plus souvent du Ministère de la Recherche (DEPB3), de l'OST et de France Biotech ; celles européennes, de l'OCDE et de la Commission Européenne (notamment Programmes EBIS puis EPOHITE). Des sources internationales (notamment nord-américaines) ont également été utilisées.

Ma participation au Carrefour national puis Européen des Biotechnologies en 2001 (Nîmes), 2002 (Lille), 2003 (Nantes), 2004 (Marseille) a été une opportunité d'approfondir ma connaissance du milieu et des domaines des biotechnologies, de leurs avancées scientifiques et technologiques, de leur évolution économique, de leurs débats ; de même des réunions tenues par France Biotech, par la FTEI, et par la Fédération Française des Incubateurs.

Au niveau du Réseau National des Génopoles, les sources sont les compte-rendus des Réunions du Comité des Génopoles, ma participation à des réunions techniques « Gestion des Génopoles » couplées aux réunions ouvertes du Comité des génopoles, mes entretiens avec Marie-Dominique Troyon, Chargée de mission à Genopole® Evry puis au CNRG pour l'animation et la coordination du Réseau, ainsi qu'avec Bertrand Jordan (action IST/CST).

Pour Marseille Nice Génopole, la mise en perspective historique s'est appuyée sur des archives de Méditerranée Technologies et de son premier directeur (D.Pardo), et sur des entretiens avec des acteurs scientifiques, politiques et économiques témoignant des formes de rapprochement entre la recherche et l'industrie sur la région ; et des entretiens avec l'ancien Directeur du Développement Economique et le Président du Collectif Andromède, pour la Région.

Pour la création de Marseille Génopole, j'ai pu consulter les différents schémas et projets élaborés par Bertrand Jordan, qu'il a mis à ma disposition. Je le remercie vivement de toute son aide à cette recherche.

Le développement de la génopole a été suivi par mon assistance ponctuelle aux réunions du Comité Exécutif de la génopole, entre fin 2002 et l'automne 2004, et aux réunions de présentation de MNG, soit internes au Réseau, soit extérieures en direction d'autres acteurs scientifiques et économiques, ou politiques ; et par des visites réelles ou virtuelles (site web) des plateformes technologiques des regroupements d'équipes sur une thématique. Je remercie Emmanuelle Chouvet, Attachée de direction et gestionnaire de MNG, de m'avoir donné accès à différents documents internes de la génopole.

J'ai eu des entretiens sur Marseille, avec B.Jordan, fondateur et coordinateur scientifique de la génopole, avec des chercheurs responsables d'Opération MNG, des directeurs d'IFR et d'unités de recherche participantes, le Responsable Administratif et Financier de MNG. Sur l'environnement scientifique et économique de la génopole, s'ajoutent des entretiens avec des Chargés de cellules de partenariats et de valorisation, des responsables de structures de transfert, des directeurs d'incubateurs et de structures d'accompagnement à la création d'entreprises, des PDG de *start ups*.

Sur Nice, un entretien a eu lieu avec le Responsable de la Plateforme Transcriptome, co-responsable de l'Opération Transcriptome.

En ce qui concerne la mission de valorisation de MNG dans le champ des biotechnologies, dans un périmètre élargi, j'ai participé à des réunions du Comité Bio-Nutrition-Santé dont la CCIMP

avait l'initiative, puis à celles de l'Association Bioméditerranée. J'ai également été partie prenante de réunions de la MDER[142] rassemblant différents acteurs d'intermédiation sur le projet de *cluster* Biotechs. Enfin j'ai assisté à des présentations des projets de pôles de compétitivité en sciences du vivant.

Sur Rhône-Alpes Génopole, j'ai eu plusieurs entretiens avec le Directeur de la génopole, et avec des responsables de thématiques ; ainsi qu'avec le Directeur du Développement économique de la génopole. J'ai assisté à des présentations de Rhône-Alpes Génopole à Grenoble, en avril 2002 à l'ISN, et en septembre 2003 à la Ville de Grenoble. Sur l'environnement économique, j'ai eu des entretiens avec la directrice adjointe de l'incubateur CREALYS et le DRRT, j'ai écouté la présentation de l'incubateur GRAIN par son directeur au cours d'une Journée de la Fédération Française des Incubateurs (2002), j'ai assisté à un colloque organisé par l'ARTEB (Lyon, 2002). J'ai utilisé les sites web des équipes participantes, et des différentes structures de développement économique de la région (Fondation Rhône-Alpes Futur, associations, agences..).

Sur Montpellier Languedoc-Roussillon Génopole, une recherche a été faite par C. Poncet et JP. Mignot (cf. Bibliographie), avec lesquels j'ai une relation de collaboration de longue date. J'ai participé aux rencontres qu'ils ont organisées sur « L'industrialisation des connaissances dans les sciences du vivant » en mai 2003 à Toulouse, IUT Université de Toulouse 3 et Université de Montpellier 1. La recherche sur Montpellier L-R Génopole a été présentée par Christian Poncet dans la réunion « Clusters et génopoles », 30 septembre 2004, à Marseille. Plusieurs présentations de la génopole, auxquelles j'ai assisté, ont été faites par ses deux directeurs.

Enfin j'ai participé à des débats entre des membres du Mouvement « Sauvons La Recherche » et des représentants de la Région.

Si cette nouvelle recherche a été pour moi l'occasion d'un approfondissement de connaissances ardues mais passionnantes sur la génomique et post-génomique, et aussi d'un ancrage sur l'économie et les politiques des biotechnologies, grâce à l'ouverture dont ont fait preuve des acteurs spécialistes de ces domaines et dont je leur suis très reconnaissante, les erreurs subsistant dans ce texte quant au domaine des sciences du vivant sont de ma seule responsabilité.

[142] Mission de Développement Economique Régional

## *ANNEXE 1*

## Charte des plates-formes de recherche en sciences du vivant définie par le Ministère de la Recherche et la Coordination RIO en 2002

*Une plate-forme est le regroupement sur un même site des équipements et des moyens humains destinés à offrir à une communauté d'utilisateurs des ressources technologiques de haut niveau.*

En adoptant la présente charte, la plate-forme s'engage à une ouverture large au niveau régional et national, non seulement aux équipes du site, mais aussi aux expérimentateurs extérieurs, quel que soit leur rattachement (organismes publics, entreprises…). La reconnaissance d'une plate-forme et les moyens spécifiques (financement, personnel) qui en découlent sont conditionnés par un cahier des charges général, qui pourra être précisé selon la thématique de la plate-forme.

***Ouverture*** – La plate-forme devant être ouverte aux équipes extérieures au site, les locaux qui lui sont affectés doivent présenter une superficie suffisante pour accueillir les équipes utilisatrices. Cette ouverture impose des effectifs dédiés à la plate-forme qui ont la capacité de répondre à la demande de service et d'encadrement.

***Mode de gestion*** – Le fonctionnement et l'animation de la plate-forme sont sous la responsabilité d'une personne bien identifiée. La plate-forme se dote d'un conseil scientifique, comportant des utilisateurs et des experts extérieurs, qui définit les priorités des projets, s'assure de la qualité des prestations offertes et propose les évolutions méthodologiques. La plate-forme affiche de manière formalisée l'offre de service, les conditions d'accès et les tarifs. Le fonctionnement de la plate-forme impose la mise en place d'un management de la qualité inspiré par la norme ISO 9001, version 2000.

***Evolution technologique*** – La plate-forme doit assurer la pérennité de sa performance technologique par une veille technologique active et un plan d'action pour la mise à niveau des matériels et la formation des personnels. Cet objectif est d'autant mieux atteint que la plate-forme soutient des recherches à caractère méthodologique aboutissant à des publications scientifiques ou à des actions de valorisation (dépôt de brevet, création de jeunes pousses…).

***Formation*** – Les ressources humaines et matérielles disponibles sur la plate-forme sont mises à profit pour la formation d'étudiants (stagiaires, doctorants…), d'ingénieurs et techniciens et pour des programmes d'animation et de formation scientifiques et techniques (séminaires, ateliers, sessions d'études…).

***Evaluation*** – Le respect des directives énoncées dans le cahier des charges doit être évalué pour chaque plate-forme par une instance mandatée par les organismes ayant procédé à l'affectation des moyens spécifiques. Le degré d'ouverture de la plate-forme aux équipes extérieures est un critère majeur d'évaluation. Cette évaluation a posteriori sera effectuée périodiquement et conditionnera la poursuite du financement ou le maintien du personnel dédié.

*ANNEXE 2*

## Préconisations du Rapport Ernst § Young 2003 sur les génopoles

**1. L'organisation des génopoles est en décalage avec les objectifs initiaux** :

Les actions à prévoir sont :
(i) Assurer le financement de petites équipes de personnes qualifiées (2 à 5), qui consommerait un budget de fonctionnement d'environ 5 à 10% du budget total pour, d'une part assurer le fonctionnement scientifique et technique des plateformes, d'autre part opérer le suivi des investissements et de la gestion comptable et administrative *(NA Cette seconde fonction est bien remplie sur MG avec une remontée des informations par le responsable de chaque opération vers la cellule de gestion pour un suivi analytique personnalisé, pour les dépenses et les demandes de financement ; pour les crédits ministériels, l'étalement sur 3 ans de leur versement et le fait que l'Université soit le centre récepteur rendent difficile une comptabilité par exercice. Par ailleurs, le recrutement de personnel dédié pour les plateformes pose des problèmes différents).*
(ii) La création d'un poste de prospection de projets serait souhaitable, pour l'accompagnement de la valorisation. L'action de communication S§T peut être prise en charge au niveau local, ou relayée par une mutualisation au niveau national *(NA L'action IST/CST a été animée au niveau du Réseau jusqu'à fin 2003).*
(iii) Ernst§Young suggèrent un mode de direction tripode (scientifique, gestionnaire, animation et valorisation), sur l'expérience de MG.

**2. La construction de pôles d'excellence constitue un objectif majeur pour chaque génopole :** pour ce but, Ernst§Young proposent 2 hypothèses de réajustement : (i) réduire le champ thématique de chaque génopole en recentrant sur un noyau dur technologique à travers une rationalisation des investissements, (ii) répartir les investissements dans chaque génopole à hauteur des résultats (indicateurs). Concrètement, il s'agirait de redéfinir des axes thématiques en acceptant de faire des choix, et leur répartition sur le territoire pour faire émerger quelques pôles d'excellence éventuellement en réseau ; et d'établir à court terme un projet concerté avec les acteurs locaux dans l'optique d'un consensus régional sur les choix à effectuer, et d'obtention de financements complémentaires *(NA La convergence de l'excellence scientifique et des stratégies de développement économique des collectivités territoriales n'a rien d'assuré, elle est modulable selon la construction sociétale de la configuration des acteurs).*

**3. La création de valeur constitue un impératif pour les génopoles**, de niveau équivalent à l'excellence scientifique. Il faudrait donc (i) redéfinir comme prioritaire la mobilisation des génopoles dans le transfert de technologie et la valorisation des résultats de la recherche, (ii) renforcer les liens entre laboratoires et structures de valorisation en amont de la création d'entreprises, et avec les incubateurs, l'intégration des génopoles dans le tissu économique local étant hétérogène mais généralement insuffisante.

**4. Les plateformes sont sous-utilisées par rapport à l'effort d'investissement :** Il faudrait
(i) établir un consensus sur un prix de revient (coût marginal ou coût complet) et les variétés de prix d'accès, (ii) définir précisément une offre de prestations ciblées à destination d'une demande

d'entreprises *(NA Dans sa phase d'émergence, MG a peu d'utilisateurs externes industriels),* (iii) avoir une meilleure visibilité par les acteurs externes, (iiii) avoir un personnel qualifié scientifiquement mais avec des compétences en valorisation.

**5. La visibilité globale du dispositif du Réseau des génopoles souffre d'un déficit de communication.** Il faudrait (i) valider une représentation unique du Réseau avec des déclinaisons locales, (ii) adopter un discours commun sur la structure et les objectifs du Réseau dans un souci de cohérence vis-à-vis de l'extérieur, (iii) assurer une animation nationale inter-génopoles et pour les actions d'IST/CST, avec un budget de fonctionnement ad hoc, en s'appuyant sur les compétences de Génopole Evry *(NA Cette fonction a été assurée par B.Jordan, coordinateur scientifique de MG, avec une Chargée de mission de Genopole Evry ; en outre, il a organisé ou participé à de nombreuses manifestations nationales et internationales de communication et débats sur la génomique et les biotechnologies, avec des publics scientifiques, de décideurs, d'industriels, ou grand public).*

**6. Le pilotage des génopoles peut être développé avec des indicateurs homogènes** (guide de référence début 2003). Ces indicateurs peuvent favoriser la comparaison et les échanges de bonnes pratiques, ils sont appelés à être modifiés avec l'évolution du dispositif.

**7. Les incitations à la mise en place de formations mixtes apparaissent insuffisantes.**
Il faudrait (i) développer des formations multidisciplinaires pour le secteur des biotechnologies, (ii) favoriser des profils ingénieurs/scientifiques sur les plateformes capables de manager des projets à grande échelle, (iii) anticiper le déficit de chercheurs spécialistes et interdisciplinaires, (iiii) encourager la mise en place de formations mixtes scientifiques et management.

## *ANNEXE 3*

## Quelques extraits du Rapport de la Cour des Comptes 2003 sur la Recherche

La Cour constate que ***le dispositif central de pilotage de la recherche française souffre d'une instabilité chronique des structures, d'une discontinuité dans l'action et d'une absorption par la gestion au détriment de l'orientation et de l'impulsion stratégiques***. Ces constats sont d'autant plus préoccupants que le Ministère de la recherche n'est plus le seul lieu de pilotage central de la recherche en France, les institutions européennes l'orientant de façon croissante dans le cadre des PCRD…. L'instabilité des structures ministérielles s'est accompagnée d'une prolifération d'instances de conseil scientifique que le Ministère de la Recherche explique par son besoin d'expertise scientifique et par l'importance de la demande économique et sociale dans la définition et le suivi des politiques de recherche….

La politique mise en œuvre manque de coordination, notamment en matière de système d'information, il n'y a pas eu de gestion prévisionnelle de l'emploi, sauf dans une démarche tardive, et les contrats pluriannuels ne sont pas dotés d'indicateurs.

La Cour a constaté que les actions incitatives soulevaient un débat de principe qui peut expliquer la discontinuité qui les caractérise et un mode de gestion centralisé qui rend difficile leur évaluation et leur transformation en actions pérennes…Les financements incitatifs visent à orienter les travaux des laboratoires existants vers des priorités thématiques définies par le ministère. Ces crédits, alloués dans le cadre d'appels à projets, visent aussi bien la structuration d'équipes de recherche (exemple du Programme génomique), la promotion du travail interdisciplinaire ou inter-organismes, ou le soutien aux jeunes chercheurs. Créées pour une durée de deux à quatre ans, les actions concertées incitatives doivent normalement être prises en charge ensuite par les structures de recherche pérennes, dans le cadre normal des missions qui leur incombent et dans leurs champs disciplinaires respectifs….Mais la Cour observe que les attitudes des établissements de recherche restent dissemblables, et reflètent moins des différences de statut qu'une insuffisance de résolution des dirigeants.

***L'évolution discontinue des fonds incitatifs :*** Le cap d'une priorité pour les sciences du vivant a été maintenu, mais la politique a fortement fluctué dans ses montants. En 1985, l'essentiel du FRT (62%) a été consacré aux « programmes mobilisateurs » sur les biotechnologies. Un an plus tard, les crédits du FRT étaient réduits de moitié et toutes les actions lancées auparavant s'en trouvaient inéluctablement affectées…. Le CIRST du 3 octobre 1996 invite les établissements de recherche à développer eux-mêmes des actions incitatives internes pouvant aller jusqu'à représenter 20% des crédits de fonctionnement des laboratoires. En conséquence de ce choix politique, la dotation totale du FRT diminue et se concentre sur les acteurs privés en vertu du principe que « *le FRT ne peut plus se concevoir comme un instrument de pilotage de la recherche publique* ». Deux ans plus tard, un choix radicalement différent est à nouveau opéré par le CIRST de juin 1999. Face à la dispersion des moyens des EPST, il estime qu'une coordination doit être assurée par des ACI *« destinées à développer des recherches dans des secteurs prioritaires et pour lesquels l'appareil de recherche est mal adapté »*. Dans le cadre de ces nouvelles orientations, des infléchissements substantiels interviennent. Le FRT est en effet réorienté vers le soutien à la création d'entreprises innovantes, les actions principalement conduites à travers les Réseaux de recherche et d'innovation technologiques (RRIT) associant laboratoires publics et privés. Dans la même logique de mise en commun, le FRT finance d'autres actions, comme les « incubateurs » d'entreprises ou le concours national de création d'entreprises innovantes. Quant au FNS, destiné depuis sa création à financer des recherches de base sur des thématiques prioritaires, il est géré par la Direction de la Recherche. C'est au sein de ses départements scientifiques que sont conçus les programmes ou les ACI, qui sont les déclinaisons précises des priorités politiques arrêtées lors des CIRST. Le FNS sert également à financer certaines structures de recherche, et notamment les différents GIP créés dans le domaine de la génomique (Centre National de Séquençage, Centre National de Génotypage).

Marquée par la fluctuation des motivations, des modes d'intervention et des moyens financiers, la politique incitative du MR se caractérise depuis vingt ans par une grande instabilité. Plus encore, la Cour a constaté que ces fonds incitatifs tendent à constituer des moyens de gestion centralisée et sans évaluation du ministère, et se transforment *de facto* en guichet supplémentaire pour les organismes publics (les laboratoires publics des EPST et des universités mobilisent 55% des financements totaux du FRT pour les Sciences du Vivant…). A ce niveau d'aide, on ne saurait parler de recherche de mixité, mais bien de financement direct de la recherche publique.

L'orientation de la recherche par des fonds incitatifs pose en définitive au Ministère de la recherche des questions essentielles en ce qui concerne la définition des thématiques pouvant donner lieu à actions incitatives, l'association des établissements de recherche à leur mise en œuvre, l'évaluation et la transformation des actions en programmes de recherche pérennes. Force est de constater qu'en l'état actuel des choses, les pratiques observées n'apportent pas de réponse claire et satisfaisante en terme d'efficacité…

Pour surmonter la crise de confiance entre les établissements de recherche et le ministère, trois conditions devraient être réunies. Tout d'abord un débat sur le rôle de l'Etat dans l'orientation de la recherche serait d'autant plus utile aujourd'hui que la formalisation des priorités politiques de la recherche « remonte » de plus en plus vers le niveau européen, voire des problématiques mondiales, et qu'à l'inverse, la mise en œuvre de ces priorités politiques « descend » vers les unités de recherche et les laboratoires installés dans les régions. Cette situation conduit à s'interroger sur ce que doit être le rôle des échelons intermédiaires que sont l'administration centrale du ministère de la recherche et les directions nationales des grands organismes. Ensuite, **tout en garantissant l'autonomie des établissements à partir d'une démarche contractuelle rénovée, le ministère doit tenir compte de l'impact des programmes et des réseaux européens ainsi que des actions des régions au travers d'appels d'offre ou de financements d'équipements**.

***Réponse de la Ministre Déléguée à la Recherche et aux nouvelles technologies*** *:*

*On ne peut contester que les changements répétés intervenus dans l'organisation de l'administration centrale de la recherche au cours des dernières années constituent un facteur d'affaiblissement pour l'action de l'Etat dans un domaine de l'action publique qui a besoin de continuité pour porter ses fruits. Il est également frappant de comparer la stabilité de l'appareil de recherche constitué par les opérateurs publics que sont les organismes, qui n'a connu qu'une grande réorganisation en vingt ans dans la continuité de la loi de programmation de 1982, avec cette instabilité de la structuration de l'administration centrale.*

*« Ces évolutions traduisent la difficulté d'organiser en terme de politique publique, l'articulation entre la nécessaire autonomie scientifique et administrative du domaine de la recherche et du développement technologique et ses retombées attendues dans les champs de l'éducation, du développement économique et de la culture »* (NA On ne saurait mieux admettre que le « modèle » rhétorique articulant science, technologie, et innovation, et mêlant pouvoirs publics et acteurs privés, a quelque difficulté à s'imposer en France aux acteurs scientifiques, notamment, et à être *« managé »* par l'action publique nationale).

La Ministre s'en remet à l'élaboration en cours de la LOLF (Loi organique pour la Loi de Finances) pour apporter remède à ces constats de mauvais fonctionnements de la direction de la recherche : *« La mise en œuvre de la LOLF doit être l'occasion, au niveau du budget de l'Etat et de ses moyens d'actions, de redonner toute sa dimension interministérielle à l'action gouvernementale dans ce domaine sous l'autorité du ministre en charge de la recherche, en élargissant le rôle de synthèse et de pilotage du BCRD par la création d'une mission interministérielle ».*

Concernant la gestion des priorités thématiques par des ACI du FNS, *« Il importe compte tenu du caractère incitatif de ces fonds, d'assurer sur la base d'une évaluation partagée, un renouvellement de leur programmation thématique pour traduire les évolutions dans les priorités scientifiques arrêtées par le ministère. Toutes les actions du FNS au-delà d'une durée maximale de quatre ans font ainsi l'objet d'une évaluation et n'ont pas vocation à être reconduites dans ce cadre au-delà de cette période ».*

*ANNEXE 4*

**LES DISPOSITIFS DE POLITIQUE S§T POUR LA GENOMIQUE ET LES BIOTECHNOLOGIES** (1996-2005)

*Anne Branciard*

| Année | Ministère et autres acteurs | Action | Missions/moyens | Destinataires | Financement | Durée |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **1996** | CIRST<br>MENRT<br>Ministère de l'industrie<br>ANVAR | Grand programme biotechnologies :<br>santé<br>agro-industrie<br>environnement | Favoriser la diffusion technologique et le développement des entreprises à partir de la recherche/<br>réseaux, pôles, plateformes, transfert de savoir-faire<br>aide à l'innovation | Laboratoires de recherche publique + entreprises (PME-PMI) | 1,5 md de F<br>fonds publics<br>investissements privés<br>FCPI | 5 ans<br>AO |
| **juillet 1998** | MENRT | Appel à proposition "Transfert en biotechnologie" prioritairement santé | Partenariat recherche fondamentale/industrie<br>Valorisation de procédés et de principes actifs innovants<br>Emergence de SSB<br>Nouvelles filières biotechnologiques créatrices d'emplois | Equipes de recherche publique ou privée + PE | | |
| **mai 1998** | MENRT | Création de réseaux thématiques de recherche technologique | Accroissement des produits et services innovants mis à la disposition du marché | Equipes de recherche publique et industrielle (PME de préférence) | Financements incitatifs de divers ministères | |

| Année | Ministère et autres acteurs | Action | Missions/moyens | Destinataires | Financement | Durée |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **juillet 1998** | MENRT | Appel à propositions **"Technologies de la santé"** | Transfert des résultats de la recherche et prototypage<br>Evaluation clinique d'un nouveau dispositif<br>Elaboration de produits et services innovants<br>Développements nécessaires à la commercialisation d'un produit existant | TPE < 8 salariés + laboratoires de recherche publics ou service clinique CHU | FRT( pour 30 projets) | |
| **mars 1999** | MENRT | Appel à propositions "**Post-génôme** : biotechnologies pour la santé" | Transfert de biotechnologies dans : nouveaux traitements, sécurité thérapeutique, diagnostic, biomatériaux | PME + équipe de recherche publique ou clinique | 24 MF pour 1999 | AP<br>1999<br>2000 |
| **juin 1999**<br>**mars 2000**<br>**2001**<br>**2002**<br>**2003** | MENRT avec ANVAR + Fonds Social Européen depuis 2000 | **Concours national de création d'entreprises** de technologies innovantes | Etudes préalables à la création d'une société « en émergence » ou financement d'une aide au début d'une « création-développement » d'entreprise | Candidats à la création d'une entreprise, 53% venant de ESup et OPR, 27% venant d'entreprises, 13% demandeurs d'emploi | MENRTet ANVAR<br>135 M€ sur 5 ans pour 1195 projets dont 20-25% en biotechnologies, 596 entreprises créées fin 2003, dont env. 20% en biotechs et pharma | 1999<br>2000<br>2001<br>2002<br>2003 |
| **juillet 1999** | MENRT<br>Direction de la recherche | Action Concertée Incitative, Appel à Projets **"Technologies pour la santé"** | Imagerie médicale<br>Utilisation diagnostique et thérapeutique de la propagation des ondes en milieu biologique<br>Mathématiques et informatique<br>Dispositifs médicaux, capteurs, instrumentations | Recherche publique et privée + PME-PMI | FRT<br>FNS<br>(91 projets) | |

| Année | Ministère et autres acteurs | Action | Missions/moyens | Destinataires | Financement | Durée |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **juillet 1999** | MENRT | Action Concertée Incitative Génomique AP **"Génopôles"** | Projets scientifiques de biologie à grande échelle<br>Campus d'excellence de formation et de recherche<br>Projet structuré de valorisation de la recherche | Site régional fortement soutenu par les collectivités territoriales et présentés par un porteur institutionnel (Université, EPST, EPIC, …) et un chef de projet | FNS puis CNRG<br>Env. 80 M€ pour 1999-2003 | AO<br>1999<br>2000 |
| **juillet 1999** | Ministère de l'industrie + ANVAR | Appel à projets **"Après-séquençages génomiques"** | Projets nécessitant une phase de recherche industrielle, sur trois filières bio-industrielles : médicament et diagnostic agro-industrie, agro-industrie à vocation non alimentaire | Secteur public de la recherche génétique fondamentale + industriels des biotechnologies + entreprises bio-industrielles d'applications (PME) | | AP<br>1999<br>2000<br>2001 |
| **mars 1999** | MENRT + MEFI<br>+ aide du Fonds Social Européen | Appel à propositions "**Incubation et capital amorçage des entreprises technologiques**" | Labellisation d'incubateurs d'aide à la création d'entreprises, dont entreprises de biotechnologies | 29 incubateurs validés dont 2 bio-incubateurs, 964 projets incubés fin 2003 dont 341 en SDV biotechs,<br>519 entreprises créées dont 37% en SDV biotechs | 26,5 M€<br>(env. 30 K€ par projet)<br><br>25 M€ | 4 ans (1999-2003)<br><br>2004-2006 |

*Anne Branciard*

| Année | Ministère et autres acteurs | Action | Missions/moyens | Destinataires | Financement | Durée |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **février 1999** | MENRT | Action Concertée Incitative **Génomique** ↓ | Favoriser le développement et la coordination des recherches sur les génômes, avec toutes leurs applications en physiologie pharmacologie médecine agro-alimentaire | Equipes de recherche publique en génomique pouvant se coordonner autour de plateformes technologiques Coordination de Centres de ressources nationaux et création d'autres centres nationaux à Strasbourg et en protéomique | Financement prévu de 1,5 M€ par génopole par an | 4 ans |
| **1997** | MENRT | Centre National de Séquençage | Produire des grands volumes de données de séquences de haute qualité sur les génomes de divers organismes présentant un intérêt scientifique, médical ou économique | Equipes de recherche publique ou privée + projets propres | 80 MF/an | 10 ans |
| **octobre 1998** | MENRT | Centre National de Génotypage | Répondre aux besoins de la communauté scientifique et médicale pour déterminer les gênes prédisposant aux maladies génétiques, génotypage | Equipes de recherche publique ou médicale | 50 MF/an | 10 ans |
| **2000** | MENRT | Centre de ressources Infobiogen en bioinformatique génomique | Accélérer la recherche coopérative en offrant des outils informatiques et en développant de nouveaux services disponibles à travers le réseau RENATER II | Equipes de recherche en bio-informatique ou génomique | 15 MF/an | |

*Anne Branciard*

| Année | Ministère et autres acteurs | Action | Missions/moyens | Destinataires | Financement | Durée |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **mai 1999** | MENRT | **Réseau de génopoles** | Création d'un réseau national de génopoles fédéré autour d'Evry, du CNS et du CNG, pour renforcer la recherche en génomique sur l'ensemble du territoire | Génopoles : Ile de France, Lille, Strasbourg, Montpellier, Toulouse, Marseille, Lyon-Grenoble | 150 MF en 1999 (dont 45 MF pour les ressources informatiques) | Labellisation en 1999 2000 |
| **avril 2002** | Ministères Recherche Santé, Industrie + CNRS, INSERM, CEA, INRA | Création du GIP **CNRG** Consortium National de Recherche en Génomique | Plan stratégique et contrats d'objectifs pour la génomique | Rassemble le RNG, le CNS et le CNG | | 12 ans |
| **janvier 2000** | MENRT | Appel à propositions "**Bioressources et traçabilité** pour le post-génome " | Projets innovants de transfert de technologie sur : traçabilité et sécurité des produits biologiques, assurance-qualité dans les centres de ressources biologiques projets associés en amont | PME sociétés émergentes en biotechnologies + équipements de recherche publique ou clinique | | AP 2000 |
| **avril 2000** | MEFI MENRT ANVAR | Appel à propositions "Post-génome, après-séquençages génomiques" | Projets en partenariat concernant la valorisation des informations issues du séquençage des génomes sur 4 filières bio-industrielles<br>- médicament et diagnostic<br>- agro-industries<br>- sécurité sanitaire environnement | Recherche génétique fondamentale et appliquée, du secteur académique et caritatif + sociétés de biotechnologies existantes ou nouvelles, et bio-industries<br>Porteur de projet : privé | | |

*Anne Branciard*

| Année | Ministère et autres acteurs | Action | Missions/moyens | Destinataires | Financement | Durée |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **2000** | MENRT<br>Département bio-ingéniérie | Appels à projets pour création d'entreprises privées par des jeunes chercheurs | Transferts technologiques de la recherche vers l'industrie et incitations à la création d'entreprises de biotechnologies pour santé et nutrition de l'homme | Laboratoires de recherche et d'entreprises, à travers un réseau national thématique | | |
| **mai 2000** | | Création d'une Fédération française des bio-incubateurs | | | | |
| **octobre 2000** | MENRT<br>(Programme génomique) | Appel d'offre "Subventions à l'achat de puces AFFYMETRIX" | Analyses de transcriptome sur deux machines AFFYMETRIX implantées à Paris (Curie) et Strasbourg | Laboratoires publics de recherche (CNRS, INSERM, INRA, CEA, laboratoires universitaires, fondations) | 75 % du financement de l'achat des biopuces, puis 85% | 1 an<br>puis AO permanent |
| **juillet 2000**<br>. | Min. de la Recherche<br>MEFI, CNRS<br>INSERM, INRA,<br>CDC, AXA, Caisse d'épargne<br>Rhône Alpes Lyon | Fonds d'amorçage "Bio-am" | Rôle moteur dans la création d'entreprises en biotechnologies et bio-ingéniérie, effet de mobilisation d'investissements privés | Créateurs d'entreprises en science du vivant | Financement CNRS : 2 MF<br>INSERM : 2 MF<br>INRA : 2 MF<br>Etat : 33 MF<br>(avance remboursable)<br>CDC : 39 MF | |
| **2001** | Ministère de la Recherche<br>Département Bio-ingéniérie<br><br>+ MEFI | Appel à propositions "bio-ingéniérie 2001"<br>Bioinformatique<br>Nano-bioingéniérie<br>Technologies pour post-génome, thérapies géniques et cellulaires | Transfert de technologie et valorisation de la génomique et post-génomique humaine, animale, végétale, et micro-organismes | Entreprises de toutes tailles, associées à des laboratoires de recherche publique | | 1 an |

*Anne Branciard*

| Année | Ministère et autres acteurs | Action | Missions/moyens | Destinataires | Financement | Durée |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **1999** | MENRT<br><br>FRT et FNS<br>+<br>Ministère de l'industrie<br>+ Secteur privé industriel<br>+ Associations incitatives | **Réseaux de recherche et d'innovation technologique (RIIT)**<br>↓<br>GenHomme | Favoriser la coordination des travaux des laboratoires de recherche académiques, des industries et des associations caritatives sur la génomique humaine<br>(procédures : charte déontologique, labellisation ) | - Universités, EPST, réseaux des génopôles, centres de ressources nationaux<br>- Grands groupes industriels pharmaceutiques<br>- Entreprises de bio-technologies, PME/PMI/soc. émergentes | 90 M€<br>dont 34 M€ du FRT et id. du Min. de l'Industrie<br>(en tout 2/3 public, 1/3 privé)<br>pour 92 projets sur 5 ans | 5 ans |
| **1999** | + Ministère de l'agriculture + INRA, CIRAD, IRD, CNRS + Bioplante, Bayer Crop Science, Biogemma | Génoplante | Etudes des génomes végétaux et valorisation de ces travaux | Filière semence entreprises de biotechnologies végétales laboratoires de recherche publics | 200 M€ dont 26 MEuros du FRT (19% Ministères, 40% 0PR, 34% industrie privée) pour 310 projets sur 5 ans | 5 ans<br>Elargissement à un partenariat européen en 2003 par réseau ERAnet dans 6e PCRD |
| **2000** | + Secrétariat Industrie (MEFI) | Technologies pour la santé (RNTS) | Partenariat public/privé pour l'imagerie médicale, la telémédecine, la chirurgie assistée par ordinateur, le développement de nouveaux types de prothèses | Laboratoires publics et industriels et équipes cliniques | 38 M€ du FRT et du Secrétariat à l'Industrie à parts égales<br>102 projets sur 5 ans, y compris des Appels à projets avant 2000 | 5 ans |

*Anne Branciard*

| Année | Ministère et autres acteurs | Action | Missions/moyens | Destinataires | Financement | Durée |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **2001** | + Ministères Agriculture, Santé, MEFI + OPR<br>+ Entreprises privées du secteur agro-alimentaire | Réseau Alimentation Référence Europe **(RARE)** | Partenariats de recherche public/privé pour la qualité et la sécurité des aliments | Projets de R/D innovants à finalité industrielle | 7,5 M€ du FRT pour 39 projets sur 4 ans avec un AP en 2000 | |
| **2003** | + GIS AGENAE | **Genanimal** | Partenariats public/privé entre chercheurs et professionnels de l'élevage sur AP pour améliorer la compétitivité de l'élevage | Equipes de recherche publique, organisations techniques professionnelles, PME de biotechs | 1,7 M€ du FRT pour 28 projets en 2003-2004 | |
| **2004** | + Ministère de l'Industrie (DIGITIP)<br>+ Ministère de la Défense | Réseau Innovation Biotechnologies **(RIB),** succède à Genhomme | Partenariats public/privé et privé/privé pour promouvoir des projets de R/D santé et environnement jusqu'au marché | Laboratoires publics, entreprises de biotechs, industries pharmaceutiques | Premier AP en 2004 sur la biosécurité | |
| **2004** | Ministère Recherche | Appel à Projets « Emergence et maturation de projets de biotechnologie à fort potentiel de valorisation » | Sélectionner des projets issus d'équipes de recherche publiques ayant déjà eu une évaluation positive pour consolider la preuve de concept de ces inventions | EPST, EPIC, Universités…<br>+ activités de gestion de projets des structures de valorisation | | Travaux de développement sur 18 mois |

*Anne Branciard*

| Année | Ministère et autres acteurs | Action | Missions/moyens | Destinataires | Financement | Durée |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **nov. 2004** | Réseau National des Génopoles | Programme ResoGen | Consortium avec Charte d'utilisation : Créer et partager des ressources dans le domaine de la recherche en génomique | Laboratoires académiques, en collaboration avec le secteur privé | Subvention à l'acquisition le lames pangénomiques humaines et murines<br>Subvention à l'expérimentation de puces à ADN, de souris transgéniques<br>Soutien à l'acquisition de logiciels | Janv. 2005 →<br><br>AO permanent |

*Sources : Anne Branciard, d'après le Ministère de la Recherche, Direction de la Technologie DTC2, l'ANVAR Mission Développement, le Ministère de l'Economie, des Finances et de l'Industrie, et l'OCDE*

## *ANNEXE 5* Collaborations des laboratoires de Marseille Nice Génopole avec des équipes de recherche extérieures (1)

| Acteur de la génopole | Collaborations scientifiques extérieures | Type de collaboration | Programmes nationaux | Programmes européens | Programmes Internationaux (hors Europe) |
|---|---|---|---|---|---|
| **Transcriptome** | | | | | |
| Hotel Express | *22* Autres génopoles : CEA Evry, Strasbourg, Montpellier, Toulouse, Rhône-Alpes, Sophia Antipolis<br>Collaborations équipes françaises : Marseille, Nantes, Lyon, Paris, Rennes, Orsay, Gif s/Yvette<br>Collaborations internationales : Brésil, Chili, Chine | Public/Public | *8* CITA<br>CITF<br>GIP HMR<br>CNRS<br>Vaincre la mucoviscidose<br>CNRS Puces ADN/Ministère Recherche<br>IMP Bio | 6ème PCRDT : The Alternative Transcript Diversity Project. | Consortium Drosophile : INDAC (>65 équipes)<br>Consortium C. Elegans |
| Site Hopital Nord | Autre Génopole : Rhône-Alpes<br>Collaboration internationale : National Institute of Biological Standards OMS (UK) | Public/Public | | Programme Europe against Cancer : Réseau SANCO standardisation RQ PCR (25 équipes) | Etude internationale (22 labos de 15 pays Europe, Japon, US, Australie) pour dosage par RQ/PCR |
| Site Campus CNRS | | | | | Puces sur lames de verre |
| Nice/Sophia Antipolis | Autres génopoles : Evry, Strasbourg, BDD MEDIANTE pour projet oligos longs homme/souris | | | | Consortium Lépidoptères : ILGP |
| **Exploration Fonctionnelle (non vertébrés)** | | | | | |
| M. Piovant (IBDM) | *4* Collab. équipes françaises : Marseille (La Timone, IPC), Paris (La Pitié Salpétrière), Clermont-Ferrand<br>Collab. internationale : Espagne | Public/Public | | | |
| J. Ewbank (CIML) | *5* Collab. équipes françaises , dont Nice/Sophia pour puces pangénomiques drosophile/C. elegans, Nimes, Lyon, paris<br>Collab. internationale : UBI<br>Sanger Centre, Union Biometrica | Public/Public<br>Public/Privé | GDR Réseau Biodéfense | 6ème PCRDT<br>STREP *NEMAGENTAG* (C. Elegans) | |
| P. Lemaire (LGPD) | Collab. équipes françaises : Villefranche s/Mer, Gif s/Yvette, Montpellier, CEA Valrho Marcoule<br>Collab. internationales : Joint Genome Institute, Walnut Creek, US, 1 laboratoire Japon<br>pour constitution BDD Aniseed | | | 6ème PCRDT:<br>STREP Transcode (TIGEM, Naples)<br>NOE Marine Genomics, 10 labos européens (Italie Naples, UK, Suède..) | |

*Anne Branciard, sources : documents Marseille Nice Génopole, Ernst § Young 2003 mis à jour*

## Collaborations des laboratoires de Marseille Nice Génopole avec des équipes de recherche extérieures (2)

| Acteur de la génopole | Collaborations scientifiques extérieures | Type de collaboration | Programmes nationaux | Programmes européens | Programmes Internationaux (hors Europe) |
|---|---|---|---|---|---|
| **CIML/IBDM** | | | | | |
| CE CIML | > 50 INSERM , autres Génopoles : Strasbourg (clinique souris), Rhône-Alpes (plateforme ANIMAGE souris)<br>Schering | Public/Privé | 44 ACI<br>ARC<br>…… | 8 UE | 6 NIH/PAL/PELO |
| CE IBDM | > 50 INSERM<br>AFM | Public/Privé | 38 ACI<br>ARC<br>…… | **UE** EC 5th -6th PCRD | 3 NIH/ECOSUD<br>HFSP |
| **Génomique structurale** | | | | | |
| Plateforme génomique structurale | *4* Collab. équipes françaises : INSERM U119, plateforme transcriptome Marseille, Institut Pasteur<br>Collab. groupes internationaux : IGS, Aventis | Public/Public<br><br>Public/Privé | | 5ème PCRD : X-TB (avec Institut Pasteur), PI SPINE<br>6ème PCRDT : PI BioXHit, PI EMEP, PI VIZIER | |
| AFMB | | | *5* ACI (Strasbourg, Grenoble, Montpellier)<br>MIR (Aventis, IGS) | | |
| **Bioinformatique** | | | | | |
| J.M. Claverie<br>IGS | Interactions pluridisciplinaires avec équipes locales : ¾ Génopole, ¼ labos extérieurs privés ou publics (9 projets interdisciplinaires) | | | | |

*Anne Branciard, sources : documents Marseille Nice Génopole, Ernst § Young 2003 mis à jour*

## Collaborations des laboratoires de Marseille Nice Génopole avec des équipes de recherche extérieures (3)

| Acteur de la génopole | Collaborations scientifiques extérieures | Type de collaboration | Programmes nationaux | Programmes européens | Programmes Internationaux (hors Europe) |
|---|---|---|---|---|---|
| **Séquençage en Microbiologie** | | | | | |
| Plateforme Séquençage en microbiologie | Collab. locale : IGS/CNRS UPR 1889<br>Autres génopoles : Génoscope Evry | | | 5ème PCRDT C. Europ (Allemagne, Autriche, Italie, Belgique) | |
| **Protéomique** | | | | | |
| BIP UPR9036<br>M. Bruschi | Nombreuses collaborations locales (IBSM, IFR Jean Roche…) | | Réseau national Protéomique | 5ème PCRDT (BRGM, IRD, Italie, Allemagne, Belgique, Grèce, Chypre) | |
| LCB<br>Long-Fei<br>Wu | | | | 5ème PCRDT | |
| **Génomique du cancer** | | | | | |
| Ipsogen-IPC | Collaborations équipes françaises INSERM, CNRS, Universitaires, industrielles privées, sur le cancer, Cancéropole PACA<br>Collaborations équipes étrangères : UK, Autriche, USA | Public/Privé | Programme Cancéropoles INCa | | |

*Anne Branciard, sources : documents Marseille Nice Génopole, Ernst § Young 2003 mis à jour*

*ANNEXE 6*

## Réseau National des Génopoles

## Création d'une ressource bi-nationale oligos longs pour l'analyse du transcriptome

(extraits)

La mise en place d'une ressource nationale en oligos longs était réclamée par les différents sites transcriptome pour relayer un travail effectué précédemment par le Centre National de Séquençage (CNS) sur les ORF pleine taille humaine (collection de ~15000 cDNA distribuée en 2002 aux différents sites Genopole®). Dès l'origine, ce projet s'est rapproché du groupe britannique de Tom Freeman (HGMP, Hinxton, UK), qui produit au Royaume-Uni pour les laboratoires du MRC, des puces « homme » et « souris » à large couverture.

### I. Les objectifs du projet « Ressource nationale transcriptome »

Un premier objectif était de réduire les coûts d'achat en partageant le prix d'achat d'une collection avec un partenaire européen.

Un deuxième objectif était de mettre en place une procédure ouverte à tous les sites académiques pour sélectionner et valider des collections d'oligonucléotides, permettant aux utilisateurs potentiels (notamment des spécialistes d'un champ thématique précis) de participer à l'amélioration des sets. Les outils informatiques nécessaires ont été développés, et ils sont aujourd'hui disponibles par l'intermédiaire d'une application baptisée Mediante.

Un troisième objectif était de mettre en place une standardisation des méthodes expérimentales. Cette standardisation doit impliquer non seulement des plates-formes françaises, mais également s'inscrire dans un contexte international [cf l'article de Tan et al, Nucleic Acids Research, 2003, 31 :5676-5684. « Evaluation of gene expression measurements from commercial microarray platforms », indiquant la faible consistance de données transcriptome obtenues à partir de trois solutions commerciales distinctes]. Une telle action pourrait contribuer à jeter les bases d'un standard européen en matière de transcriptome.

### II. Le test de validation CIT/RNG

C'est dans ce cadre que s'inscrit l'action conjointe « Programme CIT - Réseau National des Genopoles » réalisée au cours du printemps 2003 (François SIGAUX – Rapport CIT). Elle a conduit à réaliser, avec le concours de 8 plates-formes transcriptome réparties dans toute la France (Evry, Grenoble, Paris/La Montagne Ste-Geneviève), Marseille, Montpellier, Nice/Sophia Antipolis, Strasbourg, Toulouse), une expérience de validation des caractéristiques techniques des oligonucléotides longs, dans le but de définir un cahier des charges pour la future ressource génomique nationale (homme et souris).

Les **caractéristique**s du test étaient les suivantes :

1. une sélection de 192 oligonucléotides. Les séquences ciblées avaient été choisies sur la base d'expériences AFFYMETRIX préalables, en raison de leur expression dans l'un ou l'autre des types cellulaires testés.
2. La distribution aux plates-formes de lots identiques d'ARN extraits à partir de 3 lignées cellulaires distinctes (Jurkat, MCF7, Batt), et d'un lot unique d'ARN universel de référence a permis de réaliser sur les 8 sites des hybridations sur des échantillons rigoureusement identiques. Le choix des sondes oligos, sur la base d'une expression dans l'un au moins des 3 types cellulaires testés devait permettre une évaluation de la spécificité des réponses.
3. La production de réplicats intra- et inter-lames devait permettre d'augmenter les seuils de significativité statistique.
4. Une liberté totale était laissée aux plates-formes en terme de supports (verre, nylon, …) et de protocoles de mise en oeuvre, en sorte de permettre la diffusion à d'autres plates-formes de procédures expérimentales déjà optimisées localement.

Les deux **objectifs** principaux poursuivis dans cette étude étaient:

1. de s'assurer que les oligonucléotides choisis dans le cadre de la ressource permettraient l'obtention de résultats cohérents vis-à-vis d'un standard déjà admis par la communauté scientifique (ici, les puces AFFYMETRIX). Il apparaissait en effet important de s'assurer sur un nombre limité de sondes d'une bonne cohérence avant de se lancer dans la constitution d'une ressource complète comprenant ~25000 oligos humains et ~25000 oligos murins.
2. de tester l'effet de différentes modifications des oligos longs, qui avaient été réclamées par certaines plates-formes (addition d'un tag universel permettant la normalisation des dépôts, ajout d'un groupement 5'-$NH_2$ pour un accrochage covalent des sondes sur certains types de lames, nécessité de la purification des oligos).

Les **principaux enseignements du test**

Le déroulement général du test, et l'analyse des données qui a suivi ont permis de faire les premières remarques suivantes :

1. La qualité des oligos produits était tout à fait compatible avec un passage à la synthèse en masse des oligos et à la production des puces. Des corrélations acceptables ont en effet été obtenues avec les puces AFFYMETRIX, et les signaux spécifiques semblent comparables à ceux obtenus avec des sets d'oligos commerciaux. La chaîne bio-informatique de sélection des sondes et la capacité de plates-formes du réseau à produire des lames de qualité semblent de la sorte validées.
2. Bien que la réalisation complète de cette expérience ait représenté en soi un défi, notamment en terme logistique, et en dépit de quelques incidents de parcours (référence AFFYMETRIX absente pour une des 3 lignées ; quantité d'oligos purifiés insuffisante pour une distribution aux 8 plates-formes), ce test a permis de réaliser le bon degré de réactivité des structures mises en place au sein du Réseau National des Genopole®. S'agissant d'un travail supplémentaire demandé à des plateaux souvent chargés, le rendu de résultats dans un laps de temps limité apparaît comme un index de qualité des infrastructures concernées, et montre que l'organisation de la plupart des plates-formes du Réseau national est adaptée aux missions de ces plates-formes. Dans ce contexte, l'organisation de méta-analyse à partir de données issues des 8 plates-formes peut certainement être considérée.
3. La mise en place d'un ensemble d'outils de stockage de l'information, d'outils d'uniformisation et de classification par l'équipe CIT3 a permis une analyse des résultats par nature hétérogènes qui provenaient des huit plates-formes. La poursuite du développement de

cet outil d'analyse pourra jouer un rôle capital dans l'instauration d'une « norme française » en matière de transcriptome.

Les **implications techniques** vis-à-vis du projet « ressource nationale transcriptome **»**

L'analyse mise en place a principalement été axée sur 3 critères : **reproductibilité, sensibilité, et spécificité**. Ces critères ont permis d'évaluer l'effet des différentes modifications appliquées aux oligonucléotides. Des conclusions marquantes peuvent être faites (sur la base des données disponibles et en considérant la totalité des tests effectués) :

- En terme de reproductibilité et de spécificité, la condition "*oligos non modifiés*" a donné les meilleurs résultats, suivi de près par la condition "*oligos $NH_2$ modifiés »*

- La situation est tout à fait différente pour ce qui concerne l'ajout d'un TAG universel, qui avait été réclamé par les plates-formes travaillant avec des membranes en nylon. L'ajout de cette étiquette affecte clairement les performances obtenues sur lames de verre / marquage fluorescent. Il a paru donc raisonnable d'écarter la modification par ajout d'un TAG universel, induisant par ailleurs un surcoût important au projet.

- En terme de spécificité, les scores obtenus par les oligos sans TAG surclassent le plus souvent ceux obtenus avec les oligos avec TAG.

- En l'état actuel, des scores significatifs de corrélation (0.6-0.8) avec des données de référence AFFYMETRIX ont pu être obtenus, en dépit d'un recul limité des différents sites vis-à-vis des oligos longs testés.

A l'issue de ce test, en accord avec les recommandations du rapport EMBO, il est apparu raisonnable de choisir définitivement les lames de verre (type aminosilane) plutôt que le nylon comme type de support, et des oligos d'environ 50 nucléotides sans tag universel. En dépit d'un léger surcoût, et malgré les bons résultats observés avec les oligos non modifiés, les modifications 5'-$NH_2$ ont été conservées, en sorte de rendre possible l'évolution future du projet vers d'autres types de support (Amersham CodeLink, Schott Hydrogel,...).

Si ce test a permis de confronter de très nombreuses expériences venant des différentes plates-formes, le rapport initial a servi à nourrir un débat contradictoire, et a permis aux différents sites ayant participé au test d'améliorer leurs méthodes. Ce travail apparaît donc comme un premier outil de standardisation.

**III. Le projet bio-informatique**

La procédure de sélection du « meilleur » oligo pour un transcrit intègre plusieurs informations, dont la spécificité de chacun des oligos vis-à-vis de bases de transcrits ENSEMBL ou RefSeq, et le nombre d'EST reconnus spécifiquement par chaque oligo. L'oligo choisi est dans ce contexte celui disposant du meilleur score possible.

L'interface mise en place dans le cadre du projet Mediante permet à des utilisateurs distants d'évaluer la qualité de toutes les sondes disponibles pour leur(s) gène(s) d'intérêt. L'application fonctionne sous Internet Explorer (PC, ou Mac OS9 et OSX). En bref, elle permet à l'utilisateur distant de constituer un « panier virtuel» de sondes qui correspond à la puce à ADN « idéale » dont il souhaiterait disposer. Sa consultation permet de vérifier si sa puce souhaitée est incluse dans la puce pangénomique, voire, prochainement, dans une des puces disponibles localement auprès d'une des plates-formes du réseau. Dans tous les cas, des outils de transferts *ad hoc* permettent à l'utilisateur connecté de rapatrier toutes

les informations utiles pour la réalisation autonome d'un projet transcriptome (séquence des oligos, annotations,…).

Un outil de recherche permet de constituer un set de séquences d'intérêts au sein d'un projet personnel géré dans l'application par références (Ensembl, Refseq, LocusLink, Unigene,…), par mots-clés (issus des descriptifs de la séquence), par termes exacts de Gene Ontology (sans relation de filiation), par position chromosomique. La comparaison par Blast des séquences d'intérêt avec tous les oligonucléotides de la base MEDIANTE, ou tous les transcrits sélectionnés, ou tous les transcrits d'ENSEMBL ou tous les transcrits de la base du NCBI REFSEQ permet également de mettre en rapport de nouvelles séquences avec des séquences déjà stockées dans MEDIANTE.

L'outil de visualisation permet de représenter les transcrits et les oligos qui leurs sont associés. Il est alors possible de sélectionner un oligo pour l'ajouter à son « panier », et constituer une puce adaptée à une problématique particulière. Dans le cas où aucune séquence n'est reconnue, la séquence requête apparaît alors comme une séquence inconnue pour notre base de transcrits.

Une fonction non encore développée permettra de recalculer des oligos pour ces séquences encore « orphelines » (les tests effectués indiquent à ce jour des taux de succès d'environ 95% sur plusieurs fichiers tests).

A la fin d'une session de travail, il est possible de sauvegarder la « puce virtuelle », ou de recevoir un courriel récapitulatif comportant toutes les informations nécessaires pour gérer de façon autonome toute l'information associée (séquence de l'oligo, références des séquences reconnues,…).

Des développements bio-informatiques en cours concerneront l'archivage et la fouille des données. Ils associeront les biologistes des différentes plates-formes à des informaticiens spécialistes du web sémantique et des bases de données, ainsi que des statisticiens.

**IV. Production, premiers résultats et perspectives**

A l'issue du test CIT/RNG, une commande de ~25000 oligos longs du set humain sur les bases du projet Mediante a été effectuée auprès de la société Proligo, par les plates-formes d'Evry, de Nice/Sophia Antipolis, de Strasbourg, et d'Hinxton (UK) qui seront les quatre plates-formes chargées de la production des lames pangénomiques, et de leur diffusion aux laboratoires académiques français et britanniques.

La synthèse et le contrôle de qualité des oligos humains sont maintenant achevés, et la distribution des oligos aux quatre sites sera effectuée au cours de la semaine 14 de 2004. La quantité de matériel qui sera distribuée aux trois sites français s'élèvera à 12 nmol, suffisante pour produire 10 à 20 000 lames.

Les premiers résultats obtenus avec les oligos longs de la ressource indiquent un rapport signal/bruit élevé, des différentiels cohérents avec les modèles expérimentaux analysés, une bonne reproductibilité. Des expériences préliminaires indiquent par ailleurs la possibilité de ne travailler qu'avec 100ng d'ARN total (avec des protocoles d'amplifications linéaires) avec des résultats comparables à ceux obtenus avec 400ng ou 2,5 microgrammes d'ARN totaux. La production des oligos longs constituant la ressource nationale souris sera démarrée d'ici la mi-avril. Dans ce cadre, on peut raisonnablement penser que des lames pangénomiques humaines seront disponibles avant l'été 2004, et que des lames pangénomiques murines seront prêtes avant l'automne 2004.

(extraits, source : Lettre n°1 du CNRG, mai 2004,
*Contact : Pascal BARBRY,* Directeur de l'IPMC )