

L'intégration de la science et du marché et les enjeux de propriété intellectuelle dans la recherche génomique

Maurice Cassier

▶ **To cite this version:**

Maurice Cassier. L'intégration de la science et du marché et les enjeux de propriété intellectuelle dans la recherche génomique. Cahiers Marxistes (Bruxelles), 2005. halshs-01964777

HAL Id: halshs-01964777
https://shs.hal.science/halshs-01964777

Submitted on 23 Dec 2018

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

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

L'intégration de la science et du marché et les enjeux de propriété intellectuelle dans la recherche génomique

Maurice CASSIER, CERMES-CNRS

Introduction

Dans son essai sur « *L'âge des extrêmes, Histoire du court XXème siècle*. », Eric Hobsbawm, souligne l'intégration nouvelle de la science et des marchés dans le domaine des sciences de la vie à la fin du 20ème siècle et cite à l'appui le biologiste américain Charles Lewontin qui déclarait en 1992 : *«Je ne connais aucun biologiste moléculaire américain qui n'ait des intérêts financiers dans les biotechnologies»*[1]. Cette déclaration est bien sûr excessive. Elle laisse dans l'ombre les généticiens américains qui se sont engagés pour le programme public de séquençage du génome humain, à l'instar de Francis Collins, et qui ont construit des consortiums et des bases de données visant la production et la diffusion de données libres, et cela en concurrence ouverte avec le secteur privé[2]. Elle rend compte toutefois des nombreuses collaborations et affiliations des biologistes et des entreprises dans le champ des sciences de la vie attestées par plusieurs enquêtes auprès des chercheurs américains (Blumentahl et al. 1986, Zucker et Darby, 1997)[3]. Le paysage de la recherche biologique s'est considérablement modifié au cours des 20 dernières années avec l'émergence d'un marché privé de la recherche et l'utilisation massive des droits de propriété intellectuelle. Les droits de propriété intellectuelle permettant à la fois de réserver l'usage des données et de les transférer sur le marché de la science. Au point que les biotechnologies sont considérées par certains travaux de la sociologie des sciences comme emblématiques d'un nouveau mode de

[1] Eric Hobsbawm, *L'âge des extrêmes, Histoire du court XXème siècle,* Paris, Bibliothèque Complexe, 1999.

[2] Francis Collins, qui dirige le programme de séquançage du génome humain aux Etats-Unis intervient directement sur la politique de la science. Lors d'une conférence de presse donnée à la Maison Blanche en mars 2000, il commentait ainsi la déclaration Clinton-Blair sur l'appropriation de la séquence du génome humain : « Afin d'assurer la disponibilité de cette information pour les chercheurs, pour leur permettre de développer une nouvelle génération de diagnostics, de traitements thérapeutiques et de stratégies préventives, cette connaissance fondamentale doit être placée dans le domaine public afin que tout le monde puisse l'utiliser librement. J'applaudis le Premier Ministre et le Président de recommander l'accès immédiat et libre à la séquence du génome humain ». Cette politique de production de données publiques hérite d'une organisation qui s'est mise en place aux Etats-Unis dès le début des années 70 dans le domaine du génome avec la Human Genome Library de Yale puis la Genome Database –GDB- créée à John Hopkins au début des années 1980. Lors d'une conférence internationale sur le génome humain en 2001 au Portugal, Charles. C. Talbot analysait le fonctionnement de la Genome Database qui héberge les données du consortium public pour le séquençage du génome humain. Cette base de données, qui enregistre et diffuse en libre accès les données de séquence et des outils de cartographie du génome, est alimentée et utilisée par une dizaine de milliers de chercheurs qui peuvent entrer librement leurs travaux et commenter ceux des autres. Elle offre ainsi un support à l'existence d'une « communauté du génome » (International Conference on Human Genome Towards the New Millenium, Cascais, 12-14 july).

[3] Blumenthal D, Gluck M, Karen Seashore L, Stoto M.., Wise D, " University-industry Research Relationships in Biotechnology : Implications for the University ", *Science*, vol 232, june 1986, p 1361-1366 ; Zucker LG, Darby MR, " The Economists'Case for Biomedical Research ", *in The future of biomedical research* , Eds Barfield C. and Smith B., Washington DC, The AEI Press, 1997, p 42-66 ;

production des savoirs, caractérisé par *« l'expansion du marché de la connaissance et par le caractère de plus en plus commercialisable de la science –et pas seulement de la technologie »*[4].

En même temps, le mode de production académique ou publique de la recherche ainsi que les normes académiques de diffusion libre de la science ne disparaissent pas, le cas échéant résistent, que ce soit dans le domaine de la génétique humaine ou de la génétique végétale. Mieux, le mouvement de privatisation crée ses propres limitations : la prolifération des bases de données privées et la multiplicité des droits de propriété revendiqués étant susceptible de renchérir le coût d'usage des connaissances et de freiner l'avancée de la recherche et des innovations[5]. D'où le lancement d'initiatives publiques et parfois aussi privées, comme dans le cas du consortium SNP qui réunit 10 grands laboratoires pharmaceutiques mondiaux associés aux grands centres de séquençage américains et au Wellcome Trust, pour organiser la production de données publiques.

La première section de ce papier étudiera les réseaux scientifiques organisés par les chercheurs académiques dès le début des années 1980 pour cartographier le génome humain, en particulier le réseau du Centre d'Etude sur le Polymorphisme Humain – le CEPH. Ces réseaux, gouvernés par des normes de partage et de diffusion publique des connaissances, furent confrontés aux normes du marché dès la fin des années 1980. La seconde section analysera la progression de l'intégration de la recherche et du marché ainsi que l'emprise croissante des droits de propriété intellectuelle sur les outils et les résultats de la recherche génomique au cours des années 90. La troisième section reviendra sur la confrontation entre l'appropriation privée et l'appropriation publique de la recherche à travers l'analyse de la concurrence entre le consortium public pour le séquençage du génome humain –The Human Genome Project- et la firme privée Celera Genomics.

1- Les réseaux académiques des années 70 et 80 bientôt confrontés à la logique du marché

Dans son essai sur le développement des recherches en génétique humaine, Bertrand Jordan, généticien à l'INSERM, retrace l'histoire des 1ers ateliers de cartographie du génome humain dans les années 1970[6]. La communauté scientifique organisait depuis 1973 des ateliers qui se tenaient tous les deux ans[7]. Des groupes de travail se réunissaient, chromosome par

[4] Gibbons M, Limoges C, Nowotny H, Scwartzman S, Scott P, Trow M,,*The new production of knowledge. The dynamics of science and research in contemporary societies*, London, Sage Publications, 1994.

[5] Sur ce point, voir M. Heller et R. Eisenberg, "Can Patents deter Innovation ? The Anticommons in Biomedical Research", *Science*, vol. 280, 1, 1998.

[6] Bertrand Jordan, *Voyage autour du génome. Le tour du monde en 80 labos*, Paris Les Editions de l'INSERM, 1993.

[7] « Human Gen Mapping Workshops – HGMW-.

chromosome, pour mettre en commun leurs dernières données, les valider et produire ensemble *« la version la plus probable des cartes génétiques et physiques »*. Une fois établies par ces ateliers, ces données étaient mises à la disposition de la communauté scientifique sur un support papier. Au début des années 80, ces données furent informatisées et hébergées par la Genome Database créée par l'Université John Hopkins. L'enregistrement des résultats s'y faisait désormais en continu, toujours après une phase de validation au sein des ateliers spécialisés par chromosome. Les ateliers répertoriaient également les outils de recherche – sondes et marqueurs- et faisaient l'inventaire des maladies génétiques nouvellement localisées. Ce système de recherche collective organisé par la profession jouait un rôle important dans la production finale des résultats avant leur diffusion dans le domaine public. Il intervenait également pour assurer un minimum de coordination entre les laboratoires concurrents de manière à ce qu'ils *« s'informent mutuellement au maximum de leurs résultats et qu'ils en informent la communauté »*.

Le réseau scientifique mis en place par le Centre d'Etude sur le Polymorphisme Humain, fondation de recherche à but non lucratif créée par Jean Dausset et Daniel Cohen en 1983, fut construit autour d'une collection unique de matériels biologiques pour construire la cartographie du génome humain. Au lieu que chaque laboratoire travaille sur ses propres familles, le CEPH voulait impulser une recherche cordonnée qui utilise une même collection de référence : *« l'idée était superbe : travailler sur les mêmes méioses, ça vous donne infiniment plus d'informations pour en faire une carte »* (Jean Weissenbach)[8].

Les chercheurs élaborèrent leur propre « constitution », qui fut discutée et adoptée lors d'une réunion fondatrice du réseau, à Paris, en octobre 1984. Le réseau était a priori ouvert : tout laboratoire intéressé pouvait demander à en devenir membre – *CEPH investigator-*, à condition d'adhérer à la *« charte du CEPH »*. Conformément à une logique de club, les participants étaient cooptés par leurs pairs : *«cela se faisait par une espèce de cooptation ; c'est le CEPH qui prenait la décision finale »* (Jean Weissenbach). En contrepartie de son adhésion, l'investigateur devait s'engager à tester les 40 familles du panel avec chaque sonde, soit dans son laboratoire, soit en collaboration. Il devait également s'engager à communiquer ses résultats au CEPH, et cela *« pas plus tard que la date de publication »*. Le règlement encourageait les laboratoires à faire circuler leurs données avant publication. Ce faisant, ils bénéficiaient par réciprocité des données non publiées de leurs collègues et des commentaires sur les données qu'ils avaient produites. Le CEPH avait mis en place un système de circulation régulière des données à jour. La distribution du matériel biologique était régie par un comité scientifique qui assurait *« une satisfaction équitable des demandes »*. En revanche, le CEPH n'avait pas imposé de règles pour les

[8] Entretien avec Jean Weissenbach, Centre National de Séquençage, mars 2001.

échanges de sondes entre les laboratoires : *« nous laissons les investigateurs décider des conditions de mise à disposition de leurs sondes »*[9].

Le CEPH avait défini deux degrés d'accessibilité des données. Le premier cercle était celui d'une base de données collectives, accessible aux seuls membres du réseau – *The CEPH collaborative database.* Celle-ci contenait des données publiées et non-publiées. L'utilisation des données non-publiées requérait la permission du contributeur. Cette base de donnée correspond à la définition d'un « bien collectif », partagé entre les membres du réseau et dont les utilisateurs extérieurs sont exclus. Le second cercle était celui de la « base de données publique du CEPH », qui était accessible à toute la communauté scientifique. Il s'agit ici d'un bien public, accessible à tout utilisateur potentiel, et qui est alimenté par le transfert automatique des données de la base collective, au terme d'un délai de 2 ans. Ce système à deux degrés d'accessibilité et de publicité des résultats est également appliqué pour l'élaboration des cartes qui sont le produit final du consortium. Le travail est divisé chromosome par chromosome. Des sous-consortiums élaborent une carte pour chaque chromosome. Ils disposent d'une base de données spécifique, qui contient les génotypes relatifs à tous les marqueurs pertinents, et qui circule au sein du comité du consortium chargé de la construction de la carte. La carte produite par chaque sous-consortium sera publiée dans la revue *Genomics*. Simultanément, toutes les données génotypiques utilisées pour la construire seront rendues accessibles à la communauté scientifique. Les données intermédiaires et finales produites par le CEPH passent dont par un cercle collectif, délimité par les membres du réseau, puis sont versées dans le domaine public.

Au cours des années 1980, le CEPH développa de nouvelles données pour faciliter la localisation de gènes d'intérêt médical. Il s'engagea dans la construction d'une carte génétique d'une résolution plus fine. Il développa des collections de sondes – des kits- pour chaque chromosome, qu'il distribuait aux chercheurs biomédicaux à la recherche d'un gène particulier dans une collection de familles qu'ils avaient réunie. En retour, ces derniers devaient informer le CEPH de leurs résultats. Ces collections ont par exemple aidé la généticienne américaine Marie Claire King à localiser le 1er gène de prédisposition au cancer du sein sur le chromosome 17, en 1990.

La construction et l'extension de ce réseau ne sont pas allés sans oppositions ni sans conflits. En premier lieu, pour réunir la collection de familles de référence, les fondateurs du CEPH négocièrent avec Ray White, de l'Université de l'Utah, qui avait engagé depuis quelques années un travail de cartographie du génome humain à partir des familles de grande taille des Mormons dont il disposait. Ray White refusa dans un premier temps de contribuer à la collection du CEPH, puis il apporta ses familles et participa au travail collectif. De ce fait, la collection du CEPH réunissait des familles de

[9] CEPH Newsletter, n° 1, 26 october, 1984.

deux origines principales, des familles apportées par Jean Dausset et des familles apportées par Ray White[10]. Ce pool de familles s'est progressivement imposé comme un point de passage obligé pour la cartographie du génome. Le réseau s'est rapidement étendu – 15 laboratoires en 1984 et une centaine au début des années 90, dont une majorité de laboratoires américains. Cette position privilégiée suscita en 1991 un conflit avec les NIH qui tentèrent de substituer au pool du CEPH une collection de familles de très grande taille d'origine vénézuélienne. Les NIH échouèrent devant l'opposition des laboratoires affiliés au réseau qui mirent en avant le travail accumulé depuis 8 ans, qu'il aurait fallu recommencer sur un nouveau panel de référence[11].

« Ce service à vocation universelle » tel que le décrit Daniel Cohen, est l'héritier d'expériences plus anciennes de recherche collective dans le domaine de la biologie et de la génétique[12]. Il est l'héritier direct des ateliers HLA organisés par Jean Dausset pour décrypter le système immunitaire[13]. La recherche collective permettait de diviser et de répartir le travail, encore très artisanal, entre un grand nombre de participants, et d'exploiter la comparaison et l'avancée cumulative des connaissances sur une même collection de référence. La dispersion géographique des laboratoires supposait un important travail de coordination des travaux, de centralisation et de validation collective des résultats. Le laboratoire coordinateur, le CEPH, en l'occurrence, occupait une position privilégiée et enviée.

Au tournant des années 90, le CEPH s'associa avec l'AFM – l'Association Française contre les Myopathies- pour entreprendre de la génomique à l'échelle industrielle[14]. Cette association aboutit à la création du Généthon, *« une usine pour trouver des gènes » (Daniel Cohen).* Ce laboratoire a un statut particulier : c'est une organisation non-profitable, financée aux 2/3 par l'Association Française contre les Myopathies, et pour le 1/3 restant par des

[10] Les 40 familles du panel se répartissaient ainsi : 27 familles de l'Utah apportées par Ray White, 10 familles de France apportées par Jean Dausset, 2 familles du Vénézuéla apportées par J. Gusella, et 1 famille de Pennsylvanie – une famille de la communauté des Amish- apportée par J. Egeland.

[11] Cf. le récit qui en est fait par Daniel Cohen dans *Les gènes de l'espoir*, Paris Editions Robert Laffont, 1993, p 74-79.

[12] Voir par exemple le « groupe du phage » instauré par Max Delbrück dans les années 40 aux Etats-Unis était un réseau informel dans lequel circulaient des objets techniques mis en commun : « de plus, les participants apprenaient à utiliser les mêmes objets d'étude et les mêmes techniques, ce qui contribuait en retour à donner par l'approche initiée par Max Delbrück une influence croissante », M. Morange, Histoire de la biologie moléculaire, Paris, La Découverte, 1994.

[13] Cf. le récit qu'en fait Jean Dausset dans « Clin d'œil à la vie », Paris, Editions Odile Jacob, 1998. Ces ateliers avaient ceci de particulier qu'ils ne consistaient pas seulement en un échange de données mais qu'ils accueillaient également des travaux de laboratoire. Toutefois, l'augmentation du nombre des équipes conduisit à un changement d'organisation du travail collectif : les travaux furent décentralisés dans chaque laboratoire qui recevait une sélection de réactifs à tester : *«la conception du travail était fondamentalement différente permettant à chaque équipe de travailler commodément et plus sûrement dans son propre laboratoire».*

[14] Sur cette alliance entre associations de malades et chercheurs, on peut se reporter au travail de Vololona Rabeharisoa et de Michel Callon, *Le pouvoir des malades. L'association française contre les myopathies et la recherche*, Paris, Editions de l'Ecole des Mines, 1998, et à l'essai de Paul Rabinow, *Le déchiffrage du génome, l'aventure française*, Paris, Editions Odile Jacob, 2000. Daniel Cohen livre également un récit de cette alliance *dans Les gènes de l'espoir.*, op. cité.

fonds publics. Le Généthon accueille des chercheurs de l'INSERM et du CNRS, mais c'est une institution scientifique autonome. Dans son essai sur le déchiffrage du génome, Paul Rabinow parle d'une *« entreprise civique »*[15]. Au début des années 1990, les chercheurs du Généthon s'engagèrent contre le brevetage des séquences. En octobre 1992, Charles Auffray, chercheur au CNRS et directeur scientifique du Généthon, entreprit une démarche solennelle à l'UNESCO pour annoncer le versement des résultats du laboratoire français dans le domaine public, en opposition avec les initiatives des NIH de breveter des séquences partielles d'ADN : *«Nous avons été consternés par les tentatives d'appropriation de ces connaissances qui visent à s'arroger un monopole sur le développement de ces applications. La démarche entreprise auprès de l'Académie des Sciences et de l'UNESCO vise à contrecarrer la situation désastreuse qui s'est ainsi établie »*[16]. De fait, les cartes génétiques publiées par J. Weissenbach dans Nature au début des années 90 sont des biens publics : elles ont été largement utilisées par tous les laboratoires de génétique du monde, sans aucune contrainte de propriété.

Cette *« entreprise civique »*, qui détenait une position privilégiée dans la génomique mondiale au début des années 1990, fut vite confrontée au mode de production industriel et marchand de la recherche génomique qui se développait aux Etats-Unis. En 1994, un vif conflit éclata au CEPH à propos d'un projet de contrat qui aurait lié le CEPH à une société de génomique américaine, Millenium[17]. Millenium était très intéressée par la collection de familles de diabétiques et le matériel génétique rassemblés par un chercheur du CEPH, P. Froguel. L'accès à une telle collection représentait un avantage estimé à deux années de travaux sur les autres concurrents pour rechercher des gènes de prédisposition au diabète. L'accord proposé par Millenium était le suivant : le CEPH fournirait à l'entreprise l'ADN et les données qu'il avait collectés ; l'entreprise apporterait les fonds et une technologie d'identification des gènes qu'elle avait développés. Millenium bénéficierait d'un accès exclusif à la collection du CEPH. Le conflit s'engagea sur le caractère exclusif de l'accord. P. Froguel, qui entendait garder le contrôle de la collection qu'il avait réuni, sollicita l'intervention du gouvernement pour sauvegarder « l'ADN français ». Le projet d'accord fut finalement abandonné. P. Froguel, qui fut pressé de quitter le CEPH par Jean Dausset, emmena sa collection à l'Institut Pasteur de Lille[18]. Il continua ses recherches à l'Institut Pasteur en collaboration avec des laboratoires pharmaceutiques[19]. D. Cohen quitta lui aussi le CEPH pour devenir le directeur scientifique de la principale société privée de génomique française,

[15] Paul Rabinow, op. cité.
[16] Le Monde du 29 octobre 1992. Voir également le récit qui est fait de cette politique par Daniel Cohen dans *Les gènes de l'espoir*, page 146-147.
[17] Ce conflit est la trame du récit de Paul Rabinow sur l'histoire de la recherche génomique en France.
[18] Entretien avec P. Froguel, Institut Pasteur de Lille, septembre 1999.
[19] Il collabore actuellement avec Eli Lilly sur un très gros contrat de recherche signé par la société de valorisation du CNRS, FIST.

Genset. Il s'engagea directement sur le marché de la recherche génomique et milita désormais pour le brevetage des gènes[20].

La fin des années 1980 fut marquée par le lancement des programmes européens de séquençage qui donnèrent lieu à l'organisation d'une recherche collective en réseau[21]. Le programme du séquençage de la levure, qui débuta en 1989, fut justifié par ses retombées potentielles dans l'industrie européenne. Les industriels furent regroupés dans une plate-forme industrielle, une sorte de club d'utilisateurs qui recevaient une information privilégiée fournie par le consortium en contrepartie d'un droit d'abonnement très modique. Le réseau de laboratoires se dota d'une « législation »[22] originale en matière d'échange et de diffusion des résultats. Les règles prévoyaient trois cercles de diffusion des données et partant de là, trois statuts des connaissances : le premier cercle était celui des données privées, gardées confidentielles par le coordinateur du réseau ; le second cercle était celui des données collectives, partagées au sein du réseau ; le troisième cercle était celui des données publiques, versées dans une banque de données publiques et accessibles à tout utilisateur potentiel. La transformation des données privées en données collectives, puis publiques, obéissait à des délais fixés a priori : les données privées devaient glisser dans le cercle collectif dans un délai de 6 mois et les données collectives devaient être rendues publiques dans un délai de 6 mois également. Ces règles de divulgation différée des données, justifiées par la demande des industriels de disposer d'un délai d'avance pour les examiner et éventuellement les protéger, furent controversées. Certains partenaires du réseau européen, et notamment le Sanger Center de la Wellcome Foundation, étaient partisans d'une diffusion immédiate et complète des séquences dans le domaine public. Les laboratoires américains qui collaboraient avec le programme européen se plaignaient également des délais de publication des données. Or, c'est justement un laboratoire américain qui avait fourni sa propre souche et sa cartographie au réseau européen pour lancer le programme européen. En dépit des accrocs dus à la réservation temporaire des séquences, les résultats furent versés dans les bases de données publiques. Selon le coordinateur du réseau, aucun participant n'a breveté de séquence de la levure. Des brevets furent déposés par les industriels membres de la plate-forme industrielle.

La confrontation des règles académiques avec la pression du marché fut particulièrement forte pour le consortium international sur le cancer du sein, fondé en 1989 par un chercheur français du Centre International de Recherche

[20] D. Cohen réagira vivement à la Déclaration Clinton-Blair de mars 2000 qui demandait à ce que la séquence brute du génome soit versée dans le domaine public.

[21] Cassier M, Foray D, «Public Knowledge, Private Property and the Economics of Hih-Tech Consortia : Cases Studies in Biomedical Research », in *The Dynamics of Industrial Collaboration*, eds A. Plunket, C. Voisin, B. Bellon, Edward Elgar, 2002, p 192-207.

[22] « Structure and organisation of the European Yeast Genome Sequencing Network », Vassaroti A, Dujon B, Mordand P, Feldmann H, Mewes W, Goffeau, A, *Journal of Biotechnology* 41, 1995. Les chercheurs élaborèrent notamment les règles du *Perfect Gentleman Sequencer*, qui fixait les règles de division du travail et de circulation des matériels et des données.

sur le Cancer de Lyon, Gilbert Lenoir[23]. L'objectif du consortium international était de partager des outils et des résultats de recherche pour avancer plus rapidement dans la localisation et l'identification des gènes. Par exemple, Marie-Claire King, la 1ère découvreuse du gène BRCA1 diffusa ses marqueurs auprès des membres du consortium afin qu'ils puissent valider la localisation qu'elle proposait. Le consortium monta ensuite une étude collective sur un pool de 214 familles détenues par les divers laboratoires. Les marqueurs et les résultats des études statistiques de liaison génétique furent mis en commun et publiés en 1993, chaque laboratoire conservant ses familles dans ses murs. Simultanément, un universitaire américain membre du consortium, Mark Skolnick, fondait en 1991 une start up de génomique, Myriad Genetics, avec l'appui de son université, l'Université de l'Utah. L'identification des gènes de prédisposition au cancer du sein prit une valeur marchande considérable : au-delà des tests génétiques, les industriels en attendaient de futurs produits thérapeutiques. Eli Lilly finança Myriad Genetics avec un contrat de recherche. Plusieurs industriels engagèrent des négociations avec des chercheurs membres du consortium. Dès lors, le réseau académique, qui ne s'était doté d'aucune règle d'attribution de la propriété intellectuelle d'une éventuelle découverte, se fragmenta en sous-consortiums qui retenaient leurs données les plus stratégiques : *« je fais l'effort d'avoir les moyens d'identifier le gène et là, tout devient secret »* (G. Lenoir).

Ces divers réseaux académiques ont souvent été organisés spontanément par les chercheurs – le réseau du CEPH a été imaginé par Jean Dausset et Daniel Cohen, le réseau européen sur la levure a été conçu par un biologiste de l'Université de Louvain devenu un temps administrateur scientifique des programmes européens, André Goffeau, le consortium international sur le cancer du sein est fondé par un biologiste moléculaire, etc.-. Ils se dotent de règles d'auto-gouvernement également produites par les scientifiques : Cohen et Dausset rédigent la *« Charte du CEPH »,* André Goffeau, élabore des « règles de bonnes pratiques » pour le séquençage du chromosome III de la levure, Bernard Dujon, de l'Institut Pasteur, écrit *The Perfect Gentleman Sequencer* pour déchiffrer le chromosome IX de la levure. Le travail collectif et la mise en commun des données de recherche sont plus ou moins poussés : la dimension collective est particulièrement étendue dans le réseau du CEPH dans la mesure où le matériel biologique de référence est partagé, où il existe une base de connaissances commune accessible aux membres du consortium et où la production finale – la carte du génome- est collective, au sein d'ateliers ou de sous-consortiums. Elle est plus limitée dans le consortium sur le cancer du sein dans lequel les laboratoires conservent leurs familles et leur ADN dans leurs murs. Ces normes de travail coopératif n'empêchent pas l'existence d'une certaine compétition, telle que la décrit Jean Dausset pour le réseau HLA. De même, les laboratoires coordinateurs renforcent leur position dans la

[23] «Les relations entre science, médecine et marché dans le domaine du génome : le cas de la génétique du cancer du sein », Cassier M., Gaudillière J.P., rapport pour le programme Génome du CNRS, avril 2000, 68 pages.

communauté scientifique. Toutefois, ces consortiums académiques visent la production de biens collectifs ou publics, accessibles à la communauté scientifique. Bien souvent, ils n'ont même pas de règlements sur la propriété intellectuelle des résultats. Gilbert Lenoir résumait ainsi l'absence de règlements de la propriété intellectuelle dans le consortium international sur le cancer du sein : *« Tout ça, c'est très peu professionnel, d'un point de vue industriel. C'est vraiment une bande de scientifiques »*. D'où la fragmentation de ce consortium face aux multiples sollicitations des industriels et la multitude de titres de propriété déposés par les différents participants –universités américaines, start up de génomique, fondation britannique de recherche sur le cancer[24].

2- L'intégration de la science et du marché et le renforcement des normes de propriété intellectuelle dans les années 80 et 90

Si les réseaux académiques et les normes de la coopération scientifique jouent un rôle essentiel pour la cartographie du génome humain et pour le séquençage des premiers microorganismes ou d'une plante modèle comme l'arabette, la recherche génomique va être le lieu d'une intégration grandissante de la science et du marché. Les institutions académiques sont de plus en plus impliquées dans des stratégies de protection de leur propriété intellectuelle et de commercialisation de leurs travaux par des contrats de recherche ou des licences. Elles sont également engagées dans des politiques d'essaimage industriel, via la création de start up qui supportent un secteur privé de production de la recherche, lié à la fois aux grands utilisateurs industriels – laboratoires pharmaceutiques ou firmes de l'agrochimie- et aux marchés financiers. Un marché privé de la recherche génomique s'est mis en place, qui relie les institutions académiques, les sociétés de recherche spécialisées en biotechnologie et les grandes firmes utilisatrices. Ce marché de la connaissance est fondé sur des normes de propriété intellectuelle renforcées sur les matériaux, les outils et les données de la recherche en biologie.

En fait, la croissance des brevets pris par les universités américaines dans le domaine des sciences de la vie et de la recherche biomédicale remonte aux années 70, avant même les lois autorisant et encourageant la protection et le transfert vers l'industrie des recherches effectuées sur fonds publics –*Bay Dhole Act, 1980, The Federal Technology Transfer Act, 1986*. Les économistes D. Mowery et A. Ziedonis qui ont examiné l'évolution de la politique de propriété intellectuelle des universités américaines avant et après le Bayh-Dole Act ont montré que le nombre de brevets et de licences relatifs aux inventions biomédicales augmente à partir du milieu des années 1970[25]. Du reste, un des

[24] Des brevets sur les gènes du cancer du sein ont été déposés par deux start up de génomique américaine, Myriad Genetics et Oncormed, par le Département de la Santé des Etats-Unis, allié à Myriad, par plusieurs universités américaines, par The Cancer Research Campaign du Royaume-Uni.

[25] D. Mowery, A. Ziedonis, « Academic Patent Quality and Quantity Before and After the Bayh-Dole Act in the United States », International Conference Technological Policy and Innovation, Paris, 20-22 november 2002.

brevets majeurs dans le champ de la génétique est celui de Boyer et Cohen déposé par l'Université de Stanford en novembre 1974 sur la technologie de l'ADN recombinant. Boyer et Cohen étaient au départ hésitants sur le brevetage de leur technique. Les NIH et le Congrès discutèrent pendant plusieurs années de la brevetabilité des recombinaisons génétiques. Finalement, en 1978, les NIH décidèrent de soutenir le brevetage des inventions génétiques issues des universités. En décembre 1980, le brevet sur la technique de Cohen et Boyer fut délivré. Le premier accord de licence fut signé en décembre 1981. En 1995, les licences du brevet Boyer-Cohen avaient généré $ 139 M de royalties. Il faut souligner les particularités de l'usage que Stanford fit de ce brevet de procédé en accordant des licences non-exclusives et en demandant des royalties très faibles. Une telle politique favorisa une large dissémination de la technique tandis que l'attribution d'une licence exclusive aurait conforté le monopole commercial d'une firme. Le succès de ce brevet précipita le changement des normes de propriété des biologistes et des universités[26]. La protection industrielle pouvait être bénéfique pour l'université et, dans le cas précité, elle ne contrariait pas la dissémination de la technologie.

Le brevet déposé en juin 1991 par les NIH sur plusieurs milliers d'étiquettes de gènes humains témoigne de la nouvelle politique de propriété intellectuelle des laboratoires fédéraux impulsée par le Bayh Dole Act[27]. En même temps, il ouvrit une large controverse sur le brevetage des outils de recherche – les séquences partielles de gènes revendiquées par les NIH n'ayant d'autres utilité que la détection des gènes exprimés – et des séquences génétiques humaines[28]. Bien que les fonctions biologiques de ces fragments de séquence et leur utilité ne fussent pas établies – ce qui motiva *in fine* le refus de l'office américain des brevets-, les NIH justifièrent leur demande de brevet par le fait que ces étiquettes étaient des outils de recherche pour découvrir de nouveaux gènes. Les NIH craignaient de se retrouver dépendants si un autre groupe, notamment étranger, brevetait ces étiquettes[29]. Ils craignaient également que la publication de ces séquences ne détruise la possibilité de breveter les gènes complets une fois qu'ils auraient été identifiés –or Venter avait à cette époque une publication acceptée dans Science-. Le dépôt d'un tel brevet par une agence publique de recherche provoqua une vive controverse au sein de la

[26] Les controverses sur la brevetabilité des recherches des universités, et en particulier des inventions médicales, ont toujours été vives aux EU. Mowery et Ziedonis décrivent les fluctuations de ces politiques pour trois grandes universités américaines, Stanford, Columbia et l'Université de Californie. Par exemple, à l'Université de Columbia, la Faculté de médecine s'était opposé en 1944 au brevetage de toute découverte ou invention médicale, tandis que d'autres départements étaient favorable à la prise de brevet par des enseignants-chercheurs sur les résultats de leur propre recherche. En 1975, le règlement qui interdisait le brevetage des innovations médicales avait disparu.

[27] Un des inventeurs de ce brevet est J. Craig Venter, le fondateur de Celera Genomics au milieu des années 90.

[28] En 2001, au colloque de l'UNESCO sur « Ethique, propriété intellectuelle et génomique », la responsable du bureau du transfert de technologie des NIH, Maria Freire, reconnaissait que les NIH avaient alors ouvert la « boîte de Pandore ».

[29] Cf. le récit de Cook-Degan dans *The gene Wars*, Norton, New York, 1995.

communauté scientifique et partagea même les industriels des biotechnologies et de la pharmacie.

Une première controverse opposa J. Craig Venter à Jim Watson qui dirigeait alors le programme génome humain des NIH. Watson était opposé à une prise de brevets sur des données aussi incomplètes, obtenues de surcroît de manière automatique. Il pensait que si les séquences pouvaient être appropriées par la 1ère personne qui les lisait, sans connaître leur fonction, la recherche biomédicale serait bloquée par des batailles de brevets. Ce conflit précipita le départ de Watson du programme génome des NIH. L'American Society of Human Genetics prit position contre le brevet de Venter. L'organisation internationale du Génome Humain – HUGO- adopta un règlement[30] qui rejetait la possibilité d'obtenir des brevets sur des fragments de gènes tout en justifiant l'attribution d'un brevet sur un gène dès lors qu'il serait suffisamment identifié, caractérisé et que son utilité médicale serait établie. La critique de HUGO portait sur le manque d'activité inventive du découvreur de la séquence partielle d'un gène et sur les effets négatifs du brevetage des découvertes amont pour la recherche en aval et non sur l'incorporation du matériel génétique humain dans la sphère de la brevetabilité ou encore sur l'impact de tels brevets sur l'accessibilité des inventions médicales. La déclaration de HUGO stigmatise l'attribution de brevets pour une activité routinière : *« il serait ironique et malheureux que le système des brevets récompense le travail de routine et décourage l'activité innovante. Cela pourrait être le cas si on attribuait des brevets larges à ceux qui font un travail de séquençage massif mais routinier pour obtenir des étiquettes de gènes ou les gènes eux-mêmes tandis que l'on attribuerait des droits plus limités ou pas de droit du tout à ceux qui font les découvertes lles plus difficiles et les plus significatives sur les fonctions biologiques des gènes »*. En France, on a vu que les chercheurs du Généthon réagirent au brevet des NIH en remettant leurs séquences génétiques à l'UNESCO[31].

La réaction des industriels à ce brevet ne fut pas unanime. L'industrie pharmaceutique, représentée par *The Pharmaceutical Manufacturers Association* était opposée au brevetage de séquences dont on ne connaissait pas l'utilité, mais conseilla aux NIH de continuer à déposer de tels brevets tant qu'un accord international sur la circulation des séquences ne serait pas atteint.*The Industrial Biotechnology Association - IBA*, composée des principaux laboratoires pharmaceutiques et des grandes sociétés de biotechnologie, soutenait la demande de brevet des NIH mais exigeait que les NIH versent tout brevet sur des séquences partielles de gènes dans le domaine public et ne fassent valoir leurs droits de propriété seulement si la séquence complète et la fonction

[30] HUGO Statement on the Patenting of DNA Sequences, 1992.

[31] Daniel Cohen en fait le récit dans*Les gènes de l'espoir, op. cité : «La série impressionnante de résultats obtenus en 1992 nous donnait la possibilité de déjouer, pour un temps du moins, toute vélléité de brevetage des découvertes en cours sur le patrimoine héréditaire humain, en les déposant d'emblée, unilatéralement dans le domaine public …J'avais d'abord pensé mettre nos résultats à la disposition de l'ONU ».*

biologique du gène étaient connues. L'IBA faisait remarquer *« qu'il n'était pas très équitable que le gouvernement exerce un contrôle complet sur un produit auquel il avait finalement peu contribué »*. Il est vrai que les revendications du brevet des NIH étaient particulièrement larges puisqu'elles portaient non seulement sur le fragment de séquence connue mais aussi sur le gène complet correspondant, sur la protéine produite par le gène et sur les anticorps antagonistes de la protéine. Un tel brevet permettait, à partir de la lecture d'un fragment de séquence, de prendre le contrôle de tout un processus d'innovation biomédicale. Une autre organisation industrielle, *The Association of Biotechnology Companies* –ABC, qui regroupait des petites firmes de biotechnologies et des cabinets de propriété industrielle, soutint le brevet des NIH, mais demanda que l'attribution d'une licence exclusive ne puisse porter que sur un gène complet dont la fonction biologique était connue, et que dans les autres cas, la licence soit non-exclusive.. L'Office américain rejeta le brevet des NIH en octobre 1992, justifiant son refus par l'absence d'utilité démontrée. Les NIH firent appel, mais le nouveau directeur des NIH, Harold Varmus abandonna la demande. Les institutions de recherche qui avaient emboîté le pas des NIH pour ne pas être distancées dans la course aux brevets de séquences, notamment le Medical Research Council au Royaume Uni, renoncèrent elles aussi.

Cependant, le flot des demandes de brevets sur les séquences génétiques, partielles ou complètes, ne fit que croître au cours des années 90, les universités et les organismes publics de recherche figurant parmi les premiers déposants[32]. En 1997, une étude indiquait que les instituts de recherche publics représentaient 36% des brevets déposés, l'Institut Pasteur et l'INSERM figurant parmi les 15 premiers déposants mondiaux[33]. En juin 2000, parmi les 10 1ers détenteurs de brevets de séquence, on relevait l'Université de Californie – au 2ème rang- et le département d'état à la santé des Etats-Unis – au 4ème rang. Les autres grands propriétaires de séquences génétiques étant des grandes sociétés de biotechnologie –Incyte, Genentech, Chiron, etc. - et des grands laboratoires pharmaceutiques – Glaxo, Novartis-. En France, les 1ers déposants de demandes de brevets français dans le domaines des biotechnologies sont le CNRS et l'INSERM, suivis par Aventis et BioMérieux. Les organismes publics de recherche étant les 1ers clients des cabinets de propriété industrielle.

Les institutions académiques peuvent utiliser leur propriété intellectuelle de différentes manières. Dans certaines situations, les universitaires déposent des brevets sur des gènes pour défendre leur libre usage et empêcher l'émergence d'un monopole : c'est la démarche des découvreurs du gène de la

[32] La courbe des brevets de séquence montre une croissance vertigineuse des dépôts : 5000 en 1990, 20 000 en 1996 et 50 000 en 2001. Bien que les nouvelles règles d'interprétation du critère d'utilité édictées par l'USPTO, qui devraient éliminer les brevets portant sur des séquences partielles dont l'utilité n'est pas établie, la prolifération des droits de propriété sur les séquences génétiques fait craindre un risque d'engorgement et de freinage du système d'innovation – cf. Heller et Eisenberg, 1998, "Can Patents deter Innovation ? The Anticommons in Biomedical Research", *Science, op. cité.*

[33] Joly PB, Mangematin V, A qui sont ces séquences ?, Biofutur 173, 1997, p 18-21.

mucoviscidose, Collins et Tsui. La licence d'utilisation de ce gène est symbolique –2 dollars- et, en France, son usage est totalement libre. Plus généralement, les institutions académiques déposent des titres de propriété pour favoriser les coopérations industrielles – les laboratoires pharmaceutiques demandant des protections pour s'engager dans une collaboration- ou encore pour favoriser la création de start up auxquelles elles transfèrent ou concèdent leurs brevets. La politique de licence des institutions scientifiques – exclusives, non-exclusives, exclusivités partielles, etc.- est très discutée pour la recherche biomédicale. Par exemple, la licence exclusive attribuée par le Département d'Etat à la Santé des Etats-Unis et l'Université de l'Utah à la société Myriad Genetics pour l'exploitation des brevets sur les gènes du cancer du sein, ou encore la politique de licence exclusive du Miami Children's Hospital pour l'utilisation diagnostique du gène responsable de la maladie de Canavan, sont très controversées. Une politique de licence non-exclusive, comme celle qui est appliquée par l'INSERM quand il concède une licence pour un test génétique aux Etats-Unis[34], étant susceptible de prévenir l'émergence d'un monopole sur le terrain de la santé. Enfin, certaines universités américaines ont adopté une politique très agressive d'utilisation de leur propriété industrielle. En avril 2000, l'Université de Rochester, qui venait de recevoir un brevet sur le gène Cox 2, engageait des poursuites contre la firme pharmaceutique Searle qui commercialisait un antidouleur largement vendu – un *blockbuster*-, le Celebrex, molécule qui bloquait l'enzyme codée par le gène Cox 2. L'université déclarait que Searle empiétait sur son brevet, qui décrivait non seulement la séquence du gène mais aussi l'idée d'utiliser une molécule pour bloquer Cox 2 pour éviter la douleur. Le laboratoire pharmaceutique admettant qu'il avait utilisé l'information scientifique relative au gène Cox 2, mais indiquant que le brevet de l'université ne donnait pas d'orientation précise pour trouver un médicament. Un tel conflit illustre le pouvoir potentiellement bloquant de brevets très larges qui portent sur des cibles thérapeutiques, et la politique de propriété industrielle très agressive suivie par certaines universités qui s'efforcent de prélever une partie de la rente d'innovation d'un médicament[35].

Outre les brevets et les licences de brevets, les institutions scientifiques s'engagent dans la protection et la commercialisation de leurs bases de données. La base de données Swiss-Prot créée en 1986 par l'Université de Genève illustre parfaitement cette évolution. Swiss-Prot est une base de données qui répertorie les séquences de protéines et qui est équipée d'un logiciel de comparaison et de classement des familles de protéines. Dans un premier temps, les chercheurs de l'université de Génève mirent leur base de données en libre accès sur internet : *« c'est devenu énorme, c'est à dire que tous les chercheurs du monde qui font de*

[34] En France, où il n'existe pas de marché privé des tests génétiques, l'INSERM ne fait pas valoir ses brevets auprès des laboratoires hospitaliers qui utilisent ses gènes.

[35] L'université de Rochester prévoyait que son brevet « serait vraisemblablement l'un des plus lucratif dans l'histoire des Etats-Unis », The Great Gene Grab, A. Regalado, Technology Review, sept/oct 2000. .

la biotechnologie l'utilisent » (responsable de la propriété intellectuelle, INRA). En 1996, l'université de Genève décida de créer une société privée, GeneBio, pour commercialiser la base de données auprès des utilisateurs industriels. L'accès est toujours gratuit pour les utilisateurs académiques qui doivent toutefois s'engager, en signant un accord, à ne pas commercialiser la base de données et le logiciel – ils peuvent ensuite utiliser leurs résultats sans contraintes, sans aucune dépendance de leurs travaux vis-à-vis du propriétaire de la base. GeneBio, quant à elle, vend un droit d'accès aux firmes industrielles. L'INRA a adopté une logique similaire pour une base de données qu'il a développée sur le génome de l'olivier. Cette base de données est librement accessible aux chercheurs académiques – plusieurs instituts de recherche en ont obtenu des copies. Simultanément, l'INRA a décidé de protéger sa base de données avec le nouveau droit *sui generis* créé par la directive européenne de 1996, qui permet de poursuivre toute extraction et utilisation abusives[36]. Il a accordé une licence de savoir-faire à une société de biotechnologie qui utilise les séquences génomiques de l'olivier pour développer des tests biologiques. Pour compléter sa protection, l'INRA a déposé sa base de données auprès de l'Agence de Protection des Programmes, la date du dépôt attestant de son antériorité[37].

Les collections de matériel génétique sont devenus des entités appropriables et commercialisables. Tandis que la collection des familles du CEPH était un bien commun accessible à tout laboratoire intéressé, les collections de données génétiques, généalogiques et médicales sont parfois assimilées à des biens marchands. Les sociétés de génomique s'efforcent d'obtenir des contrats d'exploitation exclusive de telle ou telle collection de familles[38]. Des sociétés se spécialisent dans la commercialisation des variations génétiques de certaines populations, à l'instar de Decode Genetics, qui est titulaire d'une licence exclusive sur les données médicales et génétiques de la population islandaise ou de la société de biotechnologie australienne qui a acquis des droits similaires pour l'exploitation du profil génétique de la population des Iles Tonga. Des chercheurs académiques se sont opposés à de telles concessions exclusives. Marie Claire King, la 1ère découvreuse du gène BRCA1, met en cause la licence obtenue par Decode au non de *« la science ouverte »*. Elle remarque que la loi votée par le Parlement islandais donne le pouvoir de refuser l'accès aux données islandaises si l'intérêt commercial du licencié –Decode- est menacé. Elle conclut qu'une telle fermeture *« augmente la*

[36] Ce nouveau droit de propriété intellectuelle permet de protéger le contenu d'une base de données tandis que le contenant, l'architecture de la base et les logiciels sont protégés par le droit d'auteur. Cf. Directive 96/9 relative à la protection juridique des bases de données.

[37] entretien auprès du responsable de la propriété intellectuelle de la filiale de l'INRA, Agriobtentions.

[38] Entretien avec la responsable de la propriété intellectuelle de Genset, 1997 : *«Les médecins gardent un droit d'utilisation d'une partie de l'ADN à des fins de recherche. Nous on essaye d'obtenir l'exclusivité. Un concurrent ne peut pas commercialiser des résultats à partir des mêmes échantillons »*. C'était également l'objet du conflit sur le contrat entre le CEPH et Millenium.

valeur financière de la base de données pour le licencié, mais elle diminue la valeur scientifique de ces données, qui auraient été mieux exploitées si le système avait été plus ouvert »[39].

Les clauses des accords de transfert de matériel génétique ou d'accès aux bases de données, qui sont aujourd'hui couramment utilisées dans les échanges scientifiques, y compris entre laboratoires académiques, sont interrogés ou critiqués dès lors qu'ils attribuent au propriétaire du matériel biologique ou de la base de données un « droit de suite » sur les résultats des utilisateurs. Prenons deux exemples : en 2000, Monsanto annonçait qu'elle « offrait » à la communauté scientifique les séquences qu'elle avait déchiffré sur le génome du riz. En fait, l'accès à la base de données de Monsanto est subordonné à l'acceptation d'une clause sur la propriété intellectuelle qui attribue à Monsanto un droit d'option pour acquérir une licence mondiale non exclusive sur les brevets pris par les institutions qui utilisent ses données : *« les institutions acceptent d'attribuer et attribuent à Monsanto le droit de négocier une licence mondiale non-exclusive, moyennant le paiement de royalties, sur des brevets ou des inventions qui ont été développés dans un délai de deux ans à la suite de l'accès à la base de données sur le riz de Monsanto, accès qui a conduit directement au développement de ces inventions spécifiques »*[40]. En 2002, la firme suisse Syngenta a fait une proposition d'accord de même nature aux chercheurs de l'INRA pour accéder à une base de données sur une plante modèle, l'arabette. Si les chercheurs étaient prêts à signer un tel accord qui les liait à Syngenta en cas d'obtention d'une invention brevetable, la direction de l'INRA refusa un contrat aussi asymétrique. Elle s'efforce aujourd'hui de négocier un accord de collaboration plus équilibrée, en faisant valoir les données et collections de plantes mutantes qu'elle a accumulées sur l'arabette[41].

Au-delà des accords de transfert de matériel et de données ou de l'accès aux collections de matériels biologiques, l'accessibilité et la propriété des résultats de recherche sont des enjeux cruciaux des alliances et contrats de recherche passés entre les laboratoires académiques et les entreprises[42]. Si les premiers travaux en génétique végétale furent accomplis dans le cadre de laboratoires et de réseaux académiques – par exemple, le séquençage du génome de l'arabette fut réalisé par un consortium européen qui adopta des règles de travail et de diffusion des résultats analogues à celles du consortium sur la levure-, la génomique de l'arabette se développe largement aujourd'hui, soit dans des sociétés privées – Syngenta-, soit dans des consortiums mixtes qui associent étroitement laboratoires publics et industriels. Il en va ainsi du consortium Génoplante, qui a été instauré en France pour prendre le relais des programmes européens et pour tenter de résister à la génétique végétale privée

[39] Letter to the Government of Iceland.
[40] Rice-Research.Org, Database registration agreement.
[41] Réunion du comité de propriété intellectuelle de l'INRA, mai 2002.
[42] Cassier M, «Les contrats de recherche entre l'université et l'industrie : les arrangements pour la production de biens privés, de biens collectifs et de biens publics », Sociologie du Travail, n°3/96, p 377-390.

américaine. *"Ce dispositif structuré de recherche et de valorisation permet de couvrir l'ensemble des disciplines et des savoir-faire impliqués en génomique végétale, de faire face au niveau élevé des investissements requis et d'acquérir, face aux autres acteurs mondiaux de la génomique, une position stratégique "* (Charte de Génoplante)[43]. La génération de droits de propriété est un objectif stratégique clairement énoncé dans la charte du réseau. Une filiale, Génoplante Valor, est dédiée à la protection et à la valorisation des résultats. Cet objectif de protection des résultats se traduit par un dispositif de diffusion contrôlée des données du consortium en deux étapes : dans un premier temps, les données sont tenues confidentielles et seulement accessibles aux membres du consortium (pendant un délai de 6 mois pour les plantes modèles – arabette et riz- et d'une année pour les plantes cultivées en Europe –maïs, blé, colza, pois, tournesol. Dans un second temps, les données générées par Génoplante sont diffusées dans le domaine public. Mais la publicité des résultats n'est pas totale. Premièrement, certaines données peuvent être réservées par des membres du consortium et ne sont pas accessibles. Il n'y a d'ailleurs pas de délai maximum de rétention de ces données. Les données réservées pourraient par exemple représenter 5% des séquences partielles de maïs produites par le consortium. Ensuite, l'accessibilité des données publiées peut-être graduée : la mise dans le domaine public peut ainsi être restrictive – les données sont accessibles sans les informations de référence – ou très libérale – avec toutes les informations de référence- ou encore adopter une option intermédiaire. Ces délais de réservation des données donnent une avance aux membres du consortium et permettent de déposer des titres de propriété industrielle sur des gènes intéressants. Des chercheurs de l'INRA s'interrogent sur le statut, public ou semi-public ou semi-privé des données générées par Génoplante. Certains font remarquer que les délais de diffusion peuvent être allongés par une définition imprécise des temps 0. D'autres soulignent le caractère libre des données qui seront finalement diffusées par Génoplante, à l'opposé du droit de suite que revendiquent les sociétés privées : « *mais il y a quand même une mise à disposition au bout de l'échéance ; je suis désolé, ce n'est pas la même chose que les mutants SYNGENTA ; il y a une mise à disposition du public "*[44].

L'appropriation de la recherche est une question très délicate dans les laboratoires communs ou coopératifs montés en France entre des laboratoires publics et des entreprises[45]. L'intégration entre l'académie et l'industrie est ici très forte puisque le gouvernement du laboratoire est assuré conjointement par l'organisme public et par l'entreprise. Ces laboratoires mixtes instaurent une

[43] Ce réseau de recherche associe les grands organismes de recherche publique – INRA, CNRS, IRD, CIRAD- des professionnels des filières agricoles et des industriels – Aventis CropScience, Biogemma – qui regroupe Limagrain, Paul-Euralis, Unigrains, Sofiprotéols- et Bioplante –Florimond-Desprez et Serasem-.

[44] Réunion du comité de propriété intellectuelle de l'INRA, Agriobtentions, 16 mai 2002.

[45] « L'appropriation des connaissances dans les partenariats de recherche entre laboratoires publics et entreprises : quelques tendances récentes », Cassier, M, juillet 2002, rapport pour le programme du CNRS « les enjeux économiques de l'innovation », 129 pages.

coopération durable entre les deux partenaires – 12 ans au maximum-, ce qui favorise les investissements conjoints des deux parties, le lancement de projets de recherche à moyen ou long termes, ainsi que l'apprentissage et la captation des résultats par l'entreprise. Les conditions de l'appropriation des résultats sont particulières dans la mesure où l'industrie reçoit généralement un droit exclusif sur un domaine d'application ou un domaine technologique qui peut-être relativement étendu relativement à la surface scientifique du laboratoire. Le découpage de l'exclusivité accordée à l'industriel est une question sensible. Les chercheurs s'efforcent de bien délimiter le périmètre approprié par l'industriel de façon à disposer de domaines libres pour leurs investigations, sur lesquelles ils pourront éventuellement coopérer avec un autre industriel. Par exemple, un laboratoire mixte de génomique et de pharmacologie qui a accordé l'exclusivité des droits de propriété à une firme dans le champ du diagnostic envisage de monter un second laboratoire coopératif avec un second industriel dans le champ du médicament. Toutefois, le 1er industriel a un droit de supervision sur les alliances du laboratoire : *"c'est un lien encore plus fort, c'est une tutelle. L'industriel exerce une tutelle "* (délégation régionale du CNRS de Montpellier). Il doit être consulté lors l'établissement d'une nouvelle collaboration industrielle, ce qui peut contrarier certains partenaires industriels : *" Tous les contrats qui sont négociés avec un autre industriel doivent être signés du 1er industriel. Donc, celui-ci est complètement au courant de toutes les recherches, pas nécessairement des résultats, mais il a des droits ... C'est un lien très fort parce qu'il y a des industriels qui ne voudront pas contracter parce qu'ils n'ont pas envie que cette société soit au courant de leurs travaux.* Si bien que certains chercheurs refusent de s'engager dans un laboratoire commun pour ne pas apparaître *comme « le laboratoire de l'entreprise » (directeur de laboratoire, Université Technologique de Compiègne »*. Enfin, ce modèle de recherche très intégré entre la recherche publique et un industriel a ses propres limitations. Il n'est pas sûr que ce partenaire industriel soit, dans toutes les occasions, le mieux placé pour capter et utiliser les résultats du laboratoire : *" tout ce qui sort de votre laboratoire sera transféré a priori à ce partenaire industriel, qui n'est pas forcément le plus compétent pour développer toutes les inventions qui sortent de votre laboratoire et qui de plus peut influer sur vos propres recherches "* (G. Devauchelle, laboratoire INRA de Saint Christol les Alès)[46].

L'intégration de la science et du marché a enfin donné lieu dans le contexte de la génomique à la création d'un secteur privé de la recherche, sous la forme de sociétés de biotechnologie, qui entretiennent des liens de complémentarité et, le cas échéant, des rapports de concurrence avec le secteur académique.

[46] La Recherche, 347, novembre 2001.

La mobilisation d'investissements privés pour financer des sociétés de recherche, qui, dans un premier temps au moins, ne vendent que des connaissances protégées, est une chose assez nouvelle dans le domaine de la biologie[47]. La création de ses sociétés et leur développement sont étroitement liés aux fluctuations générales des marchés financiers. Par exemple, lorsqu'un des pionniers américains de la génomique, Walter Gilbert, entreprit de fonder une société privée dédiée à la commercialisation des séquences génétiques, sa tentative se brisa sur le krach boursier d'octobre 1987[48]. De la même manière, la dépression actuelle des marchés financiers raréfie les investissements du capital-risque sur le marché des biotechnologies. La mobilisation du capital-risque comme les introductions en bourse de ces sociétés sont relativement dépendantes de la propriété intellectuelle qu'elles détiennent[49]. Ce sont parfois les conseils en propriété intellectuelle qui rédigent les formulaires d'introduction sur le marché boursier[50]. Une enquête réalisée à la fin des années 90 en France montrait une plus forte propension à breveter des sociétés spécialisées en génomique comparé aux autres sociétés de biotechnologie[51]. De fait, les sociétés de génomique sont dotées de départements de propriété intellectuelle qui sont très étendus relativement à leurs effectifs de recherche. Les brevets pris sur les séquences génétiques ou sur des procédés d'obtention de ces séquences revêtent une importance majeure pour mobiliser des capitaux privés, augmenter la valeur de la société – les sociétés de capital risque peuvent revendre plus facilement les start up si leur actif brevetable est important-, vendre des droits aux laboratoires pharmaceutiques ou tout simplement se réserver un marché d'application. Ces sociétés sont de fait très sensibles aux normes juridiques de protection des séquences génétiques. Ainsi, le cours de leurs actions s'effondra en mars 2000 suite à la Déclaration Clinton-Blair qui recommandait le versement de la séquence – brute- du génome dans le domaine public. Les marchés financiers furent vite rassurés dès lors qu'il fut confirmé que l'on pourrait breveter des séquences génétiques si on pouvait justifier leur utilité « substantielle ».

La création de ce secteur privée de la recherche génomique a de multiples impacts sur les institutions académiques.

Premièrement, les créateurs de ses sociétés sont largement issus de l'université ou des laboratoires publics. Il existe donc un fort mouvement de transfert de savoirs et de ressources humaines de l'académie vers l'industrie que les institutions académiques doivent s'efforcer de compenser lorsqu'une équipe entière passe dans le secteur privé, ce qui suppose des délais d'apprentissage.

[47] En fait, il existe des précédents dans l'histoire de la biologie comme nous le rappelle Robert Bud, « The Zymotechnics roots of biotechnology », BJHS, 25, p 127-144, 1992.
[48] cf. le récit de Cook-Degan, op.cité.
[49] Il faut toutefois nuancer cette importance de la propriété intellectuelle ou la compléter. Parmi les critères aussi importants dégagés par Ernst et Young figurent la qualité de l'équipe de recherche fondatrice de la start up, son expérience du management, le caractère unique de la technologie qu'elle détient.
[50] Entretien avec Jacques Warcoin, Cabinet Regimbeau, Paris.
[51] Stéphane Lemarié et Vincent Mangematin, « Les entreprises de biotechnologie en France », Biofutur 194, novembre 1999.

Ces politiques d'essaimage sont fortement soutenues et incitées par les pouvoirs publics et les institutions scientifiques dans la plupart des pays. Dans certains cas, les organismes publics suscitent la création de start up pour commercialiser leurs données. Il en va ainsi de l'IFREMER en France qui a soutenu la création d'une start up, Protéus, qui se charge de la commercialisation de ses collections de bactéries hydrothermales : *" L'IFREMER a récemment concédé à la société nouvellement créée, Protéus, un droit d'usage de la collection de souches hydrothermales afin qu'elle l'intègre dans sa recherche systématique – screening- d'enzymes industrielles »*.

Deuxièmement, de nombreux travaux l'ont montré[52], ces sociétés continuent à entretenir des liens étroits avec le milieu académique, sous plusieurs formes – conseil scientifique, détachement partiel ou complet de chercheurs, contrats réguliers de recherche. Une enquête détaillée réalisée aux Etats-Unis au début des années 90 dans le domaine de la génétique (Zucker et Darby, 1997) a fait apparaître le grand nombre de liens de collaboration ou carrément d'affiliation des chercheurs à l'entreprise entre universités et start up, et ceci dans des régions scientifiques localisées à proximité des universités. Pour les auteurs, de tels liens sont bénéfiques pour les deux organisations : les scientifiques qui sont liés aux entreprises sont ceux qui ont la plus forte productivité scientifique (en termes de publications et de citations) ; et les firmes qui ont les meilleurs indicateurs économiques en termes d'emploi et de chiffres d'affaires sont aussi celles qui co-publient le plus avec les universitaires.

Troisièmement, ces relations peuvent dans certaines situations être si étroites qu'elles conduisent à la quasi-intégration du laboratoire universitaire à la firme. Par exemple, Myriad Genetics entretient des liens très étroits avec son département d'origine à l'université de l'Utah. Tous les contrats de recherche conclus par Myriad avec des laboratoires pharmaceutiques pour l'identification de gènes d'intérêt médical reposent sur la division du travail suivante : le laboratoire universitaire se charge de constituer la collection de familles et d'ADN tandis que la start up réalise le clonage positionnel et le séquençage des gènes. Les résultats sont la co-propriété de l'université et de Myriad qui bénéficie d'un droit d'exploitation exclusive mondiale. Onze contrats ont été conclus entre Myriad et l'Université de l'Utah depuis 1991 sur ce modèle. Cette situation a conduit certains universitaires à quitter l'Université de l'Utah pour retrouver une position plus autonome[53].

Quatrièmement, cette politique d'essaimage a des implications sur la politique de propriété intellectuelle des universités et des organismes publics de recherche. Ceux-ci sont incités à protéger leurs résultats pour constituer la « dot » des start up. Ils transfèrent leur propriété à la nouvelle société, soit en

[52] par exemple Mustar, Science et Innovation, CPE Economica, Paris, 1988 ; Zucker et Darby, The economists'case for biomedical research " in the Future of Biomedical Research Edited by E. Barfiled and B.L.R. Smith, The AEI Press, Washington, 1997 ; Leymarié et Mangematin, Biofutur, n° 194, novembre 1999.

[53] Entretien avec David Goldgar, de l'Université de l'Utah, co-découvreur du gène BRCA1 avec Myriad Genetics.

apportant leurs brevets au capital – ils détiennent dès lors une participation financière[54]-, soit en lui accordant une licence généralement exclusive. Le transfert de la propriété industrielle du laboratoire d'origine vers la start up qui en est issue peut poser un problème d'autonomie au laboratoire public. Ainsi, dans le cas de Protéine Performance, la start up détenait une licence exclusive et mondiale du portefeuille de brevets du laboratoire qui ne pouvait plus contracter avec un industriel : *"Pendant toute l'existence de Protéines Performance, nous n'avons absolument pas travaillé avec les partenaires extérieurs parce qu'ils avaient une licence exclusive pour toute l'activité … Initialement, l'INRA avait dit : pour aider au maximum Protéines Performance, on va leur accorder des licences exclusives et mondiales »* [55]. La situation peut devenir conflictuelle dès lors que la start up est rachetée par un groupe extérieur et que le laboratoire veut récupérer sa technologie.

Faisons le bilan de cette évolution des années 1990 dans le domaine de la génétique végétale pour une plante modèle, l'arabette, a priori éloignée des préoccupations directes du marché. A la fin des années 80, la communauté scientifique décida de choisir cette plante comme modèle de référence en génétique végétale et organisa un consortium pour la séquencer. Les résultats du séquençage comme les outils de recherche furent mis à la disposition de la communauté scientifique. Les bases de données et les collections de plantes mutantes se développèrent en bénéficiant de ces échanges libres. On est ici dans une situation de « science ouverte » et la recherche est considérée comme un « bien commun ». Le paysage se modifie avec l'arrivée au milieu des années 90 de sociétés de biotechnologies américaines ou des grandes firmes de l'agrochimie qui développent des bases de données privées. L'accès à ces données se fait par contrat de transfert de matériel ou d'utilisation des bases de données : *« beaucoup de boîtes se sont mises à dupliquer ou à faire du travail sur l'arabidospis qui s'est trouvé plongé dans un système nouveau. Il y avait interventions massives de boîtes privées. Personnellement, à mon niveau, dans un certain nombre de cas, quand on s'est mis à demander du matériel, à faire des publications, etc., on s'est vu renvoyer des formulaires en cinq exemplaires »*[56]. La recherche sur l'arabette se développe aujourd'hui en France pour partie dans le cadre de Génoplante qui pratique une politique de réservation temporaire des données et d'appropriation par brevet des gènes intéressants. Les chercheurs de l'INRA peuvent également accueillir dans leur laboratoire des chercheurs industriels dans le cadre d'un contrat de recherche qui attribue à la

[54] C'est le cas d'une start up issue d'un laboratoire CNRS de Montpellier : « *Donc, deux brevets forts détenus par le CNRS. Au terme de quelques mois de discussions entre les dirigeants de la société Inodia, qui sont des cadres venant de l'industrie, et le CNRS via Fist, il a été décidé que le CNRS allait céder ces deux brevets en pleine propriété à l'entreprise et allait entrer au capital de l'entreprise en rémunération.…Ces deux brevets ont été amenés en pleine propriété contre une entrée au capital de Inodia qui est de 8 % au total …Là, le CNRS a agi comme un investisseur classique* », entretien avec Bernard Pau, directeur du laboratoire CNRS, janvier 2002.

[55] Entretien avec Gérard Devauchelle, fondateur de Protéines Performances, janvier 2002.

[56] Entretien chercheur INRA, février 2002.

société un droit de propriété sur tout matériel génétique isolé. De plus en plus, les chercheurs académiques sont conduits à gérer plusieurs niveaux d'accessibilité et de publicité de la recherche, entre des espaces publics, entièrement ouverts pour tout utilisateur potentiel, des espaces semi-fermés, avec une réservation temporaire des données, des espaces fermés couverts par le secret d'un contrat de recherche. Ils entrent parfois en concurrence ou en opposition avec le secteur privé de la recherche dès lors que celui-ci entend s'approprier des secteurs entiers de la connaissance – la concurrence entre Celera Genomics et le Human Genome Project- ou imposer des accords dissymétriques pour l'usage des données –l'opposition entre l'INRA et SYNGENTA-

3- La confrontation entre l'appropriation publique et privée de la science

Si l'intégration de la science et du marché ont fortement progressé au cours des années 90, on relève simultanément une interrogation de ce mode de production et d'appropriation privative de la science ainsi qu'une persistance à la fois des normes académiques et des modes de production de biens collectifs ou publics de la science. L'un des épisodes les plus marquants de cette histoire est la compétition et la confrontation entre le consortium public pour le séquençage du génome humain (Human Genome Project) et la société Celera Genomics fondée par Craig Venter.

En 1996, un consortium international réunissant 25 centres de séquençage d'une dizaine de pays (la majorité de la production fut réalisée dans des centres américains et britanniques)[57] s'organisa pour entreprendre le séquençage massif du génome humain[58]. L'accord dit « des Bermudes » fixait des règles de coordination du travail entre les laboratoires ainsi que des règles de diffusion de la séquence. Les participants[59] s'accordèrent sur le versement de la séquence *« primaire »* du génome humain dans le domaine public *« afin d'encourager de futures recherches et de maximiser les bénéfices du séquençage pour la société »*[60]. La divulgation de la séquence visait également à empêcher que les centres de séquençage financés *« pour le bien public »*, autrement dit les membres du consortium, puissent *« obtenir une position privilégiée pour l'exploitation et le contrôle de la séquence génétique humaine »*. Les participants considéraient la séquence comme *« pré-compétitive »*. Dans

[57] Les Etats-Unis participent pour 55% de la séquence, le Royaume Uni pour 33%, le Japon pour 5% ; le France pour 3%, l'Allemagne pour 2,5% et la Chine pour 1%.

[58] La première phase de cartographie ayant notamment aboutie à la publication d'une carte génétique complète en 1993.

[59] Ces participants incluaient des représentants ou des scientifiques travaillant pour le compte du Wellcome Trust, du Medical Research Council, des NIH, du Département de l'Energie des Etats-Unis, du programme allemand sur le génome humain, de la Commission Européenne, de HUGO et du programme Génome Humain du Japon.

[60] Report of the International Strategy Meeting on Human Genome Sequençing, Bermuda, 25-28 february 1996.

l'introduction de la conférence, Jim Watson fit l'hypothèse que la vraie phase compétitive aurait lieu pour le travail d'identification des gènes d'intérêt médical, à partir de l'utilisation de la séquence primaire. Les participants convergèrent sur le statut non-brevetable de la séquence brute dont la fonction biologique était inconnue[61]. Enfin, l'accord des Bermudes notait que l'adoption de la règle de diffusion immédiate de la séquence primaire du génome serait parfois difficile à mettre en œuvre, compte tenu de la diversité des règles et des politiques auxquelles les agences étaient confrontées. En 1997, la deuxième réunion du Consortium International critiqua la politique de réservation temporaire des données adoptée par le programme allemand – pendant 3 mois, les industriels qui cofinançaient le projet avaient un accès exclusif à la séquence- : *« les participants pensent que cette politique d'accès privilégié est totalement contraire à l'accord des Bermudes et qu'il faut entreprendre de modifier cette politique »*[62]. Le consortium craignait que cette politique de réservation se répande parmi les autres centres et provoque des duplications dans le travail, et donc un gaspillage économique. Enfin, le consortium rappela que si les centres de séquençage avaient la possibilité d'établir des collaborations avec des équipes qui recherchent des gènes particuliers, *« aucun accès privilégié ne devait être attribué sur les données ».*

Outre la politique de diffusion des séquences, les accords des Bermudes organisaient la recherche collective au sein du consortium international. Selon les mots de Jim Watson, la *« compétition amicale »* et la coordination devaient réduire les coûts du séquençage en évitant la duplication et la redondance des travaux. Les membres du consortium firent la liste des outils de recherche qui étaient dans le domaine public. Pour ce qui concerne la répartition des régions à séquencer, il fut décidé que les centres informent l'Organisation du Génome Humain – HUGO- de leur intention de séquencer des portions ou des chromosomes particuliers : *« au début les gens affichaient, il y avait un site web où on affichait ses intentions, voilà je fais tel morceau de tel chromosome ... de toute façon, il n'y avait pas de conflit à gérer, le territoire était tellement vaste, tout ce qu'on demandait, c'était vraiment s'il avait des conflits de territoires entre laboratoires, qu'ils s'arrangent à l'amiable »* (Jean Weissenbach)[63]. Des problèmes de répartition survinrent dès que le séquençage s'accélèra et que le territoire du génome se rétrécit : *« avec l'accélération, pratiquement tout était figé à partir de début 1999 .... Les américains séquençaient partout , on a eu du mal à défendre notre territoire ... nous, notre chromosome, le 14, on l'a réservé début 1998 ; et alors là on a eu un problème de conflit de territoire avec un laboratoire américain. On s'est arrangé finalement, parce qu'il fallait s'arranger parce que ça devenait suicidaire ».* En fait, c'est l'engagement massif du centre

[61] Conformément à la position de HUGO, les gènes d'intérêt médical dûment identifiés sont considérés comme brevetables.

[62] Report of The Second International Strategy Meeting on Human Genome Sequencing, 27 february-2nd march 1997.

[63] Entretien avec Jean Weissenbach, Centre National de Séquençage, mars 2001.

français dans le séquençage du chromosome 14 et la divulgation de ses premiers résultats dans le domaine public qui conforta sa position : *« on s'est dit il faut qu'on s'y mette, parce que en fait, si on veut vraiment défendre notre territoire, il faut qu'on montre qu'on est dessus »*. Pour conduire son travail, chaque laboratoire disposait d'une copie complète de la collection de matériel biologique. Un *« clone registry »* permettait de superviser la répartition du travail entre les laboratoires. En 1997, des standards de qualité des données furent adoptés. La validation de la séquence reposait sur son évaluation par deux autres centres : *« les mêmes données seront envoyées à deux centres qui rivaliseront pour détecter des erreurs »*. Le consortium édicta également des standards pour les annotations de séquence.

En mai 1998, cette organisation de recherche collective et la norme de diffusion publique de la séquence furent confrontées à l'irruption d'une société privée de séquençage, Celera Genomics, fondée par Craig Venter et un constructeur d'appareils de séquençage, Perkin-Elmer, Celera entendait produire plus rapidement la séquence du génome humain que le consortium public pour la commercialiser et réserver des gènes d'intérêt médical par brevet *: « il y a eu une mise en place progressive du système, les 1ères réunions des Bermudes, 1996-1998, et puis mi 1998 il y a l'annonce de la création de Celera en mai 1998, juste avant une semaine avant le fameux congrès de Cold Spring Harbor où tous les centres de séquençage se retrouvaient ; ça a fait l'effet d'une bombe … l'idée de Celera c'était de démolir le consortium public ; ça a été lancé de façon très agressive, en disant, le public ça n'avance pas, ça coûte un tas d'argent, ils n'y arriveront jamais, nous on va faire ça ; et une façon de créer une situation de monopole* ». (Jean Weissenbach). Il convient de rappeler que Craig Venter participa à la réunion fondatrice du consortium public de 1996 au nom de The Institute for Genomic Research – TIGR, organisation à but non-lucratif qu'il avait fondé au début des années 90[64].

La vitesse de production et d'accumulation des données privées, outre la spécificité des logiciels et la combinaison des données de plusieurs sources, était essentielle pour faire des bases de données de Celera un point de passage obligé pour la recherche génomique et médicale : *«Cette base de donnée deviendra la référence de la génomique et de l'information médicale … cela sera une base de données à haute valeur ajoutée et nous attendons un grand nombre d'abonnements »* (Craig Venter, *Nature*, 14 mai 1998). Les bases de données commercialisées par Celera comprennent des données de séquence, des annotations de ces séquences et des logiciels d'analyse. Elles intègrent les données propres de Celera et les données produites par le consortium public : *« Le Celera Discovery System contient de l'information propriétaire de Celera*

[64] Le TIGR est allié à la société privée Human Genome Science, qui détient des droits exclusifs sur la propriété intellectuelle qu'il génère. Human Genome Science est elle-même alliée à Smithkline and Beecham qui a obtenu des droits sur les diagnostics, les vaccins et les médicaments utilisant les petites molécules obtenues à partir des données de séquences de gènes du TIGR.

et de sources externes aussi bien que les données publiques disponibles. Celera a développé des outils logiciels qui permettent aux utilisateurs d'analyser les données génomiques de manière à faciliter la découverte de médicaments »[65].

Cette offensive de la génomique industrielle et commerciale suscita une contre-offensive du Wellcome Trust et des agences publiques qui soutenaient le consortium : « *après cela le public a réagi par deux plans successifs d'accélération de son programme, et l'accélération a véritablement démarré à partir de 1999 ; mi 1999 ; le gros du séquençage a été fait entre mi 1999 et mi 2000 »* (Jean Weissenbach). Le Wellcome Trust décida de doubler son investissement et les agences publiques américaines firent de même. En décembre 1999, le consortium public publie une version presque achevée de la séquence du chromosome 22.

A la fin de l'année 1999, des négociations s'engagèrent pour fusionner les données publiques et les données privées, mais elles achoppèrent sur le délai de divulgation des séquences. Alors que le consortium public était opposé par principe à tout accès privilégié aux données, il proposa à Celera un droit de réservation de 12 mois sur des séquences produites en collaboration. Celera demandait un droit de réservation de 3 années et des droits sur les applications incluant les DNA chips, les promoteurs, et des applications protéomiques : *« notre position est que nous ne voulons rien faire en collaboration qui puisse affecter notre capacité à développer notre propriété intellectuelle sur nos découvertes »* (Paul Gilman, directeur de Celera)[66]. Le consortium public refusa de telles revendications. Pour peser dans les négociations, le Président des Etats-Unis et le 1er Ministre Britannique Tony Blair se prononcèrent le 14 mars 2000 pour la libre accessibilité des données du séquençage : *« pour réaliser toutes les promesses de cette recherche, les données fondamentales brutes sur le génome humain, incluant la séquence génétique humaine et ses variations, devraient être rendues librement accessibles à tous les scientifiques »*[67]. Simultanément, ils soulignaient le rôle incitatif de la propriété intellectuelle : *« La propriété intellectuelle sur des inventions fondées sur les gènes jouera aussi un rôle important pour stimuler le développement de nouveaux produits pour la santé »*. Ils invitèrent clairement les partenaires publics et privés à s'entendre pour diffuser la séquence primaire : *« nous applaudissons la décision des scientifiques qui travaillent sur le génome humain de verser rapidement dans le domaine public l'information brute sur la séquence d'ADN et ses variations et nous demandons aux autres scientifiques du monde d'adopter cette politique »*. Cette annonce fit plonger les actions des sociétés de biotechnologies. Pour autant, des sociétés de génomique comme Incyte accueillirent favorablement la déclaration qui préservait la possibilité de breveter des « inventions fondées sur

[65] « Celera Business and Strategy Questions », http://www.celera.com.
[66] Nature 404, 9 march 2000.
[67] Joint Statement by President Clinton and Prime Minister Tony Blair of the UK, march 14, 2000.

les gènes » à partir de la séquence brute[68]. Le directeur de l'USPTO confirma que cette déclaration ne changeait rien sur le plan de la brevetabilité des gènes : *« les gènes et les inventions génomiques qui étaient brevetables la semaine dernière continuent à l'être cette semaine selon les mêmes règles »*. Les laboratoires pharmaceutiques étaient également très favorables à la déclaration Clinton-Blair : la divulgation de la séquence primaire du génome leur permettait de réduire leur dépendance vis-à-vis des bases de données des sociétés de biotechnologie[69].

En février 2001, Celera Genomics publia sa version de la séquence, dans *Science*, tandis que le consortium publiait la sienne, dans *Nature*. La publication de Celera fut très controversée. En premier lieu, les chercheurs du consortium public dénoncèrent l'intégration de leurs données dans la séquence revendiquée par Celera : *« ils ont utilisé les données publiques, ils les ont injectées dans leurs données. Ils arrivaient évidemment à corriger des erreurs du public … il y a une valeur ajoutée dans l'assemblage. Mais à l'inverse, s'ils n'avaient eu que leurs données, ils n'y arrivaient pas. Et même leurs données plus celles du public, ce n'est pas significativement différent de ce qu'a fait le public ; il n'y a pas plus ; il y a des corrections d'erreurs, mais il n'y a pas globalement pas plus ; les trous qui étaient dans le public restent des trous chez Celera »* (J. Weissenbach). En second lieu l'accord passé entre Celera et la revue Science détériorait les normes académiques de publication puisque Celera était exceptionnellement autorisée à conserver sa base de données dans ses murs au lieu de la verser dans une base de données publiques[70]. En troisième lieu, l'accès à la base de séquences de Celera comportait encore des restrictions : si les chercheurs académiques peuvent accéder librement à la séquence de Celera, le chargement de morceaux de séquence supérieurs à 1 mégabase nécessite l'établissement d'un accord qui interdit la redistribution des données. Les industriels peuvent accéder gratuitement à la séquence moyennant la signature d'un accord de transfert de matériel qui interdit la commercialisation de leurs résultats et la redistribution des données. Le président de l'Académie des Sciences des Etats-Unis a demandé que ces données soient accessibles sans restrictions, à la fois pour le secteur public et le secteur privé.

En juin 2002, Celera engageait une restructuration de ces activités : conformément à la stratégie de nombreuses sociétés de génomique, elle recentrait son activité sur la découverte et le développement de médicaments. Si elle continuait à honorer les contrats d'abonnements à ses bases de données, elle

[68] « Incyte Sees Proposal by President Cliton and Prmie Minister Blair as Positive for its Business », Palo Alto, march 14, 2000.

[69] Daniel Cohen, directeur scientifique de Genset, mit en cause les grandes laboratoires pharmaceutiques soupçonnés d'être à l'origine de la déclaration Clinton-Blair : *«c'est un conflit qui ne concerne que le secteur privé, dans lequel les politiques sont manipulés par les lobbies de l'industrie pharmaceutique contre Craig Venter »,* Le Monde du 16 mars 2000.

[70] « Science announces Plan for Ensuring Access to Celera Human Genome Sequence Data », december 6, 2000.

réduisait son activité et ses effectifs dans ce domaine[71] : *« le premier concept de Celera s'écroule »* (Jean Weissenbach)[72]. Parallèlement, le consortium public continue à compléter les données du séquençage. Le mode de production public de la recherche exploite ses vertus particulières : continuité des investissements et de la production, régime de science ouverte qui favorise les corrections et la validation des connaissances par les pairs, et donc la qualité de la séquence, libre usage des données, y compris des données dites fonctionnelles qui sont encore très loin d'une application réelle : *«même les fonctions, c'est tellement vague …on ne sait pas ce que valent ces données…tout doit être mis dans le domaine public »* (J. Weissenbach). Dans le domaine de la génétique végétale, la NSF lance également des programmes pour réouvrir le système de recherche dès lors que les bases de données privées et tenues secrètes imposent des restrictions : « ***Quand il y a des choses de ce type qui bloquent, c'est la NSF qui débloque en finançant un programme équivalent. Pour le cas de données de séquences qui étaient des données privées, c'était : faites ce que vous voulez, on fait la même chose et on le balance dans le domaine public »*** (chercheur INRA).

Conclusion

Nous insisterons sur deux questions soulevées par cette intégration nouvelle de la science et du marché, l'une touchant à la régulation de la propriété intellectuelle, et l'autre à l'enjeu des questions de propriété pour la sociologie et l 'économie de la recherche.

Le nouveau paysage qui s'est imposé au cours des années 90 dans la recherche génomique, avec la prolifération des droits de propriété et des formes de réservation des connaissances et des matériels de recherche, fait-il craindre des risques de blocage du système de recherche et d'innovation biomédicale ? Une récente enquête conduite aux Etats-Unis auprès d'un échantillon de responsables de la recherche de l'industrie pharmaceutique, des sociétés biotechnologiques et des universités, apporte une réponse relativement optimiste[73]. Les auteurs concluent que les divers acteurs de la recherche biomédicale, y compris les universités, parviennent à s'arranger de la complexité de la propriété intellectuelle en contournant les brevets, en les enfreignant au titre de l'exemption de recherche, en recourant à des bases de données publiques ou tout simplement en négociant des licences. Ils mentionnent toutefois la difficulté qu'il y a à contourner un brevet sur une cible thérapeutique, les délais de négociation pour accéder à des outils de recherche réservés, ou encore des exemples de limitation des investigations sur des matériels de recherche détenus de manière exclusive par un acteur en position de monopole. Nous avons vu que

[71] 132 emplois étaient supprimés dans les activités de séquençage, de gestion et de commercialisation des bases de données. Celera Genomics implements restructuring, 11 june 2002.
[72] Entretien J. Weissenbach, juillet 2002.
[73] Walsh J.P., Arora A., Cohen W.M., " The patenting of Research Tools and Biomedical Innovations ", Science, Technology and Economic Policy Board of the National Academy of Science, 2002, 35 pages.

les institutions académiques ou médicales étaient susceptibles de jouer un rôle régulateur en adoptant des politiques de diffusion immédiate des connaissances – consortium Human Genome Project – ou d'usage libre des gènes d'intérêt médical – l'exemple du gène de la mucoviscidose, que ses découvreurs ont breveté, non pas pour établir un monopole, mais pour préserver son accessibilité. Ces initiatives pour réguler la propriété et l'usage des séquences génétiques que « le combat des normes » de propriété fait rage et que la confrontation de la propriété privée et de la propriété commune des matériels et des connaissances génétiques est au cœur de l'activité scientifique et des politiques de la science aujourd'hui. En témoignent les controverses sur le statut des diverses données de recherche issues de la génomique – si la séquence brute doit être versée dans le domaine public, faut-il également divulguer les annotations sur les fonctions des gènes ?- ou sur l'étendue des brevets – faut-il ou non inclure la séquence du gène dans les revendications de propriété ? Sur ces sujets, certains scientifiques ou certaines institutions académiques avancent des normes de propriété alternatives, par exemple en proposant de limiter l'usage des brevets aux procédés d'obtention ou d'utilisation de la séquence tandis que la séquence elle-même serait exclue de la brevetabilité[74], au rebours des règles actuelles des offices de brevets, ou encore d'utiliser le modèle du logiciel libre pour l'appliquer aux séquences génétiques. Les sociétés de génétiques européennes se sont également engagées dans l'opposition aux brevets de Myriad Genetics sur les gènes et les tests génétiques du cancer du sein[75]. On peut penser qu'une meilleure régulation de l'appropriation et de la circulation des connaissances génomiques suppose des concertations entre institutions académiques pour définir des domaines de connaissances libres ou pour favoriser le partage des données en créant des pools de connaissances ou des pools de brevets. Toutefois, les seules initiatives des institutions scientifiques ne peuvent suffire à réguler la propriété de la science. Celle-ci suppose, notamment pour le génome et la recherche biomédicale, la discussion et le cas échéant la redéfinition des normes de propriété par les pouvoirs publics. Les récents débats au Parlement français lors de la révision des lois bioéthiques et notamment l'adoption d'un amendement qui prévoit la non brevetabilité des séquences génétiques, y compris des séquences isolées par l'activité de l'homme, participent d'une telle régulation.

De récents travaux en sociologie des sciences et de l'innovation ont fait l'hypothèse d'un nouveau mode de production des savoirs, d'une commercialisation croissante de la science et d'un effacement des frontières

[74] Position des trois Académies – Académie des Sciences, Académie de Médecine, Académie des Sciences Morales et Politiques- du 20 juin 2000.

75 Neuf sociétés de génétiques européennes ont décidé de s'opposer auprès de l'Office Européen des Brevets au brevet de Myriad Genetics sur le gène BRCA1, aux côtés des institutions médicales françaises et des ministères de la santé hollandais et autrichien.

entre l'appropriation publique et l'appropriation privée de la connaissance[76]. Dans ce nouveau mode de production, les universités sont susceptibles d'intégrer les normes du marché pour commercialiser leurs travaux. Les auteurs reconnaissant toutefois que *« cela pose des problèmes touchant aux droits de propriété intellectuelle et au secret »*. M. Callon (1997) pense également que la socio-économie de la recherche doit dans les années à venir prendre comme objet *« ni la science, ni le marché en tant que tels, mais cet espace en pleine expansion, cette zone intermédiaire, « grise », où science et marché s'hybrident pour faire émerger une réalité composée »*[77]. Nous partageons cet intérêt pour observer ces zones de rapprochements ou d'intégration de la science et du marché. Mais nous pensons que ces situations, loin de se traduire par un effacement des frontières entre la propriété publique et la propriété privée, donnent lieu au contraire à un aiguisement des négociations et des conflits pour la définition et l'extension respective des biens publics et des biens privés. Ces discussions définissant à la fois le contenu, l'extension et les conditions d'accès et d'usage des biens publics, et, corrélativement l'étendue et les conditions d'exploitation des biens privés. Il en va ainsi des discussions des participants du Human Genome Project pour fixer les règles de divulgation des séquences ou des débats en cours pour délimiter le format des brevets dans le domaine génétique et biomédical. Il s'agit encore de la concurrence entre la sphère publique et la sphère privée de la recherche, des programmes de la NSF qui visent à contourner les collections de données privées créées par les sociétés de biotechnologies. Nous pourrions ainsi dessiner l'objet d'une socio-économie de la recherche appliqué au génome et à la recherche biomédicale comme l'analyse de l'extension et des limitations de la propriété privée et du capitalisme sur le terrain de la science, du vivant et de la santé. L'analyse des distinctions entre bien privé et bien commun, entre *Agenda et Non Agenda* pour reprendre la terminologie de Keynes[78], apparaissant comme un sujet essentiel de la sociologie et de l'économie de la science aujourd'hui.

[76] M. Gibbons, C. Limoges, H. Nowotny, S. Schwratzman, P. Scott, M. Trow, 1994, The new production of knowledge, op. cité.
[77] L'économie industrielle de la science, revue d'économie industrielle n° 79, introduction, 1997, p 13-32.
[78] « La fin du laisser-faire », J.M. Keynes, 1926, in Essais sur la monnaie et l'économie, Payot, 1990.