ÉCOLE DOCTORALE SCIENCE PRATIQUE ÉCOLE NORMALE SUPERIEURE DE CACHAN

THÈSE DE DOCTORAT
DE L'ÉCOLE NORMALE SUPÉRIEURE DE CACHAN

Présentée par

Monsieur Ashveen PEERBAYE

pour obtenir le grade de

DOCTEUR DE L'ÉCOLE NORMALE SUPÉRIEURE DE CACHAN

Domaine :
SOCIOLOGIE

Sujet de la thèse :

LA CONSTRUCTION DE L'ESPACE GÉNOMIQUE EN FRANCE : LA PLACE DES DISPOSITIFS INSTRUMENTAUX

Thèse présentée et soutenue à Cachan le 22 décembre 2004 devant le jury composé de :

Michel CALLON	PROFESSEUR	Président
Arie RIP	PROFESSEUR	Rapporteur
Vincent MANGEMATIN	DIRECTEUR DE RECHERCHE	Rapporteur
Jean-Paul GAUDILLIÈRE	DIRECTEUR DE RECHERCHE	Examinateur
Pierre-Paul ZALIO	MAITRE DE CONFERENCES	Examinateur
Catherine PARADEISE	PROFESSEUR	Directrice de thèse

GROUPE D'ANALYSE DES POLITIQUES PUBLIQUES
ENS CACHAN – CNRS – UPR 268
61, avenue du Président Wilson, 94235 CACHAN Cedex (France)

Table des matières

Remerciements **6**

Introduction **7**

Chapitre 1 – Séquences et conséquences du Projet Génome Humain **27**
Introduction 27
1 – Séquencer le génome humain : où, comment et pourquoi ? 29
1.1 – Un peu de biologie… 29
1.2 – L'émergence d'un projet génome humain au *Department of Energy* (1983-1986) 35
1.3 – La mise en place mouvementée d'un programme fédéral de séquençage du génome humain (1986-1990) 40

2 – Cartes, séquences et chronomètre 47
2.1 – Un projet bicéphale : les débuts du HGP au NIH et au DOE (1990-1992) 48
2.2 – L'après-Watson (1992-1996) 57
2.3 – La course au génome (1996-2003) 61

Chapitre 2 – L'espace génomique **79**
Introduction 79
1 – Une révolution génomique ? 81
1.1 – La paillasse et la puce : petite visite guidée d'un laboratoire de génomique fonctionnelle 82
1.2 – Qu'est-ce que la génomique ? À la recherche d'une définition de travail 85
1.3 – L'espace génomique, un nouvel espace cognitif 89

2 – Aspects sociotechniques de l'espace génomique 101
2.1 – *Shotgun* hiérarchique vs. *shotgun* aléatoire global, ou la guerre des stratégies de séquençage entre public et privé 102
2.2 – Les STS, un langage commun pour cartographier le génome humain : la fin de l'économie des clones ? 108
2.3 – Un espace façonné par les attentes et les « visions » du futur 113

Chapitre 3 – Traditions et ruptures dans l'espace génomique français **117**
Introduction 117
1 – Traditions biologiques 118
1.1 – L'école française de génétique 119
1.2 – Phylogénie moléculaire, réseaux neuronaux, intelligence artificielle… : les premiers pas de la bioinformatique génomique en France 126
1.3 – Le Centre d'Études du Polymorphisme Humain 131

2 – Discontinuités et réorientations 135
2.1 – Généthon : une alliance inédite entre l'AFM et le CEPH 135
2.2 – La mise en place du GREG et du GDR 1029 140
2.3 – Réorientations de trajectoires : la fin du GREG et la création du CNS et du CNG 144

Chapitre 4 – Une « *genomics valley* » dans le « désert »… **156**
Introduction 156
1 – Traduire et reconfigurer : l'AFM, entre l'État et l'industrie 158
1.1 – L'AFM : une certaine conception de l'espace génomique 160
1.2 – Devenir un intermédiaire incontournable 167
1.3 – Traduire pour reconfigurer 173

2 – Passer le relais 177
2.1 – « L'État doit prendre le relais » 178
2.2 – De Génopole à Genopole® Evry 182
2.3 – Genopole Evry : la manifestation d'un réseau thématique d'action publique ? 186

Chapitre 5 – Idéogrammes et intermédiaires **193**
Introduction 193
1 – Génome, croissance et emploi 195
1.1 – <Innovation>, <Valorisation>, <Mobilité>… : un nouveau faisceau d'« idéogrammes » pour l'action publique ? 196
1.2 – <Innovation> et <Recherche> : « deux mots […] bel et bien liés » 202
1.3 – Rompre avec les schémas anciens 206

2 – De l'expérience au modèle ? 212
2.1 – Engagements 214
2.2 – « Tout est à inventer » 218
2.3 – De Genopole Evry aux génopoles 223

Chapitre 6 – La culture matérielle de la génomique **248**
Introduction 248
1 – Les formes élémentaires de la « machinerie épistémique » en génomique 250
1.1 – Outils, instruments et « machines épistémiques » 250
1.2 – Mètres, scopes, graphes et chambres 253
1.3 – Formes élémentaires et assemblages 257

2 – Assemblages en action : l'exemple des puces à ADN (*microarrays*) 260
2.1 – Origines et fondements des *microarrays* 261
2.2 – Une technologie protéiforme, transversale et à usages multiples 266
2.3 – Les *microarrays* comme plateforme 271

Chapitre 7 – Des plateformes dans l'espace génomique **276**
Introduction 276
1 – Une politique des instruments ? 280
1.1 – Partager des instruments de recherche : la mise en place des plateformes génomiques 281
1.2 – Définitions, recensements, évaluations 284

1.3 – Les plateformes génomiques comme investissement de forme 289

2 – La reconfiguration des usagers et des usages 298
2.1 – Comment les plateformes génomiques définissent, contraignent et habilitent leurs utilisateurs 298
2.2 – Les plateformes génomiques et le « problème de la coopération » en biologie moléculaire 305
2.3 – En guise de conclusion 313

Conclusion **316**

Annexes **319**

Bibliographie **321**

Remerciements

Cette thèse est l'aboutissement d'un travail rendu possible grâce aux investissements de toute une série de personnes et de collectifs, que je tiens tout particulièrement à remercier ici.

Pierre Tambourin et Hélène Pollard m'ont accueilli au sein de Genopole Evry, et ont permis que mon séjour parmi eux se passe dans les meilleures conditions. Sans leur coopération et leur vigilance, il est probable que mon travail de terrain n'aurait jamais pu aboutir. À Evry, j'ai rencontré plusieurs personnes qui de près ou de loin, par leur attention, leurs patientes explications, leurs questions et leurs réponses m'ont rendu ce lieu et son fonctionnement un peu plus familiers. Je suis en particulier très redevable envers Hélène Pollard (Genopole Recherche), Geneviève Pietu (SGF/CEA), Patrick Faure, Véronique Dufay et Marina Bunelle (Genopole Entreprises).

Je tiens également à remercier les autres personnes recontrées sur les sites secondaires de mon enquête, en particulier Hubert Vidal (Lyon), Jérôme Garin et Jacques Joyard (Grenoble).

Catherine Paradeise a suivi et dirigé cette thèse avec un intérêt bienveillant et une encourageante exigence. Elle connaît plus que quiconque les multiples et hésitants chemins que j'ai explorés lors de la construction de mes réflexions. Ses qualités de lectrice attentive, en particulier, ont été pour moi un atout indéniable dans ce parcours.

Vincent Mangematin a été un stimulant et agréable compagnon de route de cette thèse. J'ai beaucoup appris au gré de notre collaboration, et grâce à ses commentaires, ses critiques, et ses suggestions de lecture.

Franck Aggeri, Anne Branciard, Maurice Cassier, Michel Grossetti, Philippe Larédo, Arie Rip, Terry Shinn, et Dominique Vinck ont tous manifesté à un moment ou à un autre leur intérêt pour ce travail, en ont lu des versions préliminaires, et ont suggéré des pistes et des lectures qui ont contribué de manière cruciale à enrichir mes réflexions.

Je remercie également Michael Hopkins, Thomas Le Bianic, Pascal Le Masson, Séverine Louvel et Alexandre Siné pour les échanges que nous avons pu avoir autour de ce travail.

L'écriture de cette thèse a été une aventure qui a bénéficié de l'encourageante énergie, de l'indéfectible amitié, et des patientes relectures de plusieurs amis. Je suis en particulier redevable à mes collègues du Bureau 427 : Jean-Samuel Beuscart, Antoine Bernard de Raymond, Anne Revillard et Laure de Verdalle. Je tiens à remercier Gilles Bastin, Élodie Béthoux, Sylvie Chicharro, Christel Finet, Sandrine Gousset, Éléonore Lépinard, Séverine Louvel, Grégoire Mallard, Arnaud Mias, Takenori Motohashi, Sheel Ram, et Pierre-Paul Zalio pour avoir été là aux moments cruciaux, et pour m'avoir soutenu au quotidien. Cette thèse est pour eux.

Elle est aussi pour Nirmala, Sullimanjee, Anoushka, et Francis.

Introduction

En 1991, Walter Gilbert, figure proéminente de la biologie moléculaire[1], publiait dans la revue *Nature* un article[2] exprimant sa vision d'un « changement de paradigme » en train de se produire dans la biologie contemporaine, sous l'action catalytique du vaste programme de séquençage du génome humain qui commençait alors à se déployer (le *Human Genome Project*) et des prodigieuses évolutions technologiques affectant la biologie moléculaire :

> *Notre paradigme est en train de changer. La biologie moléculaire, qui est née de la conviction que la meilleure approche consiste à commencer par identifier une région appropriée de l'ADN, un gène, de le cloner puis de le séquencer, sert maintenant de base à toutes les sciences biologiques.* […] *À présent, le projet génome se propose d'établir le motif général et la séquence complète de l'ADN composant l'ensemble des gènes qui caractérisent toutes les espèces modèles que les biologistes étudient – y compris les êtres humains.* […] *La science en marche ne cesse de mettre au point des techniques de plus en plus puissantes et inédites. Les techniques couramment utilisées débutent leur carrière en tant que percées dans un laboratoire, pour être ensuite utilisées par plusieurs chercheurs, puis par des techniciens. Elles sont ensuite enseignées aux étudiants, et commercialisées sous la forme de services – pour finir éventuellement par être remplacées. Quinze ans plus tôt, personne ne pouvait établir des séquences d'ADN. Aujourd'hui tous les biologistes moléculaires le font et, d'ici cinq ans, il sera possible de les acheter à un fournisseur extérieur. Tout cela aura été rendu possible simplement grâce aux enzymes de restriction. En 1970, chacun de mes étudiants désirant travailler sur des molécules d'ADN devait produire ses propres enzymes de restriction. Dès 1976, ces enzymes étaient disponibles à la vente, et aujourd'hui aucun de mes étudiants ne sait plus les fabriquer. Il fut un temps où l'on devait synthétiser des triphosphates pour faire des expériences ; il fut également un temps, bien entendu, où l'on devait souffler soi-même le verre pour fabriquer ses ustensiles de laboratoire.*[3]

L'avènement du nouveau paradigme annoncé par Gilbert était envisagé comme un bouleversement radical dans la manière dont la recherche en biologie était jusqu'alors entreprise. La primauté de l'expérimentation et de l'observation dans les investigations biologiques allait être renversée par les questionnements théoriques rendus possibles grâce

1 Physicien et chimiste de formation, reconverti à la biologie dans les années 1960, Gilbert reçut le prix Nobel de chimie en 1980 pour ses travaux sur le séquençage de l'ADN.
2 W. GILBERT, 1991, "Towards a Paradigm Shift in Biology", *Nature*, 349 (10), p. 99.
3 *Ibidem* (traduction de l'auteur.)

à la connaissance préalable des données génomiques et leur disponibilité dans des bases de données informatiques :

> *Dans le paradigme actuel, la manière de s'attaquer aux problèmes de la biologie est purement expérimentale. L'approche « correcte » est d'identifier un gène par une méthode expérimentale directe quelconque* […]*, de le cloner, le séquencer, obtenir son produit et continuer ainsi le travail expérimental afin de chercher à comprendre sa fonction. Le nouveau paradigme qui émerge désormais repose sur le fait que tous les gènes seront connus (en ce sens qu'ils résideront dans des bases de données accessibles électroniquement), et que le point de départ d'une investigation biologique sera théorique. Un chercheur individuel commencera par élaborer une conjecture théorique, et se tournera seulement alors vers l'expérimentation afin de poursuivre ou tester cette hypothèse. La biologie elle-même continuera à être pratiquée comme une science à petite échelle (*small science*) – soumise à l'inspiration et à l'intuition individuelles pour produire des connaissances nouvelles – mais les réactifs que le chercheur utilisera incluront la connaissance de la séquence primaire de l'organisme, ainsi qu'une liste de toutes les déductions antérieures produites à partir de cette séquence. À quelle vitesse ce changement se produira-t-il ? Il se produit aujourd'hui même.*[4]

Afin de pouvoir s'inscrire dans ce nouveau paradigme, Walter Gilbert évoquait la nécessité pour les biologistes de développer les compétences informatiques indispensables pour accéder aux données de séquences, et invitait ses collègues à transformer radicalement leurs manières de travailler, en mettant leurs données en réseau et en les rendant immédiatement accessibles :

> *Afin d'utiliser ce flot de connaissances, qui vont submerger les réseaux informatiques du monde entier, les biologistes doivent non seulement s'initier à l'informatique, mais également modifier leur approche du problème de la connaissance de la vie. La multiplication par dix qui se produira prochainement dans la quantité d'informations contenues dans les bases de données va bientôt diviser le monde entre ceux qui ont et ceux qui n'ont pas, à moins que chacun d'entre nous se connecte à ces informations et apprenne à les examiner pour y repérer les éléments dont nous avons besoin.* […] *Nous devons connecter nos ordinateurs au réseau mondial qui nous donne accès aux changements quotidiens dans les bases de données et rend immédiates les communications entre nous. Il est nécessaire d'améliorer les logiciels de visualisation et d'analyse des matériels – et nous devons apprendre à les utiliser plus efficacement. Tout comme des kits commerciaux, ces programmes nous simplifieront la vie, mais comme avec les kits, nous devons en savoir suffisamment sur leur fonctionnement pour les utiliser efficacement*.[5]

Onze ans plus tard, le 24 avril 2002, en France. Le ministre de la Recherche, Roger Schwartzenberg, procède à l'installation d'un Groupement d'intérêt scientifique : l'Institut National de Génomique des Cancers. Dans le discours qu'il prononce à cette occasion, le

4 *Ibidem*.
5 *Ibidem*.

ministre évoque les réalisations des pouvoirs publics en matière de génomique, et résume à grand renfort d'abréviations la stratégie retenue dans l'organisation du programme national visant à permettre à la France de « répondre au défi de la génomique », un programme qui lie explicitement la « bataille du savoir » en génomique à des questions de santé publique et à des préoccupations économiques :

> *La création de [cet institut] s'inscrit dans une démarche générale du ministère de la Recherche visant à construire des instituts sans murs, dotés de moyens spécifiques, pour soutenir des grands programmes coordonnés de recherche portant sur des problèmes majeurs de santé publique.* […] *J'installais ici même la semaine dernière le Consortium National de Recherche en Génomique, qui regroupe maintenant le Réseau National des Génopoles,* […] *ainsi que les deux centres de ressources nationaux, le [Centre National de Séquençage] et le [Centre National de Génotypage]. Ce Groupement d'Interêt Public venait lui-même compléter la consolidation du pôle de génomique d'Evry* […]. *Le programme génomique, qui a été lancé le 1er février 1999, est le programme le plus important de ce ministère. Nous avons ainsi pu répondre au défi de la génomique en dotant la France de plateaux technologiques permettant à nos chercheurs d'avoir le même accès que leurs concurrents et de développer de grands programmes nationaux qui ont permis d'accroître la visibilité de nos recherches. Cette bataille du savoir en génomique est d'abord une bataille pour les malades. Le programme génomique a été construit sur les postulats suivants :*
>
> - *Le séquençage des génomes entiers, et en particulier celui de l'homme, est nécessaire mais ne permettra pas de comprendre la fonction du vivant. Il faut donc se donner les moyens (plates-formes techniques, ressources biologiques, bio-informatique, exploration fonctionnelle) pour analyser la fonction des gènes. Ces moyens ne peuvent être développés par un seul organisme de recherche mais doivent être des ressources nationales ou régionales accessibles à la communauté scientifique, quel que soit l'organisme ou l'université d'appartenance.*
> - *Les moyens à mettre en œuvre sont des moyens importants et nécessitent la création et la gestion d'instituts (avec ou sans murs) du type [Institut Fédératif de Recherche], dont la gestion devrait se faire de manière coordonnée entre les organismes.*
> - *Les progrès de la connaissance en génomique entraînent le développement rapide d'une industrie de la génomique. Les plates-formes technologiques soutenues par le secteur public ne doivent pas entrer en concurrence avec le secteur marchand. Elles doivent traiter des problèmes hors de portée du secteur marchand ou en collaboration avec le secteur marchand pour soutenir l'industrie nationale et donc la création d'emplois.*
> - *Des structures de valorisation* ad hoc *doivent être mises en place pour faciliter les transferts de technologie.*

Cette thèse trouve son lieu dans l'espace qui se dessine entre ces deux ordres de discours, cet espace qui lie la vision d'une transformation dans la manière de faire la biologie à une volonté de programmation nationale de la génomique au sein de nouvelles entités organisationnelles.

Van Lente et Rip, dans leur exploration de « l'espace rhétorique » qui a présidé à l'émergence de la technologie membranaire[6], définissent ainsi la notion d'espace : « "L'espace", dans son acception métaphorique (qui correspond en fait à l'idée aristotélicienne d'espace, par opposition à la notion cartésienne que nous lui donnons d'habitude aujourd'hui) constitue un lieu où peuvent se produire des événements particuliers. Il offre une opportunité pour des actions particulières, ainsi qu'un gradient de l'étendue des actions. Il est de ce fait une contrainte sur l'action. Un tel espace est objectivement "là", parce qu'il rend possible et contraint l'action. Cependant, il ne peut être désigné ou mesuré, sinon à travers les actions qui sont permises et contraintes. "L'espace" apparaît comme un donné aux acteurs, et façonne leurs actions. Mais en agissant, ces derniers le modifient, et parfois le transforment. »[7] C'est une conception similaire de l'espace que je souhaite développer ici, afin de suivre le mouvement des acteurs, des ressources, des enjeux, des concepts, des techniques et des équipements qui donnent à la génomique son épaisseur sociale.

Le cas de la génomique est intéressante à plus d'un titre. Elle relève tout d'abord de ce que Arie Rip a appelé la « recherche stratégique »[8], c'est-à-dire, selon la définition canonique qu'en donnent Irvine et Martin, une « recherche fondamentale menée avec l'attente qu'elle produira une base large de connaissances pouvant servir de base à la résolution de problèmes pratiques reconnus, actuels ou futurs. »[9] La dimension stratégique de la génomique renvoie au fait que celle-ci constitue une ressource majeure non seulement pour des laboratoires académiques, mais également pour les entreprises et les États, qui y voient en particulier une source d'innovations, un important moteur de la croissance économique, et un élément central en termes de médecine et de santé publique.

Ainsi, alors que les biotechnologies ont traditionnellement constitué le domaine quasi exclusif de grands groupes pharmaceutiques, fabriquant des produits industriels et thérapeutiques à partir de techniques de génie génétique (enzymes, hormones, protéines, médicaments), la recherche génomique, aux potentialités importantes (à la fois en termes de compréhension du vivant, et d'applications multiples) est entreprise par des acteurs hétérogènes, en des lieux différents : laboratoires académiques, centres hospitalo-universitaires, laboratoires industriels, start-up de biotechnologies. Les pratiques

6 H. van LENTE, A. RIP, 1998, "The Rise of Membrane Technology: From Rhetorics to Social Reality", *Social Studies of Science*, 28 (2), p. 221-254.
7 *Ibidem*, p. 222-223 (traduction de l'auteur).
8 A. RIP, 2002. "Regional Innovation Systems and the Advent of Strategic Science", *Journal of Technology Transfer*, 27, p. 123-131.
9 J. IRVINE, B. MARTIN, 1984, *Foresight in Science. Picking the Winners*, Frances Pinter, Londres.

génomiques relèvent de différentes stratégies et revêtent différentes significations pour ces multiples acteurs. Les produits de ces activités ont également tendance à circuler à travers des réseaux technico-économiques de plus en plus hétérogènes, associant des universités, des organismes publics de recherche, des hôpitaux, des entreprises, etc. À travers cette circulation, et les nouvelles relations qu'elle suppose entre acteurs, les réseaux sont eux-mêmes diversifiés et étendus ; le sens des pratiques se transforme.

De ce fait, l'espace génomique a tendance à être traversé par des logiques multiformes, et souvent conflictuelles : les dynamiques scientifiques qui s'y déploient ne sont plus purement soumises à des logiques théoriques ou expérimentales, mais également et simultanément instrumentales, industrielles, institutionnelles, politiques et économiques... Comment ces différentes logiques coexistent-elles ? Comment se stabilisent les relations ?

La génomique est également intéressante parce qu'elle semble constituer un domaine qui, grâce aux développements techniques et à l'instrumentation, est en train de transformer la biologie en une science « bornée par les données », pour reprendre le terme utilisé par Timothy Lenoir, « une 'science' dans laquelle toutes les données d'un domaine – par exemple un génome – sont disponibles avant même que les lois du domaine ne soient comprises. »[10] Dans ce déploiement de l'espace génomique, on a l'impression que c'est la dynamique instrumentale qui pilote quasi « naturellement » la production scientifique du domaine, ainsi que l'évolution des arrangements et leur stabilisation. Par exemple, dans la vision de Walter Gilbert, c'est une dynamique propre à la « marche de la science » qui explique la transformation de certaines techniques de laboratoire en services commerciaux. Ce sont également des contraintes instrumentales qui semblent nécessiter la mise en réseau des données génomiques, et modifier les pratiques des chercheurs…

Mon analyse est centrée sur la place occupée par les dispositifs instrumentaux dans l'émergence et la progressive stabilisation d'un « espace génomique », et c'est le cas français qui me servira de cadre. Je veux, à travers cette exploration, parvenir à renverser cette perspective qui tend à « naturaliser » la dynamique scientifique et technologique de la génomique, en montrant que la liaison entre de nouvelles formes technoscientifiques et des préoccupations économiques et sociales plus générales ne peut se faire qu'au prix d'un

10 T. LENOIR, 1999, "Shaping Biomedicine as an Information Science", *In:* M. BOWDEN, T. HAHN, R. WILLIAMS, *Proceedings of the 1998 Conference on the History and Heritage of Science Information Systems*, Medford, Information Today, p. 27-45.

travail social intense, se déroulant dans une zone hétérogène, associant tout à la fois des dimensions cognitives, organisationnelles et politiques. Je veux parler de la place des instruments dans ce travail d'assemblage de l'hétérogène, de la manière dont les instruments sont construits en dispositifs qui parviennent à « [prendre] part aux actions finalisées et aux mécanismes de coordination »[11], de leur rôle en tant que « médiateurs »[12], qui peuvent ajouter ou retirer quelque chose aux actions entreprises dans l'espace génomique, et en modifier le cours.

Avant d'énoncer les hypothèses générales qui guident ce travail, d'énumérer les différents matériaux que je mobilise dans le cadre de mon exploration, et d'en présenter l'économie d'ensemble, je voudrais accorder quelques pages aux différentes manières dont a été analysé le rôle des instruments dans la production scientifique, afin de situer mon approche de la question.

1. La question des instruments

L'intérêt spécifique manifesté par les historiens, philosophes et sociologues des sciences pour les instruments scientifiques relève d'approches somme toute relativement récentes, dont les débuts peuvent être datés aux années soixante-dix. Jusqu'à cette période en effet, les instruments et l'instrumentation n'ont occupé qu'une place marginale dans l'analyse de la production des connaissances[13]. Cette tendance générale s'observe à travers un large spectre d'approches, qu'il est possible d'étendre des travaux des néo-positivistes à ceux de Thomas Kuhn, en passant par Karl Popper, ou encore Gaston Bachelard.

Les travaux associés au positivisme logique du Cercle de Vienne (qui se forme à partir de 1922) et de la Société pour une philosophie empirique de Berlin (*Gesellschaft für empirische Philosophie*, lancé en 1928), qui considéraient pourtant la science comme reposant sur le processus inductif de la méthode expérimentale, avaient fortement contribué à instaurer une sorte d'hégémonie de l'intérêt accordé à la théorie, en instaurant

11 D. VINCK, 1999, « Les objets intermédiaires dans les réseaux de coopération scientifique », *Revue Française de Sociologie*, 40, p. 387.
12 A. HENNION, B. LATOUR, 1993, « Objet d'art, objet de science. Note sur les limites de l'anti-fétichisme », *Sociologie de l'art*, 6, p. 7-24.
13 Voir à ce sujet les analyses qu'en font P. GALISON, 1987, *How Experiments End*, Chicago, University of Chicago Press et I. HACKING, 1983, *Representing and Intervening. Introductory Topics in the Philosophy of Natural Science*, Cambridge, Cambridge University Press.

une coupure nette entre « contexte de découverte » et « contexte de justification »[14]. L'épistémologie devait uniquement, pour les tenants d'une telle approche, se concentrer sur l'analyse du contexte de justification[15], et abandonner les processus sociologiques et psychologiques ayant donné naissance aux idées et aux théories (contexte de découverte) au domaine de la « métaphysique ».

Karl Popper[16], Norwood Hanson[17], et Thomas Kuhn[18] (entre autres) ont été très critiques à l'égard des approches des positivistes logiques, notamment en ce qui concerne la question de l'induction, et ont suggéré que les données de l'observation étaient « chargées » de théorie (*theory-laden*). Ces auteurs ont cependant eu tendance à analyser les activités scientifiques dans les termes mêmes des énoncés diffusés par les scienfiques, et comme le relève Griesemer : « les observations deviennent des rapports d'observation, les expériences et les mesures des tests d'hypothèses. »[19] Kuhn, par exemple, s'est appuyé sur l'histoire des sciences pour mettre en avant le rôle prépondérant et structurant des théories dans la conduite des expérimentations, dans l'interprétation des données, et dans la définition des problèmes jugés pertinents dans un contexte historique donné. Son concept central de « paradigme » repose justement sur l'idée d'un corpus théorique et méthodologique préexistant, qui équipe le cadre perceptif des chercheurs, et les guide dans la sélection des problèmes à résoudre et dans le choix des outils qui permettront d'accomplir cette tâche. Kuhn ne s'est cependant pas réellement intéressé à la manière dont les présupposés théoriques sont *concrètement* mobilisés pour façonner la conception et l'implémentation de protocoles expérimentaux, ou encore pour interpréter des données.

En France, les réflexions que Gaston Bachelard a accordées aux instruments ont également abouti – dans une conception toute autre, certes – à considérer ces derniers comme des éléments inséparables de préoccupations théoriques. En refusant de considérer les instruments comme une sorte d'interface entre la théorie et une réalité déjà-là (la réalité du sens commun), Bachelard entendait faire ressortir que c'est dans le processus de

14 H. REICHENBACH, 1938, *Experience and Prediction: An Analysis of the Foundations and the Structure of Knowledge*, Chicago, University of Chicago Press.
15 Pour des exemples de cette conception de la structure des théories scientifiques, voir E. NAGEL, 1961, *The Structure of Science: Problems in the Logic of Scientific Explanation*, New York, Harcourt, Brace & World ; C. G. HEMPEL, 1965, *Aspects of Scientific Explanation*, New York, The Free Press.
16 K. POPPER, [1935] 1959, *The Logic of Scientific Discovery*, Londres, Hutchinson.
17 N. HANSON, 1958, *Patterns of Discovery*, Cambridge, Cambridge University Press.
18 T. KUHN, 1962, *The Structure of Scientific Revolutions*, Chicago, University of Chicago Press.
19 J. GRIESEMER, 1992, "The Role of Instruments in the Generative Analysis of Science", *In:* A. CLARKE, J. FUJIMURA (dir.), *The Right Tools for the Job: At Work in Twentieth Century Life Sciences*, Princeton, Princeton University Press.

« réalisation du rationnel »[20] propre à l'entreprise scientifique que l'on doit comprendre la mobilisation des instruments dans le processus de recherche. Dans ses analyses de la méthode expérimentale, il note qu'« il faut que le phénomène soit trié, filtré, épuré, coulé dans le moule des instruments, produit sur le plan des instruments. Or les instruments ne sont que des théories matérialisées. Il en sort des phénomènes qui portent de toutes parts la marque théorique »[21]. Ainsi, « l'instrument de mesure finit toujours par être une théorie »[22].

Ce panorama rapide est à bien des égards d'une simplification extrême. Il attire cependant l'attention sur le point suivant : les diverses approches précitées adoptent des perspectives dans lesquelles l'aspect matériel des instruments et des pratiques scientifiques n'est pas posé en soi comme problématique. Les instruments y sont abordés soit comme le simple *moyen* des théories, c'est-à-dire comme des intermédiaires presque transparents du raisonnement scientifique, ou alors comme de la « théorie réalisée »[23], c'est-à-dire comme l'expression matérielle de relations théoriques.

Dans les années 1970, cette primauté hégémonique de la théorie – exprimée sous des formes diverses – commence à être problématisée comme une question empirique. Ce tournant se produit lorsque les sociologues et philosophes des sciences se réclamant d'approches constructivistes refusent de se cantonner à l'étude des facteurs sociaux orientant la production scientifique (une posture fréquemment associée à la tradition mertonienne), et entrent dans la fabrique même des connaissances scientifiques par des voies et des méthodes jusqu'alors inédites, à savoir l'étude des controverses scientifiques et l'ethnographie de laboratoire.

Les travaux s'inscrivant dans cette approche se sont attachés à montrer que des éléments de conflit et de négociation étaient observables non seulement au moment où se fabriquent les expériences, mais également au moment où les résultats acquièrent ou non un statut de scientificité. De par l'attention accordée aux pratiques scientifiques concrètes et observables (le caractère collaboratif des pratiques expérimentales, la manière dont les scientifiques « parlent boutique » entrent eux, les différents types de matériaux qu'ils mobilisent dans le cadre de leur travail…) ces travaux se sont ainsi efforcés d'effacer la

20 G. BACHELARD, 1934, *Le Nouvel esprit scientifique*, Paris, PUF (Introduction).
21 *Ibidem*, p. 16.
22 G. BACHELARD, 1938, *La Formation de l'esprit scientifique*, Paris, Vrin.
23 G. BACHELARD, 1940, *La Philosophie du non*, Paris, PUF.

coupure entre contexte de découverte et contexte de justification, et d'établir le caractère artificiel et empiriquement infondé d'une telle dichotomie[24].

C'est avec ce développement des *laboratory studies* et l'étude des controverses scientifiques que la place occupée par les instruments dans la « vie de laboratoire »[25] commence à être mis sur le devant de la scène. Cependant, parce qu'il existe des orientations et des préoccupations fort diverses au sein des approches constructivistes (au sens large) de la science, le rôle des instruments dans la « fabrique des connaissances »[26] a fait l'objet d'analyses variées, avec des focalisations empiriques et des approches théoriques différentes. Les approches que je tente de catégoriser ci-dessous ne sont pas exclusives les unes des autres, mais renvoient plutôt aux différents cadres dans lesquels la question des instruments a été abordée (assez souvent d'ailleurs par les mêmes auteurs.) Toutes ces approches, qui s'intéressent au caractère historique, local, contingent, et situé de la production scientifique, ont souvent été développées dans le cadre d'études portant sur les pratiques expérimentales propres à une discipline donnée[27]. L'un des problèmes centraux auxquels elles se retrouvent confrontées concerne la construction de l'universalité, c'est-à-dire la manière dont les significations produites localement sont étendues à d'autres sites, ainsi que la manière dont les représentations circulent et acquièrent une légitimité globale.

Une orientation importante replace les instruments dans le cadre de la production d'*inscriptions* scientifiques. Le travail scientifique est alors analysé au prisme de ses pratiques de représentation, qui se cristallisent autour de la manipulation d'objets et d'outils en vue de produire des inscriptions (courbes, tableaux, graphiques, images, textes,

---

24 Pour des exemples des premiers travaux s'inscrivant dans cette veine, voir : H. COLLINS, 1975, "The Seven Sexes : A Study in the Sociology of Phenomenon, or the Replication of Experiments in Physics", *Sociology*, 9, p. 205-224 ; B. LATOUR, S. WOOLGAR, 1979, *Laboratory Life: The Construction of Scientific Facts*, Beverly Hills, Sage ; K. KNORR-CETINA, 1981, *The Manufacture of Knowledge : An Essay on the Constructivist and Contextual Nature of Science*, Oxford, Pergamon Press ; A. PICKERING, 1981, "The Role of Interests in High-Energy Physics: The Choice Between Charm and Colour", *In:* K. KNORR, R. KROHN, R. WHITLEY (dir.), *The Social Process of Scientific Investigation. Sociology of the Sciences Yearbook, Volume IV*, Dordrecht, Reidel ; M. LYNCH, 1985, *Art and Artifact in Laboratory Science: A Study of Shop Work and Shop Talk in a Research Laboratory*, Londres, Routledge.

25 LATOUR et WOOLGAR, 1979, *op. cit.*

26 KNORR-CETINA, 1981, *op. cit.*

27 Voir par exemple : P. GALISON, 1987, *How Experiments End*, Chicago, The University of Chicago Press. Gooding, Pinch et Schaffer regardent également comment l'utilisation d'instruments dans le travail experimental peut être à la fois une contrainte sur les expérimentateurs, et une ressource pour ces derniers : en construisant ou en reconfigurant des instruments, ils parviennent à atteindre leurs objectifs : D. GOODING, T. PINCH, S. SCHAFFER (dir.), 1989, *The Uses of Experiment: Studies in the Natural Sciences*, New York, Cambridge University Press.

discours…) Ainsi, chez Latour par exemple[28], qui a le plus développé cette sociologie de l'inscription, l'instrument – ou plutôt l'instrumentation – est rapportée à une finalité rhétorique. La définition même de l'instrument est inséparable, pour Latour, de sa mobilisation comme inscripteur susceptible de produire des représentations, qui seront insérées dans des articles scientifiques[29], circuleront en d'autres lieux que l'espace du laboratoire, et enrôleront de nouveaux alliés. L'instrument est vu ici comme un moyen d'effacer les médiations des porte-parole humains, de charger les énoncés scientifiques du pouvoir de conviction et de ralliement, et de peser dans les négociations visant à accorder ou refuser le statut de fait scientifique aux énoncés produits.

Un deuxième type d'approches s'est intéressé au rôle joué par les instruments dans l'émergence et le développement des disciplines. Certaines de ces études ont également abordé la question de la structuration des communautés scientifiques à travers les pratiques instrumentales. Les travaux étudiant l'impact de divers instruments sur les disciplines scientifiques et l'activité de recherche ne manquent pas[30]. Edge et Mulkay[31] ont par exemple montré ce que l'émergence de la radioastronomie dans les années 1950/1960 devait à la mise au point du radiotélescope, apparu dans le cadre de recherches technologiques sur les micro-ondes. Chandra Mukerji[32] a développé des analyses similaires sur le rôle des instruments dans la structuration disciplinaire et communautaire dans le cas

28 B. LATOUR, 1987, *Science in Action: How to Follow Scientists and Engineers Through Society*, Philadelphie, Open University Press [traduction française : *La Science en action*, Paris, La Découverte, 1989.] D'autres auteurs ont également développé des analyses similaires autour des inscriptions. Voir par exemple : M. MULKAY, 1984, "The Ultimate Compliment: A Sociological Analysis of Ceremonial Discourse", *Sociology*, 18, p. 531-549 ; M. LYNCH, 1985, "Discipline and the Material Form of Images: An Analysis of Scientific Visibility", *Social Studies of Science*, 18, p. 265-289 ; K. AMANN, K. KNORR-CETINA, 1988, "The Fixation of (Visual) Evidence", *Human Studies*, 11 (2-3), p. 113-169.

29 Voir par exemple ces passages : *« J'appellerai instrument (ou inscripteur) tout dispositif, quels que soit sa taille, sa nature et son coût, qui fournit une visualisation quelconque dans un texte scientifique »* et *« Un thermomètre, une montre, un compteur Geiger, tous fournissent des lectures mais ne sont pas considérés comme des instruments tant que ces lectures ne sont pas utilisées comme la couche finale des articles scientifiques »* (LATOUR, 1987, p. 104 de l'édition française).

30 Pour des études historiques s'intéressant à l'influence sur la recherche et les disciplines d'instruments et de techniques aussi divers que les microscopes, les appareils à rayons X, la microchirurgie, les techniques de chimie analytique, etc, voir par exemple : T. LENOIR, 1986, "Models and Instruments in the Development of Electrophysiology, 1845-1912", *Historical Studies in the Physical and Biological Sciences*, 17, p. 1-54 ; G. GEISON (dir.), 1987, *Physiology in the American Context, 1850-1940*, Bethesda, American Physiological Society ; D. RAINGER, K. BENSON, J. MAIENSCHEIN, 1988, *The American Development of Biology*, Philadelphie, University of Pennsylvania Press ; R. KOHLER, 1982, *From Medical Chemistry to Biochemistry: The Making of a Biomedical Discipline*, Cambridge, Cambride University Press.

31 D. EDGE, M. MULKAY, 1976, *Astronomy Transformed: The Emergence of Radio Astronomy in Britain*, New York, Wiley.

32 C. MUKERJI, 1992, "Scientific Techniques and Learning: Laboratory 'Signatures' and the Practice of Oceanography", *In:* R. BUD, S. COZZENS (dir.), *Invisible Connections: Instruments, Institutions and Science*, Bellingham, SPIE Optical Engineering Press, p. 102-129 ; C. MUKERJI, 1989, *A Fragile Power: Scientists and the State*, Princeton, Princeton University Press.

de l'océanographie, et John Krige[33] s'est quant à lui penché sur le rôle des instruments élaborés au CERN dans la formation d'une communauté autour de la physique des hautes énergies. Dans le même ordre d'idées, les travaux de Lily Kay[34] sur la biologie moléculaire montrent bien comment les concepteurs des programmes de recherche de la Fondation Rockefeller (qui a joué un rôle prépondérant dans l'institutionnalisation de la biologie moléculaire à travers le monde) se sont basés sur leur formation de physiciens et de chimistes pour organiser les programmes autour de certains instruments et certaines procédures techniques issus de ces disciplines. Ce type d'approches met en avant le rôle joué par les instruments à la fois dans la construction des faits scientifiques et dans la construction des communautés scientifiques qui produisent ces faits. Les instruments y sont interprétés comme des instances structurantes qui intègrent et stabilisent les interactions sociales entre pratiquants.

Peter Galison[35], en examinant dans le détail le cas de la microphysique, montre également les effets structurant qu'ont les instruments sur la division du travail scientifique, à travers les types d'analyse, les protocoles, les formes de contrôle et d'organisation qu'ils imposent. Contre une conception de la physique moderne comme produite par une communauté de physiciens hautement intégrée, dépositaire d'un savoir d'emblée unifié, et tournée tout entière vers des préoccupations théoriques, Galison défend la vision d'une discipline où il existe une importante hétérogénéité de pratiques et d'objectifs. Trois « sous-cultures » distinctes et relativement autonomes sont ainsi identifiées : les théoriciens, les expérimentateurs, et les concepteurs d'instruments. Ces trois sous-cultures évoluent dans des univers cognitifs et sociaux passablement différenciés. Pour rendre compte de la manière dont ces groupes sociaux réussissent tout de même à se rencontrer et à produire un corpus unifié de résultats, Galison a recours au concept de « zone d'échange » (*trading zone*), « un domaine intermédiaire dans lequel des procédures peuvent être coordonnées de manière locale, même lorsque des significations plus larges entrent en conflit »[36]. Les conditions d'échange d'objets, d'idées et de pratiques au sein des sous-cultures de la physique reposent sur trois types de mécanismes, qui sont situées en dehors des sphères culturelles de la théorie, de l'expérimentation et de l'instrumentation, et qui agissent en combinaison : des langues minimales communes,

33 J. KRIGE, 1996, "The ppbar Project", *In:* J. KRIGE (dir.), *History of CERN, Volume 3*, Amsterdam, North Holland.
34 L. KAY, 1993, *The Molecular Vision of Life*, Oxford, Oxford University Press.
35 GALISON, 1987, *op. cit.* et P. GALISON, 1997, *Image and Logic: A Material Culture of Microphysics*, Chicago, University of Chicago Press.
36 GALISON, 1997, p. 46.

dépassant les frontières entre cultures, et qui agissent par restriction et localisation des systèmes symboliques ; la création de domaines hybrides, dans lesquels les pratiques des différentes cultures sont reconfigurées ; des mécanismes de transfert, d'adoption et d'adaptation (partage de morceaux communs de structures administratives, partage de la construction des architectures, manipulation de données.) Ce sont les formes de coordination qui s'établissent au sein de ces zones d'échange qui permettent que les résultats soient partagés, et que des accords et désaccords puissent s'exprimer.

Le concept d'objet-frontière (*boundary object*) que développe Susan Star[37] sert également à penser ce problème de la coordination d'acteurs collectifs hétérogènes, aux pratiques et aux représentations différentes, mais en déplaçant le regard hors du cadre (intra)disciplinaire strict. Star définit ainsi l'objet-frontière[38] : « Les objets-frontière sont ces objets qui habitent plusieurs communautés de pratiques tout en satisfaisant aux exigences informationnelles de chacune d'entre elles. Les objets-frontière sont à la fois suffisamment plastiques pour s'adapter aux besoins et aux contraintes locaux des différents groupes qui les utilisent, et suffisamment robustes pour maintenir une identité commune à travers leurs sites d'utilisation. Faiblement structurés au niveau de leur utilisation commune, ils deviennent fortement structurés lorsqu'ils sont utilisés de manière spécifique sur un site. Ces objets peuvent être abstraits ou concrets. Ils sont dotés de différentes significations dans différents mondes sociaux, mais leur structure est suffisamment commune à plusieurs mondes pour les rendre reconnaissables, et en faire un moyen de traduction. » Pour Star, un objet-frontière peut tout aussi bien revêtir la forme d'un instrument scientifique[39], d'une équation, d'un fossile, voire d'un musée. Ce qui importe ici, ce sont les « traductions » qu'il permet entre des groupes sociaux distincts.

Dans *Instituting Science*[40], Timothy Lenoir cherche lui aussi à formuler une approche de la production des disciplines scientifiques qui permette de dépasser l'hégémonie théorique, et d'embrasser la diversité des pratiques (ainsi que la diversité de

37 Voir S. STAR, J. GRIESEMER, 1989, "Institutional Ecology, 'translations' and boundary objects: Amateurs and Professionals in Berkeley's Museum of Vertebrate Zoology, 1907-1939", *Social Studies of Science*, 19 (3), p. 387-420.

38 Je traduis ici la définition « améliorée » du concept d'objet-frontière telle qu'elle est présentée dans G. BOWKER, S. STAR, 1999, *Sorting Things Out: Classification and Its Consequences*, Cambridge, MIT Press, p. 247.

39 Au chapitre 6 de cette thèse, j'évoquerai l'exemple du spectromètre de masse comme objet-frontière circulant de la physique nucléaire vers la biologie moléculaire.

40 T. LENOIR, 1997, *Instituting Science: The Cultural Production of Scientific Disciplines*, Stanford, Stanford University Press.

leurs significations). En s'appuyant sur des considérations développées par Bourdieu sur la logique pratique, et en se focalisant sur les pratiques et la dimension culturelle de la production scientifique, Lenoir tente de contrer le programme fonctionnaliste de la sociologie des sciences, représentée par des auteurs comme Merton ou Ben-David, qui conçoit les expériences et les instruments comme l'implémentation quasi mécanique d'un agenda théorique préétabli. Lenoir essaie en particulier de suggérer que l'innovation technologique peut « piloter » les développements théoriques, et que la mise au point et le perfectionnement de l'instrumentation scientifique peuvent jouer un rôle actif dans les activités de théorisation.

Dans le chapitre "Instrument Makers as Discipline Builders : The Case of Nuclear Magnetic Resonance"[41], par exemple, Lenoir montre comment un groupe de scientifiques spécialistes des micro-ondes et de physique nucléaire travaillant au sein de la firme Varian Associates à Palo Alto, réussit à construire une forme de recherche hybride à l'interface de l'université et de l'industrie, en mettant en place une stratégie de construction disciplinaire, grâce à l'introduction d'une nouvelle et coûteuse instrumentation – le scanner à résonance magnétique nucléaire – qui transforma les pratiques des spécialistes de chimie organique. Ici, c'est le partenaire industriel qui réussit à faire émerger un répertoire de pratiques et à le placer au cœur d'une discipline nouvelle. Dans cette approche de la production scientifique, l'instrumentation, les pratiques expérimentales et le travail interprétatif sont considérés comme profondément connectés à l'économie des intérêts sociaux, politiques et culturels.

Plusieurs auteurs ont également analysé la place des instruments en cherchant à inscrire la question de la production scientifique dans ses relations avec les activités d'autres institutions, et la société au sens large. La question de la stabilisation des pratiques et de l'action collective est par exemple rapportée, chez Shapin et Schaffer[42], à la manière dont se nouent des relations entre les produits de la science, les politiques de la pratique scientifique, et les politiques au sens large (y compris les politiques étatiques) : « La lutte entre certaines formes alternatives de vie et leurs formes caractéristiques de produit intellectuel dépend du succès politique de divers candidats à s'insinuer dans les activités d'autres institutions et d'autres groupes d'intérêts. »

41 *Ibidem*, p. 239-292.
42 S. SHAPIN, S. SCHAFFER, 1985, *Leviathan and the Air-Pump : Hobbes, Boyle, and the Experimental Life*, Chicago, University of Chicago Press.

Dans la théorie de l'acteur-réseau, développée par Latour, Callon, Law et Rip[43], les instruments sont convoqués au nombre des acteurs (humains et non-humains) qui peuvent interagir les uns avec les autres, et participer à la co-élaboration de la science, de la société et de la nature. Comme tout acteur, les instruments peuvent enrôler d'autres entités, s'en faire les porte-parole, agir avec leur soutien, en opérant des traductions. Pour certains acteurs, réussir à enrôler des instruments, et les ériger en points de passage obligé peut constituer un enjeu, parce qu'il est ainsi possible de stabiliser et d'irréversibiliser certains rapports d'interdépendance entre acteurs, et assurer des positions de pouvoir.

Sans s'inscrire dans une approche théorique particulière, les développements présentés dans cette thèse trouvent leur inspiration dans nombre des travaux précités. Mon intérêt pour la question des instruments m'amène par exemple à regarder comment la mise en place et l'utilisation d'instruments, et plus généralement de « dispositifs instrumentaux » (équipant par exemple des laboratoires) marquent des étapes importantes dans la structuration des interactions non seulement à l'intérieur de la communauté des pratiquants (une communauté de chercheurs, par exemple), mais également avec l' « extérieur ». Je m'intéresse ainsi à la manière dont ces moments de stabilisation des relations (qui sont à la fois le moyen et le résultat des opérations ayant recours à l'instrumentation) orientent la circulation des ressources, et assurent des formes d'engagement. En choisissant des instruments, des techniques, des objets de recherche prééminents, en privilégiant certains programmes de recherche, et en réussissant à imposer ces choix, les acteurs de l'espace génomique tentent de construire et de renforcer des positions de pouvoir, visent à assurer la circulation des ressources en leur faveur, à stabiliser des interactions, à s'ériger en partenaires d'autres acteurs.

Au chapitre 2, par exemple, je montre comment des stratégies de séquençage alternatives, développées par des firmes privées concurrentes influent sur le déroulement du programme public de séquençage du *Human Genome Project* et sur les modalités de partage et d'accès des données génomiques. Aux chapitres 3 et 4, je regarde comment la création par l'Association Française contre les Myopathies et le Centre d'Études du Polymorphisme Humain du laboratoire Généthon, équipé de séquenceurs robotisés, de techniques de cartographie, et de ressources génomiques (ADN, matériels biologiques)

43 Voir en particulier : LATOUR, 1987, *op. cit.* ; M. CALLON, 1986, « Éléments pour une sociologie de la traduction : la domestication des coquilles St-Jacques et les marins pêcheurs de la baie de St-Brieuc », *L'Année Sociologique*, 36, p. 169-208 ; M. CALLON, M. LAW, A. RIP (dir.), 1986, Mapping the Dynamics of Science and Technology: Sociology of Science in the Real World, Londres, MacMillan.

s'insère dans le projet de séquencer le génome humain et celui de développer la thérapie génique, et sert également à reconfigurer les relations entre l'association, l'État et l'industrie autour de préoccupations de santé publique et de développement thérapeutique. Je m'intéresse également à la place de ces dispositifs instrumentaux dans le déroulement de programmes de recherche en génomique, ou encore à la manière dont les acteurs publics et quasi-publics orientent la recherche génomique au niveau opérationnel, en contrôlant et en modifiant les modes de financement et les règles d'organisation des équipements (exemple de Généthon au chapitre 4, et de la mise en place des plateformes génomiques au chapitre 7). Aux chapitres 6 et 7, avec l'exemple des puces à ADN, je suggère que la recherche d'un standard industriel pour une nouvelle technologie (les puces développées par la firme Affymetrix) peut influer sur l'émergence de nouvelles pratiques au sein de l'espace génomique (développement de la transcriptomique).

2. Terrains, matériaux et méthodes

L'analyse que je développe ici se concentre principalement sur la génomique humaine et les modèles animaux (souris, levure, bactéries…) Le cas de la génomique végétale n'y est pas abordé. Ce travail s'appuie sur diverses sources et plusieurs méthodes. Le matériau principal de mon enquête est constitué par des observations et des entretiens personnels, accomplis lors de longues séances de terrain à Genopole Evry[44], où j'ai séjourné à intervalles réguliers entre 2000 et 2003[45]. J'ai pu à cette occasion réaliser une cinquantaine d'interviews[46] de différents praticiens, souvent dans le cadre de leur travail routinier (chercheurs académiques, responsables de laboratoires, responsables scientifiques et dirigeants de start-up, chargés de mission assurant l'animation scientifique du site, managers, conseillers en création d'entreprises, divers acteurs institutionnels.) J'ai

44 Fondée en 1998, Genopole Evry représente la première technopole française dédiée à la génomique et aux biotechnologies. Elle regroupe sur le campus d'Evry une vingtaine de laboratoires de recherche en génétique, génomique, bioinformatique et disciplines connexes, ainsi qu'une quarantaine d'entreprises (principalement des start-up) de biotechnologies. C'est également sur ce site que sont implantés les deux centres nationaux de ressources génomiques : le Centre National de Séquençage (Genoscope) et le Centre National de Génotypage. Le site héberge aussi Infobiogen, le centre national de ressources en bioinformatique. Pour une présentation détaillée et une histoire de sa construction, se reporter aux chapitres 4 et 5.

45 La période la plus intense de ce séjour sur le terrain a été durant l'année 2002. J'ai fréquenté la génopole d'Evry à raison de deux journées par semaine environ, disposant d'un bureau au sein du siège de Genopole (dans la cellule Genopole Recherche).

46 En raison de ma présence continuelle sur le terrain, et des circonstances des entretiens (par exemple, une journée passée avec un chargé de mission), il ne m'a pas été possible de systématiquement enregistrer toutes ces interactions. Une vingtaine de ces entretiens n'ont ainsi pas pu être enregistrés.

également eu l'opportunité de visiter plusieurs infrastructures (pépinière d'entreprises, laboratoires académiques, Genoscope, CNG), d'assister aux réunions de l'équipe Genopole, à des groupes de travail interdisciplinaire entre différents chercheurs du site, à des rencontres entre chercheurs académiques et dirigeants de start-up (baptisées « Club Genopole »). J'ai eu accès à plusieurs documents et archives de la technopole, notamment les comptes-rendus de réunions de direction, et les bases de données recensant les laboratoires de recherche et les entreprises installées sur le site (qui permettent de retracer l'historique de leur implantation, et offrent de précieuses informations sur leurs caractéristiques[47].)

J'ai également mené en 2003 une enquête, en collaboration avec Vincent Mangematin, portant sur l'organisation des plateformes technologiques en sciences de la vie, et plus particulièrement les plateformes génomiques. Cette enquête s'est déroulée sous la forme d'observations, d'entretiens et de consultation d'archives dans les génopoles d'Evry, Rhône-Alpes, Lille-Nord-Pas-de-Calais, et Toulouse-Midi-Pyrénées. Une dizaine d'entretiens avec des dirigeants de start-up de biotechnologies ayant une activité de service de type « plateforme » ont également été réalisés. Le cas du synchrotron de l'European Synchrotron Research facility (ESRF, Grenoble), qui dédie des lignes de lumière à la recherche en biologie structurale, a été étudié dans une perspective comparative. Nous avons également procédé au dépouillement et à l'analyse du recensement des plateformes génomiques (séquençage-génotypage, transcriptomique, protéomique) établi en 2001 par une coordination associant le CNRS, l'INSERM, l'INRA et le CEA[48].

---

47 Ces données sont mobilisées dans le chapitre 5.

48 Les résultats de ce travail ont été présentés, à différents stades d'élaboration, dans des publications et lors de communications orales : A. PEERBAYE, novembre 2002, « À propos de l'émergence en France des plateformes technologiques dans les sciences de la vie et les biotechnologies », *Séminaire Science, Innovation et Action Publique*, Cachan ; V. MANGEMATIN, A. PEERBAYE, juin 2002, « Les plateformes génomiques entre recherche publique et privée : plusieurs modèles de coordination », *Colloque Génomique sans frontières – première rencontre scientifique de coordination des pôles de recherche nationaux en génomique*, Université de Genève ; V. MANGEMATIN, A. PEERBAYE, juillet 2003, "Technological platforms in the life sciences: New organisational devices in a transitory phase", *19th European Group for Organizational Studies (EGOS) Colloquium, Subtheme 10: Governance of knowledge – Impact of Stakeholders on Innovation*, Copenhague ; A. PEERBAYE, février 2004, « Les plateformes technologiques en sciences de la vie, entre bricolage et innovation », *Congrès de l'Association Française de Sociologie*, Villetaneuse ; A. PEERBAYE, mai 2004, "Left to Their Own Devices ? A Look at the Instrumental Logics of the French Genopole System", *SPRU PRIME Doctoral Conference*, Sussex. Des résultats préliminaires de cette enquête sur les plateformes génomiques sont publiés dans A. PEERBAYE, J.-S. BEUSCART, M. BENTABOULET, 2004, « Accessibilité et appropriation des connaissances dans les nouveaux dispositifs de production scientifique », *In:* E. DELAMOTTE, *Du Partage au marché. Regards croisés sur la circulation des savoirs*, Lille, Septentrion. Des résultats approfondis sont à paraître dans : A. PEERBAYE, V. MANGEMATIN, 2005, "Sharing Research Facilities: Towards a New Mode of Technology Transfer", *Innovation: Management Practice and Policy*, 7 (1) ; V. MANGEMATIN, A. PEERBAYE, 2005, « Les

Je me suis également appuyé, pour l'écriture de cette thèse, sur un corpus de 22 entretiens réalisés entre 2001 et 2002 par Jean-François Picard (CNRS, UMR 8560P), avec une série d'acteurs importants de la génomique française, dans le cadre d'un programme de recherche portant sur l'histoire de la génomique française, mis en place à l'initiative de Pierre Tambourin (directeur de Genopole Evry) et de l'Association Française contre les myopathies.

J'ai fondé mes analyses sur le projet génome humain, pour sa partie américaine, sur l'examen des archives (rapports divers, documents administratifs, comptes-rendus d'audiences, données budgétaires, retranscriptions de conférences) du *Human Genome Project Information*, dont la plupart sont accessibles *via* Internet[49]. Lauren McCain, du département de science politique de l'Université du Colorado a eu la gentillesse de me communiquer certains documents qui n'étaient pas disponibles en ligne.

Enfin, j'ai tenté de me familiariser avec la génomique lors de discussions avec différents spécialistes du domaine (principalement à Evry et à Grenoble), en assistant à des séminaires sur le campus d'Evry, et par la lecture et l'analyse de la production scientifique ayant trait au domaine.

Karin Knorr-Cetina rappelle que l'analyse sociologique de la production scientifique dans un domaine nécessite de se détourner des intentionnalités et des préoccupations qui traversent le terrain pour les remplacer par ses propres questionnements et préoccupations[50]. Pour parvenir à une telle posture, une connaissance suffisamment élaborée de ce qui constitue justement les intentionnalités et les préoccupations du domaine étudié est un préalable requis, et suppose donc que l'enquêteur soit suffisamment familiarisé aux questions qui traversent le terrain et animent les acteurs.

Dans le cadre de ce travail consacré à la génomique, la construction d'une familiarité suffisamment solide avec le domaine traité relevait à bien des égards d'une véritable gageure. Tout d'abord, il n'est pas facile d'entrer sur un terrain comme la génomique, qui constitue un domaine de pointe, complexe, et qui « bouge très vite », pour reprendre une expression que j'ai maintes fois entendue. Quand on s'intéresse de près à des aspects touchant aux technologies et aux équipements de la génomique, à ses répercussions

---

grands équipements en sciences de la vie : quelle politique publique ? », *Revue Française d'Administration Publique*.

49 Le portail dédié au *Human Genome Project* du *Department of Energy* américain est un bon endroit pour commencer : http://www.ornl.gov/sci/techresources/Human_Genome/home.shtml.

50 KNORR-CETINA, 1999, *op. cit.*, p. 268.

sur la biologie moléculaire, ou encore à ses dimensions organisationnelles, on se retrouve souvent confronté à des connaissances hautement spécialisées et ésotériques, d'une haute technicité, et qui présentent la fâcheuse tendance à rapidement se transformer. Cette difficulté se double d'une autre particularité, concernant la nature relativement labile des arrangements institutionnels et organisationnels dans lesquels la génomique se déploie, et qui tient en grande partie à la jeunesse des organisations[51], à la création récente des instruments de politiques publiques (le programme national Génomique date de 1999), mais également au caractère de fragmentation institutionnelle dans lequel se trouvent les sciences biomédicales en France.

Cependant, par bien des aspects, les différents acteurs qui traversent et construisent l'espace génomique sont également affectés par ces effets de labilité. Plus qu'un « obstacle » au travail de terrain, ce caractère instable, sans cesse mouvant des choses, en constitue une dimension importante, dont l'analyse doit rendre compte.

3. Présentation générale de la réflexion

Le premier chapitre de cette thèse commence par relater l'histoire du Projet Génome Humain (*Human Genome Project*, abrégé en HGP) entre 1983 et 2003, en se focalisant sur les États-Unis. Mon objectif est ici de donner à voir le rôle crucial joué par le HGP dans l'ouverture de l'espace génomique, et d'offrir quelques éléments de contraste avec le cas français. Je me concentre sur la manière dont le projet de cartographie et de séquençage de l'ensemble du génome humain émerge, est promu, débattu, négocié, et institutionnalisé aux États-Unis. Je m'intéresse ensuite à divers aspects de mise en œuvre du programme – la définition des objectifs, les financements, la construction de l'infrastructure scientifique et technologique, l'évolution des programmes de recherche. J'aborde également les événements majeurs – apparition et règlement de controverses sur la brevetabilité des données génomiques, irruption des entreprises privées sur la scène du séquençage – qui ponctuent la vie du HGP, et ont un impact durable sur des éléments tels que les règles de publication et d'accessibilité des données génomiques.

Le deuxième chapitre introduit la notion d'espace génomique, et en examine les propriétés générales. Je propose une définition de travail du terme « génomique », et

51 La génopole d'Evry a à peine cinq ans, elle a connu une transformation majeure pendant mon étude, à savoir son passage du statut d'association à celui, plus pérenne, de Groupement d'intérêt public.

commence par définir l'espace génomique comme un nouvel espace sociocognitif, un « espace de problème » construit et exploré collectivement au cours de l'activité scientifique. Contre une représentation purement formelle et informationnelle de cet espace, je tente d'en faire ressortir les dimensions sociales et matérielles. L'importance pour la génomique d'activités comme la cartographie, la reconnaissance de formes ou la prospection de données fait apparaître cet espace comme une instance de la « nouvelle histoire naturelle ». L'étude de deux exemples (la concurrence des stratégies de séquençage entre secteurs privé et public, et l'utilisation d'un artefact technique pour représenter les données génomiques) me permettent de montrer comment l'espace génomique est structurée et façonnée par les « visions » potentiellement divergentes et conflictuelles portées par les différents acteurs qui participent à sa construction.

J'examine brièvement au chapitre 3 les différentes traditions de la biologie au travers desquelles les concepts, méthodes et instruments fondamentaux de la génomique sont forgés et utilisés en France (de la fin de la Seconde Guerre Mondiale à la fin des années 1980). L'apport de plusieurs traditions biologiques différentes, qui ne sont pas toutes issues de la génétique classique (mendélienne) semble être un caractère distinctif du cas français. Je tente ensuite de retracer les discontinuités et les réorientations cruciales qui affectent la définition d'un effort national en matière de génomique à partir des années 1990, en suivant les trajectoires de plusieurs efforts en matière de génomique. Ces trajectoires aboutissent à la cristallisation d'une vision et d'un projet particuliers autour du pôle d'Evry.

Cette construction de Genopole Evry comme « monument » central de l'espace génomique est explorée au chapitre suivant (chapitre 4), qui tente de comprendre les logiques de concentration et d'accumulation de ressources politiques, scientifiques, technologiques et économiques sur ce site particulier. J'expose le rôle décisif joué par l'Association Française contre les Myopathies et le laboratoire Généthon dans la reconfiguration des relations entre l'État et l'industrie autour de la cartographie, du séquençage, et de la thérapie génique. Le reste du chapitre est consacré à décrire comment, à partir du milieu des années 1990, les pouvoirs publics prennent en charge une importante partie de l'effort en matière de génomique, à travers des réorientations cruciales dans les trajectoires financières, professionnelles et instrumentales, qui contribuent à renforcer la centralité d'Evry dans le paysage.

Le cinquième chapitre s'intéresse de manière plus générale à la manière dont la recherche et l'industrie génomiques sont configurées comme des composants clés de

politiques publiques à partir du milieu des années 1990. Je regarde ici comment certains thèmes (l'innovation, la valorisation de la recherche, la mobilité des chercheurs) sont constitués en « idéogrammes », et encastrés dans des dispositifs rhétoriques visant à articuler recherche scientifique, croissance économique et emploi, et à susciter des formes d'engagement. Genopole Evry est analysé comme un exemple emblématique de ces transformations. Je tente ensuite de montrer que la volonté des pouvoirs publics d'étendre le modèle d'Evry à l'ensemble du territoire français ne se manifeste pas par une « duplication » de celui-ci, mais bien plus par une politique visant à implanter des « plateformes génomiques » dans les régions. Le partage des équipements par les acteurs de l'espace génomique devient alors une question centrale.

Le chapitre 6 renoue avec des questionnements formulés au deuxième chapitre, en approfondissant la question de la culture matérielle de la génomique. J'utilise ici des catégories analytiques telles que les « objets-frontière » (Susan Star) ou les « machines épistémiques » (Carroll-Burke) pour suggérer que les formes élémentaires qui constituent la machinerie épistémique de la génomique ne diffèrent pas essentiellement de celles d'autres formes de sciences contemporaines. Ce qu'il importe de prendre en considération, c'est la manière dont ces formes sont assemblées, encastrées dans la pratique et dotées de signification. J'offre un exemple d'un tel assemblage en examinant comment la technologie des puces à ADN émerge et s'épanouit au sein de l'espace génomique.

Le chapitre final de la thèse (chapitre 7) décrit comment à travers la mise en place de « plateformes technologiques » à la fin des années 1990, les équipements sont constitués en objets-frontière assurant des médiations entre les différents acteurs de l'espace génomique. Je m'intéresse à des éléments aussi divers que l'élaboration des règles d'accès aux équipements, la mise en place de hiérarchies entre utilisateurs, et les transformations de la division du travail qui s'ensuivent. Je suggère que ces plateformes ne doivent pas être considérées comme résultant des dynamiques scientifiques et technologiques « intrinsèques » de la génomique, mais au contraire comme des dispositifs sociaux jouant un rôle actif dans l'évolution de ces mêmes dynamiques, contribuant par là même à façonner le devenir de l'espace génomique.

Chapitre 1 – Séquences et conséquences du Projet Génome Humain

Introduction

Ce chapitre aborde la genèse et le déroulement du Projet Génome Humain (*Human Genome Project*[1]), vaste projet d'envergure internationale qui, sur une période de 13 ans (1990-2003), s'est attaqué au séquençage intégral du génome humain et à la découverte des gènes qui le composent, afin d'en permettre l'étude et l'exploitation biomédicales. Le HGP voit le jour aux États-Unis au milieu des années 1980, et va contribuer de manière essentielle à faire émerger et à façonner ce que je nomme dans cette thèse « l'espace génomique », et qui en constitue l'objet central.

Bien que le HGP soit incontestablement le fruit d'un effort international[2], c'est une histoire essentiellement américaine qui se trouve relatée ici, et ce pour plusieurs raisons. Tout d'abord, c'est aux États-Unis que le projet voit le jour, et c'est sur la scène américaine que ses principes de légitimation et ses règles d'organisation sont élaborés et promus. Centre de coordination incontournable du HGP, les États-Unis en constituent également la source de financement la plus importante. C'est aux États-Unis, enfin, que sont développées la plupart des innovations scientifiques et technologiques qui vont permettre l'accomplissement du projet. Cette focalisation sur le cas américain a également pour objectif d'offrir des éléments de compréhension et de comparaison indispensables pour aborder l'émergence et la structuration de l'espace génomique dans le cas français.

Ce chapitre décrit comment le HGP fut imaginé, promu, planifié et intégré dans les structures institutionnelles américaines, à travers le *Department of Energy* et les *National Institutes of Health*. Nous présentons dans un premier temps les fondements scientifiques et technologiques du séquençage et de la cartographie des génomes, ainsi que les lieux et les conditions d'émergence du Projet Génome Humain. Nous relatons l'intense travail de

1 Abrégé dans l'ensemble de cette thèse en HGP.
2 Le Royaume-Uni, le Japon, la France, l'Allemagne et la Chine comptent parmi les partenaires les plus importants aux côtés des États-Unis.

négociation et d'enrôlement dans des arènes politiques et scientifiques qui fut nécessaire pour assurer les bases institutionnelles d'un projet initialement fortement controversé. La deuxième section du chapitre décrit les arrangements qui se mettent en place entre les protagonistes du HGP, et se concentre sur la construction des objectifs du programme, les mécanismes d'attribution des crédits et de pérennisation de l'entreprise, ainsi que la mise en place de l'infrastructure de recherche et de développement technologique. Divers événements rythmant le déroulement du HGP sont également analysés, notamment les controverses qui éclatent autour de la question de la brevetabilité des séquences génomiques, ainsi que l'entrée de concurrents privés sur le terrain du séquençage du génome humain, qui entraîne à la fin des années 1990 une véritable « course au génome », aux répercussions inédites et durables sur les principes de publication et les règles d'accès aux données génomiques.

1 – Séquencer le génome humain : où, comment, et pourquoi ?

L'activité de séquençage de génomes complets d'organismes divers, qui se routinise à la fin du 20e siècle et s'inscrit dans un nouveau champ disciplinaire (la génomique), a été rendue possible grâce à une série de résultats de la recherche scientifique, qui tout au long de ce « siècle du gène »[3] lui ont procuré concepts, méthodes, et technologies. Cependant, si les outils scientifiques et technologiques nécessaires au séquençage sont pour la plupart développés et disponibles vers le milieu des années 1980, il en faut davantage pour faire émerger et concrétiser le projet audacieux et d'envergure internationale consistant à séquencer intégralement les trois milliards de paires de bases composant le génome humain. Le HGP est un exemple emblématique de ce que Law appelle l' « ingénierie hétérogène »[4] : il nécessite la construction d'un réseau permettant de recruter, de coordonner et de faire tenir durablement des éléments aussi variés que des chercheurs, des instruments, des techniques, des organisations, des laboratoires, des bases de données, des logiciels, des matériaux biologiques, des sources de financement, et des formes de soutien politique.

Dans cette section, nous aborderons plusieurs aspects de l'émergence d'un tel réseau, allant des fondements scientifiques et technologiques du séquençage et de la cartographie des génomes, des lieux et des conditions d'émergence du projet génome humain, jusqu'à la mise en place du HGP, marquée par un intense travail de négociation et d'enrôlement dans des arènes politiques et scientifiques.

1.1 – Un peu de biologie…

C'est au début du 20e siècle, avec la redécouverte des travaux de Gregor Mendel sur l'hérédité[5], que le champ de la génétique (le terme fait son apparition en 1906) émerge dans les sciences de la vie. Le mot « gène », utilisé pour la première fois en 1909, sert alors à définir une notion, encore vague, d'unité de l'hérédité. Au cours des vingt premières années du 20e siècle, les premiers généticiens commencent à associer l'hérédité et les

3 E. KELLER, 2000, *The Century of the Gene*, Cambridge, Harvard University Press.
4 J. LAW, 1987, *Technology and Heterogeneous Engineering: The Case of Portuguese Expansion*, In W. BIJKER, T. HUGHES, T. PINCH (dir.), *The Social Construction of Technological Systems. New Directions in the Sociology and History of Technology*, Cambridge, MIT Press, p. 111-134.
5 Principalement par Hugo de Vries, Erich von Tschermak et Carl Correns.

chromosomes. Ils apprennent à déceler les régularités héréditaires qui se transmettent de génération en génération, comme le type sanguin, ou les maladies liées au chromosome X, comme l'hémophilie, qui se transmet des mères aux fils[6]. Les scientifiques commencent à utiliser des modèles animaux afin de construire leurs expériences : la drosophile va devenir l'organisme modèle emblématique de la théorie mendélienne de l'hérédité, grâce principalement aux travaux de Thomas Hunt Morgan à l'Université de Columbia à partir de 1907. Des années 1920 aux années 1940, après la découverte de l'ADN (par Phoebus Levene en 1929), les généticiens commencent à travailler à un niveau inférieur, plus « moléculaire » de la génétique (le terme « biologie moléculaire » est inventé en 1938), étudiant par exemple les protéines et l'ADN par radiocristallographie[7]. C'est en s'appuyant sur les travaux menés en génétique au cours de la première moitié du siècle que James Watson et Francis Crick parviennent en 1953 à caractériser la conformation en double hélice de la molécule d'ADN[8], ouvrant ainsi la voie à ce que l'on appelle désormais communément la « révolution génomique ».

Un génome est l'ensemble complet de l'ADN (acide désoxyribonucléique) contenu dans la cellule d'un organisme. Les bases chimiques (nucléotides) qui composent une molécule d'ADN sont l'adénine (A), la thymine (T), la cytosine (C), et la guanine (G). Elles sont associées en paires (A avec T, C avec G) disposées comme les « barreaux » d'une échelle dont les « montants » sont composés d'un sucre (la ribose) et de phosphate. La taille des génomes des êtres vivants varie entre 600 000 paires de bases pour la plus petite bactérie, et 3 milliards de paires pour les êtres humains (et les souris), ce qui signifie que la séquence génomique humaine « brute » peut essentiellement être représentée par un « mot » long de 3 milliards de lettres, composé uniquement des lettres A, T, G et C.

La longue molécule d'ADN est la plupart du temps repliée de manière compacte en chromosomes, stockés dans les noyaux de chaque cellule. Les êtres humains possèdent 23 paires de chromosomes : 22 autosomes, et une paire de chromosomes sexuels (2 chromosomes X chez les femmes, un X et un Y chez l'homme). Des séquences spécifiques de paires de bases sur les chromosomes, appelées *exons*, donnent des instructions

6 H. JUDSON, 1992, *A History of the Science and Technology Behind Gene Mapping and Sequencing*, *In*: D. KEVLES, L. HOOD (dir.), *Code of Codes: Scientific and Social Issues in the Human Genome Project*, Harvard University Press, p. 37-82.

7 L'ADN n'est cependant pas encore identifiée à cette époque comme support de l'hérédité.

8 J. WATSON, F. CRICK, 1953, "Genetic implications of the structure of deoxyribonucleic acid", *Nature*, 171, p. 737-738.

permettant à la cellule de fabriquer des protéines (on dit qu'elles « codent » des protéines) : ces ensembles de paires de bases sont les *gènes*, les unités fonctionnelles de l'hérédité. Tout individu hérite de chacun de ses deux parents un jeu de chromosomes, et possède ainsi deux copies de chaque gène. Ces copies individuelles sont appelées *allèles*. Les gènes sont dispersés dans le génome à travers des régions « non-codantes », appelées *introns*. Au début du Projet Génome Humain, les généticiens pensaient que le génome humain contenait environ 100 000 gènes, représentant 2 à 10% du génome, et codant pour environ 100 000 protéines différentes (selon l'idée qu'un gène code une protéine). Aujourd'hui, on estime que l'être humain abrite environ 30 000 gènes seulement, ne représentant que 2% du génome (on a pu mettre en évidence le phénomène d'épissage alternatif, grâce auquel un gène peut coder pour plusieurs protéines). Les généticiens pensent également que les régions « non-codantes » (qu'on avait coutume de nommer « génome poubelle »), en plus d'assurer l'intégrité de la structure chromosomique, régulent plusieurs paramètres de la synthèse protéique (lieu, période, et proportions de la fabrication des protéines…)

Les protéines sont des macromolécules composées d'éléments appelés acides aminés, dont les propriétés chimiques (qui distinguent les 20 acides aminés connus) entraînent des configurations tridimensionnelles – on parle du « repliement » des protéines – les dotant de fonctions spécifiques à l'intérieur de la cellule. Les protéines assurent la majorité des fonctions vitales, et composent la plus grande partie des structures cellulaires. Chaque acide aminé composant une protéine est codée à partir d'un triplet de bases d'ADN (un codon) à l'intérieur des gènes. La synthèse protéique (figure 1.1) est essentiellement le résultat de l'expression des gènes. Elle nécessite que le double brin de la molécule d'ADN se sépare, afin qu'un brin d'acide ribonucléique messager (ARNm) puisse venir en copier l'information génétique (c'est la *transcription*). L'ARNm véhicule ensuite à l'extérieur du noyau l'information nécessaire au codage des acides aminés à partir des gènes, et à la fabrication d'une protéine (étape dite de *traduction*).

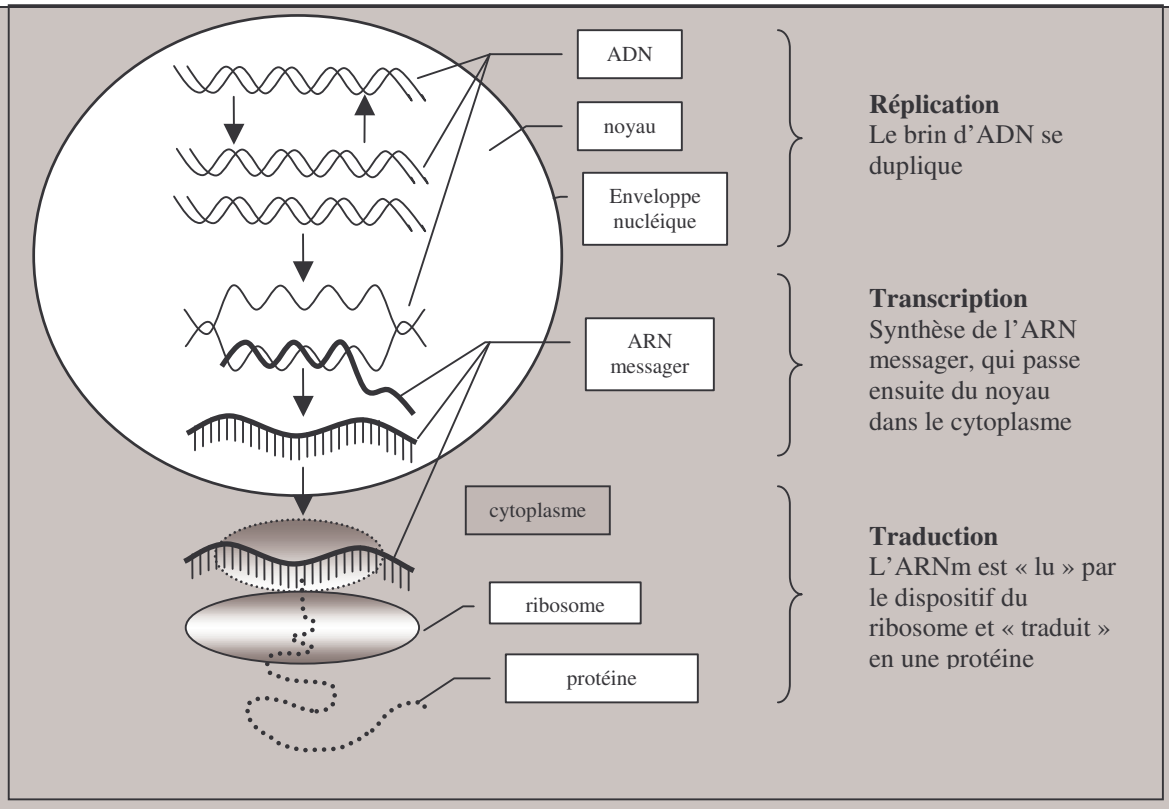


FIG. 1.1 – LE « DOGME CENTRAL » DE LA BIOLOGIE MOLECULAIRE (SCHEMA DE LA SYNTHESE PROTEIQUE)

Même si chaque noyau cellulaire contient un jeu complet d'ADN, seul certains gènes sont exprimés à l'intérieur d'une cellule donnée : ainsi, les gènes exprimés à l'intérieur d'une cellule dermique seront différents de ceux exprimés dans une cellule sanguine (ce qui veut dire que les protéines synthétisées seront différentes, et en différentes proportions).

Malgré les différences phénotypiques évidentes et observables (couleur de peau, des yeux, taille, poids, etc.), les génomes humains ne varient d'une personne à une autre que d'environ 0,001% (variation génétique normale). Cependant, des mutations génétiques mineures peuvent entraîner des problèmes de santé : l'addition, la suppression ou la substitution d'une paire de bases peut altérer ou bloquer la synthèse d'une protéine importante. Par exemple, environ 60% des cas de mucoviscidose sont liés à une délétion : la perte de 3 paires de bases dans le gène CTFR, qui se situe sur le chromosome 7. La mucoviscidose est une maladie autosomique récessive, ce qui signifie que les personnes atteintes ont hérité d'allèles mutés de la part de chacun de leurs parents. La plupart des maladies génétiques sont récessives, et les porteurs – les personnes ne possédant qu'une

copie de l'allèle mutée – sont bien-portants[9]. Les chercheurs ont identifié pas moins de 1 000 mutations rares liées à des cas de mucoviscidose dans le gène CTFR. La maladie de Huntington – une affection neurodégénérative héréditaire qui entraîne une altération profonde et sévère des capacités physiques et intellectuelles – est une maladie autosomique dominante, ce qui signifie que pour être atteinte, il suffit qu'une personne ait hérité d'une copie de l'allèle mutée. Si un des deux parents a la maladie, les enfants ont une chance sur deux de recevoir l'allèle. La maladie de Huntington est liée à la répétition anormale de la séquence « CAG » dans un gène du chromosome 4. Les chercheurs ont également observé des répétitions de codons dans d'autres maladies génétiques, comme la dystrophie myotonique, forme de myopathie la plus commune chez les adultes.

Si la recherche génétique a connu des développements tout au long du 20e siècle, la plupart des avancées décisives pour la mise en place du projet de séquençage du génome humain se concentrent sur les trois dernières décennies, principalement sous la forme d'outils et de techniques développées par les scientifiques pour analyser et manipuler l'ADN. Nous nous contenterons d'en évoquer brièvement ici quelques exemples, que nous aurons l'occasion d'examiner plus en détail par la suite :

En 1972, le chercheur américain Paul Berg (de l'Université de Stanford) met au point la technique de l'ADN recombinant, consistant à « couper » l'ADN à des endroits spécifiques, grâce à des protéines appelées enzymes de restriction, et à ensuite introduire ces fragments d'ADN à l'intérieur du génome d'autres organismes. En 1973, trois chercheurs américains, Paul Berg, Stanley Cohen (également de Stanford) et Herbert Boyer (de l'Université de Californie à San Francisco) utilisent la technologie de l'ADN recombinant pour transférer avec succès l'ADN d'un virus à celui d'une bactérie, créant le premier organisme à ADN recombinant. Cette technologie, outil de base de l'ingénierie génétique, va permettre aux chercheurs d'isoler des gènes et d'en déterminer la fonction. En 1977, deux biologistes de Harvard, Allan Maxam et Walter Gilbert (élève de Watson), et le britannique Frederick Sanger (de l'Université de Cambridge) développent indépendamment des techniques permettant de « décoder » des séquences de paires de bases de fragments d'ADN, pour lesquelles ils reçoivent en 1980 le prix Nobel de chimie

9 En fait, être porteur d'une mutation génétique peut être bénéfique dans certaines conditions. Par exemple, les porteurs de l'allèle de l'anémie falciforme (aussi appelée drépanocytose) peuvent être résistants au paludisme.

(partagé avec Paul Berg). Ces méthodes restent cependant à l'époque encore très théoriques, faute de ressources et d'infrastructures technologiques. Il faut attendre la fin des années 1980 pour que l'automatisation du séquençage de l'ADN soit mise au point, avec la commercialisation en 1987 du premier séquenceur automatisé par la firme américaine Applied Biosystems.

On doit à David Botstein (biologiste moléculaire au MIT) et à Ron Davis (biochimiste à Stanford) une autre contribution majeure : Botstein et Davis montrent en 1980 qu'en comparant des segments d'ADN entre organismes de la même espèce (dans leur cas, la levure), il est possible de localiser des points de variation d'un individu à l'autre apparaissant dans les chromosomes. Ces points, appelés RFLP (pour *Restriction Fragment Length Polymorphisms*), peuvent servir de marqueurs pour repérer les gènes[10]. Cette découverte fut décisive pour cartographier les liaisons génétiques dans les chromosomes, et Cook-Deegan la décrit comme « le moteur conceptuel qui fit passer la génétique humaine de l'ère du chariot à cheval à celui de l'automobile »[11]. Les chercheurs utilisèrent ces outils pour étudier les maladies héréditaires en recrutant de grandes familles atteintes par une maladie donnée, et en comparant les différences d'ADN entre les membres malades et non malades, afin de repérer le gène suspect sur tel ou tel chromosome. C'est ainsi par exemple qu'en 1983, des groupes indépendants de chercheurs utilisèrent parallèlement la technique des RFLP pour découvrir des marqueurs génétiques de la maladie de Huntington et de la myopathie de Duchenne.

Le clonage positionnel, technique développée au cours des années 1980, permit aux chercheurs d'identifier et d'isoler les gènes mutés, cartographiés au moyen des RFLP, et de les cloner, ce qui constitua une avancée de plus dans la détermination de la séquence des gènes mutés.

Enfin, en 1983, une technique révolutionnaire et cruciale pour le développement des biotechnologies est mise au point par Kari Mullis (pour laquelle il reçoit le prix Nobel de chimie en 1993) : il s'agit de la réaction en chaîne par polymérase (PCR), une méthode qui permet d'amplifier des segments spécifiques d'ADN à partir de petites quantités de départ[12].

---

10 D. BOTSTEIN *et al.*, 1980, "Construction of a genetic linkage map in man using restriction fragment length polymorphisms", *American Journal of Human Genetics*, 32 (3), p. 314-331.
11 R. COOK-DEEGAN, 1994, *Gene Wars: Science, Politics and the Human Genome*, New York, Norton & Co.
12 Voir le récit qu'en fait Paul Rabinow dans P. RABINOW, 1996, *Making PCR: A story of biotechnology*, Chicago, University of Chicago Press, 1996.

1.2– L'émergence d'un projet génome humain au *Department of Energy* (1983-1986)

C'est au *Department of Energy* (DOE) américain, et plus précisément à son *Office of Health and Environmental Research* (OHER), consacré aux recherches scientifiques sur la santé humaine et l'environnement, que le projet de séquencer le génome humain voit le jour. Au moment où Charles DeLisi, chercheur de l'Université de Boston, spécialiste en oncologie et en bioinformatique au laboratoire national de Los Alamos, prend la direction de l'OHER en 1985, deux éléments principaux font du séquençage du génome humain un projet idéal pour le Département.

Tout d'abord, ce projet vient s'inscrire au sein d'une tradition de recherches sur l'ADN humain au DOE et ses précédents avatars. Les laboratoires nationaux (*national labs*) menaient des études en génétique depuis la Seconde Guerre mondiale, s'intéressant notamment aux séquelles génétiques des bombardements atomiques d'Hiroshima et de Nagasaki sur les survivants et leurs enfants. L'*Atomic Energy Commission*, prédécesseur du DOE, avait été le plus grand financeur fédéral de recherches génétiques d'après-guerre[13]. À la création du DOE, en 1977, le contrôle des *national labs* passa au Département, et ceux-ci poursuivirent leurs projets de recherche sur les effets biologiques des radiations et autres expositions chimiques. L'OHER finançait des recherches en sciences de la vie, notamment en génétique des bactéries et des mammifères (études sur la structure de l'ADN et de ses propriétés, comme les phénomènes de réplication et de réparation), au travers de programmes de recherche internes, exécutées par les *national labs*, et de subventions (*grants*) accordées à des chercheurs extérieurs. C'est ainsi que dès 1983, deux *national labs* du DOE (Los Alamos et Lawrence Livermore) commencent la constitution de « bibliothèques » de clones d'ADN. Charles DeLisi considérait que le séquençage du génome viendrait utilement compléter ce programme de recherches en biologie.

Un deuxième facteur rendait ce projet attirant : au début des années 1980, le DOE était une entité politiquement vulnérable, dont la survie dépendait de la mise en œuvre de programmes de recherches civiles pertinents. Le Département avait été créé en 1977 par le Président Carter en réponse à la crise énergétique du début des années 1970, centralisant

13 L'*Atomic Energy Commission*, créée en 1946, est dissoute en 1974 suite à une réorganisation de l'administration de l'énergie. Deux nouvelles agences viennent la remplacer : le *Nuclear Regulatory Commission* et l'*Energy Research and Development Administration*.

les responsabilités des diverses entités fédérales consacrées à l'énergie[14]. Le DOE avait ainsi hérité des programmes nucléaires et autres recherches en cours (sur l'énergie, les effets des irradiations, etc.) menées par les *national labs*. De vives critiques s'élevaient cependant par rapport à la raison d'être d'un tel Département, la manière dont il était géré et s'acquittait de sa mission principale, à savoir la diminution de la dépendance énergétique des États-Unis. L'existence du DOE alla même jusqu'à être remise en cause à deux reprises[15]. Du côté des recherches sur l'environnement et le nucléaire civil, l'OHER faisait piètre figure face à un contexte qui ne lui était guère favorable : les problèmes liés à la sécurité des centrales nucléaires, la gestion des déchets radioactifs, les pluies acides, la pollution des nappes phréatiques, ou encore les cancers causés par l'environnement constituaient autant de raisons pressantes pour l'*Office* de s'orienter vers des thématiques qui le placeraient sous un meilleur jour. L'émergence du projet génome humain au DOE peut ainsi être considérée comme relevant d'une stratégie de survie du Département, au travers d'une diversification de ses thèmes de recherche, l'éloignant de sa focalisation traditionnelle sur le nucléaire (militaire et civil), l'énergie et l'environnement[16].

En 1984, le DOE organise une réunion de scientifiques à Alta, dans l'Utah, consacrée au rôle croissant des technologies d'ADN recombinant en biologie, et au bilan des méthodologies disponibles pour l'analyse directe de l'ADN des survivants japonais aux bombardements américains. Cette réunion est un premier événement majeur dans l'histoire du *Human Genome Project* : la réunion d'Alta réunit en effet les meilleurs spécialistes de l'analyse d'ADN, et les discussions qui ont lieu au cours des cinq jours que dure le sommet concernent la cartographie et le séquençage du génome, posant les bases du futur projet. Un rapport de l'*Office of Technology Assessment* (OTA[17]) au Congrès, portant sur l'exposition humaine à l'agent orange et d'autres toxines, reprend des descriptions de technologies abordées lors du sommet d'Alta. Ce serait en lisant une version préliminaire de ce rapport à l'automne 1985 que Charles DeLisi aurait eu l'idée d'un programme de séquençage à grande échelle au DOE. En mars 1986, le DOE organise

14 Le *Federal Energy Administration*, l'*Energy Research and Development Administration*, et la *Federal Power Commission* entre autres.
15 Au cours de sa campagne présidentielle de 1980, Ronald Reagan promit de fermer le DOE (ainsi que le *Department of Education*), mais de fait créa un nouveau département (*Veteran Affairs*). En 1994, après leur victoire au Congrès, les républicains promirent également d'abolir le DOE (ainsi que le *Department of Education* et le *Department of Commerce*), mais se rétractèrent assez rapidement.
16 Voir à ce sujet C. WILLS, 1991, *Exons, Introns, and Talking Genes: The Science Behind the Human Genome Project*, New York, Basic Books.
17 Office parlementaire d'évaluation des technologies.

une réunion à Santa Fe (Nouveau Mexique) afin de discuter de l'organisation d'un tel programme, et DeLisi lance des études génomiques au DOE dès septembre 1986, sur une ligne budgétaire de 5,3 M$ issue de la réallocation d'une partie du budget de l'année fiscale 1987, initialement prévue pour d'autres programmes.

Au cours de cette même période, l'idée de séquencer le génome humain commence à être sérieusement envisagée par plusieurs autres scientifiques. Robert Sinsheimer, chancelier de l'Université de Californie à Santa Cruz (UCSC) et scientifique de renom dans le domaine de la biologie moléculaire[18], organise en 1985 une conférence à l'UCSC sur la faisabilité du séquençage du génome humain. Sydney Brenner, du *Medical Research Council* britannique, demande en 1986 à l'Union Européenne d'entreprendre un programme concerté pour cartographier et séquencer le génome humain, et commence une initiative génome (à petite échelle) au MRC. La même année, dans un article publié par la revue *Science*, le virologue et oncologue du *Salk Institute* Renato Dulbecco, Prix Nobel de médecine en 1975, prône un effort similaire de séquençage, qui pourrait signifier un tournant majeur en cancérologie[19].

Entre le milieu et la fin des années 1980, le projet de séquençage du génome humain commence donc progressivement à se préciser au sein de la communauté scientifique. Il est cependant loin de faire l'unanimité, et suscite la controverse[20]. C'est principalement par le biais de lettres et d'éditoriaux dans les revues scientifiques – la revue *Science* tout particulièrement, – ou au cours de réunions scientifiques – comme le congrès de biologie moléculaire du *Cold Spring Harbor Laboratory* organisé par Watson à New York en 1986, où ont lieu des débats houleux sur les mérites d'un projet génome humain, – que partisans et opposants au projet génome s'expriment. Dès 1986, la controverse s'articule ainsi autour de quatre enjeux principaux :

- le séquençage du génome humain dans son intégralité est-il l'objectif le plus approprié d'un projet génome ?
- la communauté scientifique doit-elle approuver l'approche à la *« big science »* que défendent Watson, Gilbert et ses alliés, et que le DOE a déjà commencé à mettre en œuvre ?

18 Pendant son séjour à Caltech, au début des années 1960, Sinsheimer avait réussi à isoler, purifier et synthétiser artificiellement l'ADN du virus Phi X 174, ce qui lui valut une renommée internationale de « pionnier de la recherche sur l'acide nucléique ».
19 R. DULBECCO, 1986, "A turning point in cancer research: Sequencing the human genome", *Science*, 231.
20 R. LEWIN, 1986, "Proposal to sequence the human genome stirs debate", *Science*, 232.

- le DOE est-il l'agence qui convient le mieux à une telle entreprise ?
- le Congrès doit-il intervenir pour trancher, en légiférant sur les structures institutionnelles du projet ?

Concernant le premier enjeu, le désaccord porte sur le point suivant : faut-il se lancer dans la tâche de *séquencer* chacune des 3 milliards de paires de bases qui composent le génome humain, ou poursuivre un objectif plus modeste, mais potentiellement plus fructueux, à savoir la *cartographie* du génome humain ? Si plusieurs scientifiques partageaient avec Walter Gilbert la conviction que la totalité de la séquence génomique humaine était le nouveau « Graal » de la génétique humaine, et constituerait un outil irremplaçable pour étudier le moindre aspect de la biologie humaine[21], de nombreux autres scientifiques engagés dans le débat étaient d'avis qu'il n'était pas nécessaire de connaître le génome dans son intégralité pour l'interpréter, et se déclaraient favorables à la mise au point d'une carte des liaisons des sites géniques (*linkage map*) afin de repérer les parties du génome les plus intéressantes, qu'on pourrait éventuellement séquencer dans un deuxième temps. En septembre 1986, l'embryologiste J. Gall formule une critique majeure à l'encontre du projet complétiste : « Ils [les partisans du séquençage complet] supposent que le séquençage du génome humain dans son entièreté est un projet qui en vaut la peine. Or, il y a une raison fondamentale pour qu'on puisse douter d'une telle affirmation : la majeure partie de l'ADN du génome humain ne code pas de protéines, et pourrait n'avoir aucune fonction associée à sa séquence, du moins aucune fonction susceptible d'être découverte par séquençage aléatoire. »[22]

Watson, Gilbert, et leurs alliés défendaient l'idée selon laquelle les bénéfices scientifiques attendus du séquençage du génome humain justifiaient le recours à des financements massifs auprès de fonds publics et privés, et l'organisation d'un effort concerté de très grande échelle[23]. Plusieurs biologistes, parmi lesquels des contributeurs majeurs à l'émergence de la génomique, craignaient cependant les bouleversements qu'une initiative de séquençage à grande échelle pourraient induire au sein de la discipline, en particulier sous la forme d'une réduction des ressources allouées aux projets de moindre

21 Selon COOK-DEEGAN (*op. cit.,* p. 88), c'est Gilbert qui aurait, lors d'une réunion sur la faisabilité du décryptage du génome humain en 1986, introduit la métaphore du Graal et du décryptage du génome humain comme quête au sein projet génome humain.
22 J. GALL, 1986, "Human genome sequencing"*, Science*, 233 (traduction de l'auteur).
23 Voir notamment W. GILBERT, W. BODMER, 1986, "Two cheers for the human gene sequence", *The Scientist*, 1, p. 11 ; R. SINSHEIMER*,* 1986, "Human genome sequencing", *Science*, 233, p. 1246 ; D. KOSHLAND, 1987, "Sequencing the human genome", *Science*, 236, p. 505.

envergure. Botstein se déclare ainsi contre le projet, estimant qu'il met en péril l'ensemble de la communauté scientifique, et en particulier les jeunes chercheurs[24]. David Baltimore, chercheur du MIT qui partage avec Dulbecco le prix Nobel de médecine en 1975 pour ses travaux sur la transcriptase inverse, et Salvador Luria, célèbre pour ses travaux en génétique virale, sont parmi les plus farouches opposants au séquençage intégral du génome humain, considérant un tel projet comme un gaspillage de ressources, et une menace potentielle à l'encontre du financement de « petits projets » de recherche fondamentale, cruciaux en biologie moléculaire. Baltimore s'exprime à plusieurs reprises contre l'initiative : lors du congrès du *Cold Spring Harbor Laboratory* (1986), il déclare ne pas avoir l'impression que l'absence de la séquence du génome humain soit un facteur limitant pour la recherche, et estime que la biologie ne devrait se lancer dans des « méga-projets » qu'en dernier recours, son organisation optimale relevant pour lui du régime du *« cottage-industry »,* c'est-à-dire d'une organisation quasi domestique et proto-industrielle de la production scientifique[25]. Lors de son discours présidentiel à l'*American Association for the Advancement of Science* (en février 1988), Baltimore tente de discréditer le projet en ces termes : « Le projet génome […] a tout l'air d'un stratagème pour récolter des fonds, un projet justifié non par sa valeur scientifique, mais par sa valeur en termes de relations publiques. »[26] Luria, dans un billet publié dans *Science*, déplore quant à lui que : « Nul n'a été capable d'énumérer les bénéfices attendus d'un tel projet, que ce soit en termes de science, de médecine ou de santé publique. Le programme a été promu sans débat public par une petite clique de partisans avides de pouvoir. »[27]

24 Cité par R. LEWIN, 1986, "Shifting sentiments over sequence of human genome", *Science*, 233, p. 620-621.

25 *"I think we should only have mega-projects if there is a crying need for them. I think that biology has been most effective as a cottage-industry, and should remain so as long as it can."* (Baltimore, cité par P. BOFFEY, 15 juillet 1986, "Rapid advances point to the mapping of all human genes. The debate: would accelerated project destroy usual methods of biology?", *New York Times*.) La comparaison avec les modes d'organisation d'autres disciplines scientifiques (la physique des hautes énergies en particulier) est implicite mais évidente.

26 D. BALTIMORE, 1988, *Keynote address*, Washington D.C., American Association for the Advancement of Science Annual Meeting (traduction de l'auteur).

27 S. LURIA, 1989, "Human genome program", *Science*, 246 (traduction de l'auteur).

1.3– La mise en place mouvementée d'un programme fédéral de séquençage du génome humain (1986-1990)

Les premières procédures formelles de planification en vue de la mise en place d'un programme de séquençage au niveau fédéral débutent en 1986. Le National Research Council (NRC), bras armé de l'Académie des Sciences américaine, réunit à l'automne un panel d'experts pour évaluer la faisabilité du projet de séquençage du génome humain. Parallèlement, l'OTA est chargé par le Congrès de formuler une série de recommandations concernant le soutien de ce dernier à un éventuel projet génome, et les mécanismes de coordination inter-agences à mettre en place à cet effet. Alors que le NRC et l'OTA commencent seulement à explorer sérieusement la viabilité d'un projet complétiste de séquençage du génome humain, l'OHER a déjà lancé son Initiative Génome Humain, sur les conseils du *Health and Environmental Research Advisory Committee* (HERAC[28]), qui publie en avril 1987 un rapport (*HERAC Report on the Human Genome Initiative*) préconisant que la nation américaine s'engage dans une entreprise de grande envergure, multidisciplinaire, à caractère scientifique et technique, pour cartographier et séquencer le génome humain. Les recherches sur le séquençage génomique, entamées en 1986, se poursuivent ainsi au DOE l'année suivante, financées cette fois-ci sur une ligne budgétaire propre[29].

Le rapport du HERAC met en avant les atouts du DOE qui en font le candidat idéal pour assurer le leadership d'un tel projet :

- le Département est particulièrement bien doté en ressources et en infrastructures nécessaires au séquençage : les *national labs* de Los Alamos et Lawrence Livermore possèdent notamment des instruments uniques pour traiter les chromosomes, comme les analyseurs-trieurs de cellules FACS (*fluorescence-activated cell sorters*), qui leur permettent de purifier des chromosomes dans le cadre du *National Laboratory Gene Library Project*, projet initié en 1983 par le DOE pour produire des bibliothèques de clones d'ADN ;

28 Le HERAC est un organe consultatif de l'OHER, composé de scientifiques externes nommés par le Congrès, et chargé de produire des avis sur les thématiques de recherche poursuivis par l'OHER.
29 Voir la figure 1.5 (en fin du chapitre), qui retrace l'évolution du financement du HGP par le DOE et le NIH entre 1988 et 2003. Il convient de noter que la *National Science Foundation* et la *Howard Hughes Medical Institution* se mettent également à financer des recherches en séquençage et cartographie dès 1987.

- le Département a fait montre par le passé de capacités de management à long terme de projets complexes et multidisciplinaires, impliquant à la fois le développement de nouvelles technologies et la coordination entre ses propres laboratoires et les mondes industriel et universitaire.

Cependant, l'idée que le DOE assure le leadership d'un projet génome humain ne fait pas l'unanimité au sein de la communauté scientifique (Botstein qualifie le projet du DOE de « programme pour faiseurs de bombes au chômage »[30]) : on craint la gestion centralisée et bureaucratique traditionnellement associée au DOE, et on lui préfère le style des *National Institutes of Health* (NIH), qui ont déjà mis en place dans le domaine un système de subventions décentralisées. Mais les administrateurs des NIH sont d'abord réticents à l'idée de prendre la tête d'une initiative de si grande échelle, qui impliquerait des mesures budgétaires restrictives à l'égard des autres programmes qu'ils subventionnent. Le NIH, qui investit environ 300 M$ annuellement dans divers travaux de cartographie et de séquençage du génome, ne voit aucune raison de mettre en place un vaste programme concerté et ciblé. Cependant, au fil des mois, alors que le projet du DOE se concrétise, le soutien presque purement formel du NIH au grand projet de séquençage se transforme en intérêt croissant, et le NIH exprime la volonté d'assurer le leadership du projet. Analystes et acteurs expliquent ce revirement par la rivalité existant entre NIH et DOE sur les programmes de biologie humaine, et estiment que le NIH se déclare candidat au leadership principalement par stratégie de défense, afin de « couper l'herbe sous les pieds » au DOE[31].

Le désaccord initial sur le choix de l'agence pertinente pour diriger le HGP gagne l'arène du Congrès. Le sénateur du Nouveau Mexique, Pete Domenici, soucieux de préserver la prospérité des deux *national labs* implantés dans son état, était très favorable à la proposition du DOE. Les laboratoires de Sandia et de Los Alamos constituaient en effet pour le Nouveau Mexique d'importants pourvoyeurs d'emplois, et un moteur de croissance économique. Domenici avait donc à cœur d'assurer la survie de ces installations, initialement construites à l'époque de la Guerre Froide pour effectuer des recherches sur

30 Cité par COOK-DEEGAN*, op. cit.*, p. 84.

31 Bernadine Healy, ancienne Directrice du NIH (1991-1993), évoque lors d'un entretien en 1993 les raisons qui poussèrent le NIH à s'engager dans le *Human Genome Project* : « C'était la crainte que le DOE allait obtenir [le leadership du HGP]. Tout aurait été parfait si le DOE s'en était allé bien gentiment, et avait laissé tomber l'affaire : nous n'aurions pas monté un *Human Genome Project* ici. C'était une attitude purement défensive – principalement défensive, je ne devrais pas dire purement, parce qu'il y avait ici certaines personnes qui soutenaient le projet. » Cité dans D. GREENBERG, 2001, *Science, Money, and Politics: Political Triumphs and Ethical Erosion*, Chicago, University of Chicago Press, p. 27 (traduction de l'auteur).

l'armement nucléaire. Le sénateur voulait diversifier et déplacer les thèmes de recherche des deux laboratoires vers d'autres domaines, et le génome humain s'avérait providentiel. Le 10 juillet 1987, Domenici présente au Congrès un projet de loi (S.1480), ayant pour objet de favoriser le transfert technologique entre les *national labs*, les universités et le secteur industriel privé. Le projet mandatait également les *national labs* pour qu'ils commencent la cartographie du génome humain et mettent en place un comité (le *National Policy Board*) chargé d'élaborer une politique nationale en matière de séquençage. Cependant les arguments de Domenici en faveur du DOE (et contre le NIH) ne parviennent pas à convaincre le Congrès, et le projet de loi est rejeté.

Lorsque Charles DeLisi formule des demandes de financements additionnels au Congrès pour soutenir son programme de cartographie et de séquençage, il provoque des réactions inquiètes de la part de membres du Congrès favorables au NIH, pour lesquels le leadership du projet devrait revenir à une institution de santé publique, et non à un Département dévolu à l'énergie. Cette position est principalement défendue par deux sénateurs, qui président par ailleurs différents comités budgétaires du NIH : le sénateur Kennedy, du Massachussetts, président du *NIH Authorization Committee*, et le sénateur Chiles, de Floride, président du *NIH Appropriations Subcommittee* et du *Budget Committee*.

Malgré les désaccords sur le leadership de l'initiative, et grâce à l'acharnement de ses plus ardents et prestigieux défenseurs (Watson et Gilbert en tête), le HGP acquiert cependant le soutien de la majorité du Congrès, qui voit là une double opportunité : celle de faire progresser la biologie et la médecine, et d'améliorer la compétitivité des États-Unis dans le domaine des nouvelles technologies (le secteur *high-tech*), en particulier vis-à-vis du Japon.

Watson aura à cœur de continuellement lier le HGP aux préoccupations médicales. Cet extrait de son audience au Congrès, en 1989, est particulièrement révélateur de cette stratégie :

> *La détermination du site et de la structure de gènes spécifiques sur les 23 paires de chromosomes humains est une étape décisive dans la découverte de nouvelles méthodes de prévention ou de guérison des 4 000 pathologies héréditaires connues, causées par des altérations monogéniques. Les maladies chroniques comme l'Alzheimer, les maladies cardiovasculaires, la schizophrénie, le cancer, le diabète, semblent également avoir une composante génétique […] Il est de notre devoir, en tant qu'êtres humains, de soutenir cette prometteuse initiative de recherche, ne serait-ce qu'en vue d'obtenir une méthode complète et fiable pour éradiquer ces maladies. Privés de la compréhension des gènes*

> *impliqués, nous sommes condamnés à travailler les mains liées. Il serait impensable de ne pas aller de l'avant dans ce domaine crucial de la recherche biomédicale alors que nous savons comment le faire, et que les bénéfices potentiels sont si grands.*[32]

Ce registre argumentaire se retrouve repris dans plusieurs discours au Sénat ou à la Chambre des Représentants, par exemple lorsque Claude Pepper déclare son soutien au séquençage, lors de sa présentation au Congrès d'un projet de loi pour financer le *National Center for Biotechnology Information* :

> *[Les scientifiques prédisent que] les connaissances fondamentales issues du séquençage du génome humain permettront de révéler des secrets qui nous aideront dans nos efforts pour combattre les multiples maladies contre lesquelles nous sommes relativement sans défense. On espère que notre connaissance du gène améliorera grandement l'état de santé de tous les Américains à venir.*[33]

Le député Scheuer, lors d'un débat parlementaire sur le vote du budget du DOE affirme pareillement que :

> *Le projet génome humain offrira au bout du compte à la science médicale les plans du fonctionnement de l'être humain. Un jour, cette recherche apportera des remèdes à nombre des maladies qui assiègent l'humanité.*[34]

La concurrence économique et technologique avec le Japon était une préoccupation saillante des États-Unis au milieu des années 1980, et l'implication croissante du Japon en génomique semblait également témoigner du potentiel médical du projet génome. La crainte de voir le Japon réussir à séquencer en premier le génome humain, et que l'avantage compétitif global des États-Unis s'en trouve érodé fournit un ressort argumentaire supplémentaire aux promoteurs du HGP afin de convaincre le Congrès. Cette stratégie est déployée par exemple par le sénateur Domenici en 1987 lors d'une audience au Congrès sur la recherche au DOE :

> *Nous sommes convaincus que, si nous ne procédons pas de manière relativement prompte à la cartographie du génome humain, en prenant en considération les efforts ciblés qui existent déjà au sein du NIH et de nos universités, nous n'aurons pas l'entière assurance ni la possibilité d'être ceux à le faire. En effet, le Japon est peut-être déjà être engagé dans un effort qui pourrait le mener rapidement à la cartographie, voire au séquençage […] Il*

32 U.S. Senate, Subcommittee on Science, Technology, and Space of the Committee on Commerce, Science and Transportation, 9 novembre 1989, *Human Genome Initiative Hearing*, Washington D.C., U.S. Government Printing Office (traduction de l'auteur).
33 U.S. House of Representatives, 21 janvier 1987, *Congressional Record 350*, Vol. 133, No. 9 (traduction de l'auteur).
34 U.S. House of Representatives, 2 juin 1988, *Department of Energy Civilian Energy Research and Development Authorization Act for Fiscal Year 1989*, *Congressional Record*, 3910, Vol. 134, No. 79 (traduction de l'auteur).

> *semble à certains d'entre nous que, puisque nous sommes les leaders à tous égards en ce domaine, nous devrions finir le travail, et mettre à la disposition de la communauté biomédicale, et donc de l'humanité, un nouvel outil diagnostic.*[35]

Le sénateur Chiles, dans son discours sur la compétitivité américaine en 1987, emploie la même rhétorique :

> *Plusieurs de mes collègues et moi-même sommes préoccupés par l'état de la R&D américaine en ce qui concerne les nouvelles technologies. Nous entendons constamment dans cette Chambre le même refrain, disant que la recherche fondamentale américaine est la meilleure au monde. Mais d'autres pays sont plus rapides à développer des applications nouvelles pour cette recherche. Les chercheurs et les start-up américains ouvrent la marche, mais ce sont nos concurrents étrangers qui développent les produits et dominent les marchés mondiaux : voilà une histoire qui commence déjà à être vieille […] L'importance au Japon de la planification concertée, et du ciblage des recherches et des industries apportent la preuve supplémentaire qu'il nous faut mettre de l'ordre dans nos affaires. Il nous est tout simplement impératif de commencer à réfléchir de manière stratégique. Nous risquons fort bien sinon de dilapider tous les avantages acquis dans ce domaine émergent, comme nous l'avons déjà fait dans d'autres.*[36]

Ces arguments vont créer au sein du Congrès un climat d'urgence pour assurer une assise institutionnelle au HGP. Les sénateurs Domenici, Chiles et Kennedy présentent conjointement en 1987 un projet de loi, le *Biotechnology Competitiveness Act* (S.1966), qui prévoit de confier au NIH *et* au DOE la gestion du HGP. Cependant, face à la perspective d'un mandat législatif du Congrès, qui déciderait de la structure et des conditions de coordination entre les deux agences, le NIH et le DOE préfèrent concerter leurs efforts pour garder le contrôle sur leurs programmes génome, et signent un protocole d'accord en 1988. Ce *Memorandum of Understanding* (MoU[37]), qui satisfait le Congrès, constitue un plan de coordination et de partage du pouvoir entre les deux agences. NIH et DOE parviennent ainsi de justesse à maintenir leurs marges de manœuvre dans la mise en place de leurs programmes de séquençage, dont la pérennité continue toutefois de dépendre du renouvellement des financements annuels du Congrès.

---

35 U.S. Senate Committee on Energy and Natural Resources, 17 septembre 1987, *Department of Energy National Laboratory Cooperative Research Initiatives Act, Part 1, Hearing 100-602* (traduction de l'auteur).
36 U.S. Senate, 18 décembre 1987, *Statements on Introduced Bills and Joint Resolutions, Congressional Record 18399*, Vol. 133, No. 202 (traduction de l'auteur).
37 National Institutes of Health-Department of Energy, 1988, *Memorandum of Understanding between the United States Department of Energy and the National Institutes of Health to Coordinate Research and Technical Activities Related to the Human Genome*.

Le NRC publie son rapport en février 1988[38], dans lequel sont examinées la plupart des critiques formulées à l'égard du HGP. Plusieurs membres du conseil scientifique du NRC, initialement sceptiques ou opposés au projet (comme Botstein) changent d'avis et vont finir par lui apporter leur soutien. Le rapport recommande que l'on commence d'abord par la cartographie et le développement de technologies de séquençage à grande échelle, avant de se lancer à corps perdu dans le séquençage tous azimuts. Le rapport préconise une recherche décentralisée, soumise à appels d'offres concurrentiels, accomplie par des chercheurs appartenant à une variété d'institutions (et non pas uniquement à une entité centrale comme le DOE), mis en concurrence sur des subventions (*peer-reviewed grants*). Le rapport évalue favorablement les résultats biomédicaux escomptés : le séquençage du génome humain devrait induire « une capacité accrue à identifier les gènes liés à des pathologies, qui aura un impact direct sur le diagnostic, le traitement et la prévention des maladies génétiques. »[39] Le rapport du NRC eut un sérieux impact au sein de la communauté scientifique, ralliant à la cause du séquençage une majorité de scientifiques. Il servira de modèle au DOE et au NIH pour la mise au point de leurs programmes (voir *infra*). Le NRC recommande que 200 M$ soient annuellement alloués au projet, mais ne tranche pas sur la question de savoir quelle institution devrait en assurer la direction.

L'OTA remet en avril 1988 au Congrès un rapport qui rejoint les recommandations du NRC sur les priorités de recherche en matière de génomique[40]. Tous les rapports (HERAC, NRC, OTA) s'entendent donc à définir comme objectif de l'initiative concertée le séquençage *intégral* du génome humain, avalisant ainsi la version complétiste du projet. L'OTA formule en outre des conseils sur le rôle potentiel du Congrès dans le projet, préconisant que ce dernier, plutôt que d'assumer directement la gestion du projet, se contente d'apporter un regard extérieur sur la manière dont les agences responsables se coordonnent entre elles.

En 1990, on assiste à un ultime sursaut de lobbying de la part des opposants au projet au Congrès. Bernard Davis et 22 de ses collègues du Département de Microbiologie et de Génétique Moléculaire de Harvard signent un billet dans *Science*, dans lequel ils

38 National Academy of Sciences, 1989, *Mapping and Sequencing the Human Genome*, Washington D.C., National Academy Press.
39 *Ibidem.*
40 U.S. Congress, Office of Technology Assessment, 1988, *Mapping our Genes, Genome Projects: How Big, How Fast?*, Baltimore, The John Hopkins University Press.

expriment leurs doutes quant à la capacité du HGP à faire progresser les sciences de la vie ou les sciences biomédicales, répétant que la biologie est menacée par le régime de la *« big science »*[41]. Cette mobilisation s'inscrit dans le contexte d'une crise de financement au NIH, qui cristallise les tensions. En effet, entre 1987 et 1990, le nombre de subventions accordées par le NIH se réduit[42], ce qui provoque l'indignation des scientifiques à l'encontre du HGP. Ces derniers réitèrent à cette occasion leur conviction que le HGP est une « folie », qui va considérablement réduire le financement des petits projets, et mettre en péril les jeunes chercheurs[43]. Cependant, le Congrès est déjà acquis à la cause du HGP, et lors d'une audience au Sénat, au cours de laquelle sont entendus les représentants des opposants au projet, l'un des deux invités se fait sommairement réprimander par le sénateur Domenici pour son opposition. Le deuxième représentant (Rechsteiner, de l'Université de l'Utah) ne parviendra pas à temps à l'audience : le Sénat en avait changé l'horaire à la dernière minute. À la fin de l'année 1990, le processus HGP est bien enclenché entre le NIH et le DOE.

41 B. DAVIS *et al.*, 1990, « The Human genome and other initiatives », *Science*, 249, p. 342-343.
42 Voir la figure 1.4 (en fin de chapitre), qui retrace l'évolution du nombre de subventions accordées par le NIH entre 1980 et 2000. Si la réduction entre 1987 et 1990 des nouvelles subventions y apparaît nettement, on en constate cependant le caractère conjoncturel et circonscrit.
43 DAVIS *et al.*, 1990, *art. cit.* ; M. RECHSTEINER, 1990, "The folly of the human genome project", *New Scientist*, 127, p. 20 ; L. ROBERTS, 1990, « Genome backlash going full force », *Science*, 248, p. 804.

2 – Cartes, séquences et chronomètre

Bien que le *Human Genome Project* débute officiellement en 1990, le DOE et le NIH reçoivent dès 1988 des financements explicitement destinés à des recherches sur le séquençage du génome. Il a souvent été rapporté que le Congrès aurait promis de financer le HGP à hauteur de 3 milliards de dollars, sur une période de 15 ans. Ce chiffre de 3 milliards provient en réalité d'une estimation du coût global du projet, faite par le NRC dans son rapport, en calculant au prix d'un dollar le séquençage d'une paire de bases. Ce n'est qu'à partir de 1995 que le financement du HGP atteindra les 200 M$ annuels recommandés[44].

Cette section décrit les arrangements qui se mettent en place entre les protagonistes du HGP (essentiellement NIH et DOE), en se concentrant sur les objectifs du programme, les mécanismes d'attribution des crédits, la mise en place de l'infrastructure de recherche et de développement technologique, et les divers événements qui rythment le déroulement du HGP. Ainsi, durant la première partie des années 1990, on assiste à l'éclatement d'une première controverse (l'affaire des brevets sur les EST de Craig Venter, au NIH) sur fond de retards cumulés en cartographie et en développement de technologies de séquençage, ce qui devient problématique vers 1995. Des mécanismes politiques de pérennisation de l'entreprise, ainsi que des succès scientifiques reposant sur le développement et l'amélioration de technologies « habilitantes », accélèrent ensuite le rythme d'ensemble. Le NIH prend un net ascendant sur la conduite du programme (malgré le rôle important que le DOE continue à jouer, surtout en ce qui concerne les développements technologiques). L'entrée de concurrents issus de firmes privées de biotechnologies sur le terrain du séquençage du génome humain entraîne à la fin des années 1990 une véritable « course au génome », et aura des répercussions inédites et durables sur les principes de publication et les règles d'accès aux données génomiques.

44 Voir la figure 1.6 en fin de chapitre.

2.1 – Un projet bicéphale : les débuts du HGP au NIH et au DOE (1990-1992)

Les modalités de coordination entre NIH et DOE sont formalisées dans le protocole d'accord (MoU), et les deux agences publieront conjointement trois plans quinquennaux successifs, posant les objectifs du projet, et qui constituent de fait les prescriptions du HGP en matière de politique scientifique. Dès la signature du *Memorandum*, NIH et DOE s'accordent sur un principe de partage des ressources génomiques, qui incluent « les répertoires de fragments d'ADN clonés, bases de données, et autres ressources centralisées, destinés à distribuer les vastes quantités de données générées par le projet. »[45] Le premier plan quinquennal affirme que le but ultime du HGP est « l'acquisition des informations fondamentales nécessaires à faire progresser notre connaissance scientifique de la génétique humaine et du rôle de divers gènes dans la santé et la maladie. »[46] L'objectif scientifique reste toujours le séquençage des 3 milliards de paires de bases du génome humain, nécessaires pour constituer une séquence de référence, ou un prototype de séquence normale basée sur la diversité des échantillons d'ADN humain. Le premier plan définit officiellement cinq types d'actions à mener en ce sens :

- la construction d'une carte génétique de haute résolution du génome humain ;
- la production d'une série de cartes physiques de l'ensemble des chromosomes humains et de l'ADN d'organismes modèles, avec une priorité accordée aux cartes qui permettront à d'autres chercheurs d'avoir accès à l'ADN cartographié, en vue de recherches futures ;
- la détermination de la séquence complète de l'ADN humain, ainsi que de l'ADN des organismes modèles ;
- le développement de capacités de collecte, de stockage, de distribution et d'analyse des données produites au cours de toutes ces étapes ;
- la création des technologies nécessaires pour atteindre ces objectifs[47].

45 NIH-DOE, 1988, *op. cit.*, p. 48. Le MoU organise également les modalités de communication entre les deux agences : groupes de travail inter-agences sur la recherche génomique, plusieurs conseils d'experts conjoints, des réunions de staff inter-agences régulières. NIH et DOE publient conjointement une *newsletter* bimensuelle (*Human Genome News*) qui informe sur les recherches en cours, les ateliers et autres réunions, ainsi que des changements dans la politique des programmes. Objectifs partagés, ressources mises en commun et structures conjointes mis à part, NIH et DOE opèrent cependant leurs programmes séparément.
46 National Institutes of Health-Department of Energy, 1990, *Understanding Our Genetic Inheritance, The US Human Genome Project: The First Five Years 1991-1995*, NIH Publication, p. 5.
47 *Ibidem*.

Conformément au rapport du NRC, le plan NIH-DOE prévoit d'identifier un ensemble de repères sur le génome avant d'en débuter le séquençage à proprement parler, au moyen de cartes génétiques et de cartes physiques. Les cartes génétiques (ou cartes de liaisons génétiques) sont le résultat d'études menées sur des familles, retraçant les régularités héréditaires dans la transmission de traits physiques et de conditions de santé : on mesure la fréquence à laquelle deux traits donnés sont hérités ensemble par un individu, ce qui permet d'identifier des marqueurs indiquant la position des gènes sur le génome. Les distances entre les gènes sont définies en centimorgans[48]. Le but du premier plan quinquennal est de créer des cartes génétiques d'une résolution de 2 à 5 centimorgans, dotées de 600 à 1 500 marqueurs génétiques.

Contrairement aux cartes génétiques, qui mesurent des « distances » relatives, les cartes physiques, dont il existe plusieurs types, indiquent quant à elles les distances absolues entre les repères, ce qui se mesure par exemple en paires de bases. Le plan de 1990 prévoit d'identifier des marqueurs distants d'environ 100 kilobases – soit 100 000 paires de bases de nucléotides – sur les cartes des chromosomes humains, et d'ordonnancer le long du génome des fragments d'ADN cloné, à intervalles de 2 millions de paires de bases. Ces fragments d'ADN cloné sont des copies de segments d'ADN spécifiques d'un organisme à étudier (l'être humain, par exemple), obtenues grâce à la technique de l'ADN recombinant, qui consiste à placer les segments à cloner à l'intérieur d'un vecteur ayant la faculté de se répliquer (un virus, une bactérie, ou une levure). Les clones d'ADN sont collectés dans de multiples « bibliothèques » dans les laboratoires de génétique à travers le monde. Ces collections contribuèrent de manière décisive au séquençage du génome.

Au début des années 1990, le séquençage d'une paire de bases coûte entre 2 et 5 dollars. Pour parvenir au but fixé par le premier plan, il faudrait réduire ce coût à 50 cents par paire correctement séquencée. Les planificateurs du HGP au NIH et DOE décident donc de se tourner dans l'immédiat vers le séquençage d'organismes modèles et des projets pilotes, en attendant que les méthodes de séquençage soient améliorées et coûtent moins cher. Les projets pilotes se proposent de séquencer 10 millions de paires de bases d'ADN humain (soit 0,33% du génome intégral). La cartographie et le séquençage d'organismes modèles ont pour but d'une part de raffiner les technologies pour que le séquençage du génome humain devienne rentable, et d'autre part d'analyser, à titre comparatif, l'influence des gènes sur des organismes plus faciles à étudier que les humains. Les organismes

48 En l'honneur de Thomas Hunt Morgan, l'un des fondateurs de la génétique. Deux marqueurs sont distants d'un centimorgan s'ils sont transmis séparément avec une probabilité de 1% d'une génération à l'autre.

sélectionnés sont la bactérie *Escherichia coli*, la levure de bière *Saccharomyces cerevisiae*, la mouche *Drosophila melanogaster*, le nématode *Caenorhabditis elegans*, et la souris de laboratoire *Mus Muscus*. L'objectif à atteindre pour l'échéance 1995 est de mettre au point une carte génétique de la souris et de séquencer environ 20 millions de paires de bases des autres organismes modèles.

Le plan prévoit également de développer les outils informatiques (logiciels et bases de données) nécessaires pour stocker, accéder à, et analyser les données. Le HGP doit également financer des développements technologiques innovants et à haut risque dans le domaine de l'automatisation et de la robotique, afin d'optimiser l'efficacité et réduire les coûts des technologies de clonage, de séquençage d'ADN, et l'instrumentation associée[49]. Ceci doit se réaliser essentiellement grâce au transfert de technologies, en développant des relations avec les communautés industrielles et médicales[50]. La pérennité du HGP dépend également d'un effort soutenu de formation : NIH et DOE prévoient tous deux de financer la formation de thésards, de post-doctorants et de chercheurs dans le domaine, et d'accorder des bourses universitaires.

Un objectif inédit et supplémentaire est ajouté au programme par Watson, qui décide d'allouer 3% du budget du NCHGR (*National Center for Human Genome Research*, centre du NIH) à l'identification et l'étude des problèmes éthiques et sociaux associés à la recherche génomique. Ce seront bientôt 5% du budget qui seront alloués au programme ELSI (*Ethical, Legal and Social Issues*). Suite à des pressions du Congrès, le DOE consacre également 3% au programme ELSI. Un comité conjoint d'experts transdisciplinaires, le NIH-DOE *Joint ELSI Working Group*, se réunit tous les trimestres pour travailler à la résolution des problèmes émergents, en finançant par exemple des conférences de consensus sur une série de questions éthiques et juridiques. Le groupe de travail sera actif entre 1989 et 1997 (date à laquelle il est dissous).

Lorsque le HGP débute en 1988, l'*Office of Human Genome Research* est hébergé au NIH par le *National Institute of General Medical Sciences.* Le directeur du NIH, James Wyngaarden choisit Watson comme directeur de l'*Office*. Un an plus tard, l'*Office* obtient le statut de *National Center for Human Genome Research* (NCHGR), doté de sa propre

49 NIH-DOE, 1990, *op. cit.*
50 Selon le *Stephenson-Wydler Act* de 1980, tous les laboratoires de recherche gouvernementaux doivent disposer de bureaux de transfert de technologies afin de stimuler l'utilisation par l'industrie de la recherche scientifique publique.

autorité pour accorder des subventions et établir des contrats[51]. Sous la direction de Watson, le NCHGR soutient la recherche en finançant exclusivement de manière « extra-murale » chercheurs, universités et autres institutions de recherche indépendantes, aucune recherche n'étant financée au sein du NIH lui-même[52].

Le système de sélection des propositions et de financement des projets s'effectue en deux temps. Une section « études », composée d'experts non gouvernementaux, considère d'abord les propositions, en évalue le mérite scientifique, et leur attribue un score de priorité. L'adéquation des propositions avec le programme est ensuite examinée par l'*Advisory Council* du NCHGR (et plus tard du NHGRI), ce conseil jouant un rôle important dans les prises de décision : c'est lui qui aide à définir les priorités de recherche en ratifiant les plans quinquennaux et les programmes de recherche spécifiques, et assure l'intérim lors des phases de transition[53].

Au DOE, le HGP est hébergé par l'OHER[54]. Le conseil scientifique externe du HERAC est consulté à propos des priorités de recherche sur le génome, mais c'est l'administration du DOE qui décide de la mise en œuvre des programmes. Le DOE, à travers un système d'appels à propositions, finance la recherche génomique dans 7 *national labs*, et auprès de chercheurs externes grâce à des contrats et des subventions. Dès 1987, les laboratoires de Lawrence Berkeley, Los Alamos et Lawrence Livermore commencent à travailler sur le HGP. Le DOE finance également le *Genome Center* de l'Université Washington à Saint-Louis (Missouri), qui travaille sur le séquençage à grande échelle du génome humain et l'amélioration de la résolution des cartes physiques, ainsi que le *National Center for Genome Resources*, qui héberge et assure la maintenance du Genome Sequence DataBase, une importante banque de séquences génomiques installée au Nouveau Mexique.

Bien que les deux seuls sites officiels du HGP aux États-Unis soient le NCHGR (NIH) et l'OHER (DOE), il convient de noter que d'autres institutions américaines

51 En janvier 1997, le Département de la Santé (DHHS) élève le NCHGR au statut d'institut de recherche à part entière du NIH. Le NCHGR devient le *National Human Genome Research Institute* (NHGRI), statut qui le place sur un pied d'égalité avec les autres instituts du NIH, et lui accorde une plus grande autonomie dans la programmation de la recherche, la répartition des crédits, et les interactions avec les autres agences fédérales.

52 Il faut attendre 1994 pour qu'un programme de recherches intra-muros soit financé par le NCHGR. Voir à ce sujet la figure 1.6 (en fin de chapitre), qui retrace l'évolution de la répartition des financements du NIH pour le HGP.

53 L'*advisory council*, qui se réunit 3 fois par an, est composé de 10 experts scientifiques (appartenant à la biologie et à la médecine) et de 5 membres du « public » (issus des politiques publiques, des politiques de la santé, de la gestion, du droit et de l'économie). Il compte également 5 membres gouvernementaux non votants (*ex officio*), dont Watson, en sa qualité de directeur de programme.

54 En 1997, l'OHER est rebaptisé OBER, pour *Office of Biomedical and Environmental Research*.

financent également au début des années 1990 des recherches sur le génome – tournées principalement vers l'identification de gènes liés à des maladies – parmi lesquelles on compte les 26 autres instituts et centres du NIH ; la NSF et le *Howard Hughes Medical Institution*, qui tous finançaient des recherches en cartographie et en séquençage avant même l'émergence du HGP, mais également des associations de malades et des fondations comme la *Cystic Fibrosis Foundation*, ou la *Hereditary Disease Foundation*, actives sur le front de la « chasse aux gènes » dès le début des années 1980. Des firmes de biotechnologies font également des recherches en séquençage et en cartographie.

À la fin de l'année 1992, des chercheurs ont déjà identifié – grâce à la technique du clonage positionnel – une quinzaine de mutations génétiques liées à des maladies, dont le rétinoblastome (1986), la neurofibromatose de type I (1990), la sclérose amyotrophique latérale (1991)[55]. En 1992, des chercheurs financés par le HGP découvrent un gène associé à une myopathie. Bien qu'ils aient réussi à cartographier en 1983, grâce à la technique des RFLP, le gène associé à la maladie de Huntington, les scientifiques mettent une dizaine d'années avant de parvenir à l'identifier et à le cloner (gène IT15).

Divers efforts en cartographie et séquençage du génome émergent également dans plusieurs pays du monde, avec des niveaux de financement, et des échelles d'implication nationale variés. Ainsi, le Royaume-Uni et le Japon débutent officiellement leur programme génome en 1989, la France en 1990 (chapitre 3). La Communauté Européenne décide de jouer un rôle dans le HGP en créant le « Programme de Médecine Prédictive » en 1988. La première proposition de programme est cependant abandonnée car quelques pays de la Communauté (Allemagne et Danemark, notamment) s'inquiètent des possibles dérives eugénistes d'un tel programme. Cependant, après modification, le Programme de Médecine Prédictive se transforme en 1990 en Programme d'Analyse du Génome Humain[56]. Le besoin d'une organisation pour coordonner ces multiples initiatives internationales se fait rapidement sentir, et en 1988 une entité baptisée HUGO (pour *Human Genome Organisation*), sorte d' « ONU du génome humain », est créée. Composé d'un conseil scientifique représentant les 17 pays fondateurs, HUGO a pour but d'encourager la coopération internationale en coordonnant les recherches autour du

55 Ce chiffre monte à un millier en 2001.
56 S. DICKMAN, P. ALDHOUS, 1991, "Helping Europe Compete in Human Genome Research", *Nature*, 350, p. 261 ; M. FERGUSON-SMITH, 1991, "European Approach to the Human Genome Project", *FASEB Journal*, 5 (1), p. 61-65.

génome humain, l'échange de données, de ressources et de techniques, et en encourageant les débats sur les implications du projet.

Les premières années du HGP aux États-Unis vont être consacrées à la construction de l'infrastructure de recherche nécessaire au séquençage : il faut attirer dans le programme chercheurs confirmés et nouveaux venus, améliorer les capacités de séquençage dans des installations existantes, stimuler le développement technologique… Fidèles aux recommandations du NRC, NIH et DOE utilisent une partie des fonds du HGP pour contribuer à installer des *Genome Centers* au sein d'universités et autres institutions de recherche. Ces centres génomiques s'attaquent aux défis majeurs du projet : développement technologique, cartographie, séquençage, organisation et promotion de recherches et de collaborations interdisciplinaires. Dès 1991, des subventions issues du HGP contribuent à financer six de ces centres[57].

Peu d'efforts sont ainsi mis dans le séquençage lui-même, le HGP se concentrant sur les recherches en cartographie. Cependant, la cartographie des liaisons génétiques a des difficultés à se mettre en place. En 1987, la chercheuse Helen Donis-Keller, de la firme Collaborative Research, avait publié une « première » carte complète des liaisons génétiques humaines, comportant 406 marqueurs, en utilisant des données du Centre d'Études du Polymorphisme Humain (CEPH)[58]. Le plan de 1990 prévoit de travailler à augmenter la résolution de cette carte, mais on peine à atteindre cet objectif car les chercheurs et comités de *peer-review* trouvent la tâche de cartographie répétitive et sans attrait. Les *reviewers* acceptent peu de propositions de cartographie, et les chercheurs subventionnés par le HGP pour des activités de cartographie « détournent » souvent ces fonds pour effectuer des recherches qu'ils estiment plus intéressantes et utiles, à savoir la « chasse » aux gènes responsables de maladies. Cette tendance n'est toutefois que transitoire. En 1992, des scientifiques français du CEPH, en collaboration avec 10 autres instituts internationaux, publient une première carte génétique du chromosome 21 dans *Nature*. Vers la même époque, des chercheurs de l'Institut Whitehead du MIT publient une carte génétique du chromosome Y. Le financement du HGP permit de développer des vecteurs plus performants pour les opérations de clonage de longs fragments d'ADN, étape décisive pour la cartographie et le séquençage du génome d'organismes modèles et de

57 Centres de la faculté de médecine de Baylor, des Universités de l'Utah, du Michigan, du Missouri (St. Louis), de Californie (San Francisco), et du MIT.
58 Cf. chapitre 3.

l'être humain : les bibliothèques de YAC (*yeast artificial chromosomes*), chromosomes artificiels utilisant la levure comme vecteur, et de BAC (*bacterial artificial chromosomes*, utilisant des bactéries)[59].

Le NCHGR commence à financer des études sur des organismes modèles en 1991, principalement sur *C. elegans*, *S. cerevisia*e, *E. coli*, et la souris. Les chercheurs britanniques avaient déjà un projet important de cartographie et de séquençage de la nématode *C. elegans*, initié dès 1963 par Sydney Brenner au Laboratoire de Biologie Moléculaire du *Medical Research Council*, à l'Université de Cambridge. Ce projet se transforme en collaboration de 100 M$ entre la Grande-Bretagne, la France et les États-Unis (Washington University).

Afin de répondre au besoin impératif d'amélioration des technologies sous-jacentes au projet (cartographie, séquençage, stockage, consultation et analyse des données), NIH et DOE distribuent des subventions pour le développement technologique. Le transfert de technologies est une des missions importantes dévolues au DOE, et les *national labs* négocient des accords de R&D conjointe (appelés CRADA, pour *Cooperative Research And Development Agreements*) avec des firmes privées. Ces CRADA permettent aux firmes d'avoir accès (moyennant finances) aux installations et aux ressources des laboratoires (équipement, personnel, etc.), et de bénéficier de licences exclusives pour toute invention issue des activités conjointes. Dans le cadre du HGP, le DOE initie des projets de développement technologique avec des firmes comme Applied Biosystems, IBM, Beckman Instruments, Hewlett-Packard, et Oracle. Le laboratoire de Los Alamos établit un CRADA avec la firme Life Technologies, pour travailler à la mise au point de technologies de séquençage plus efficaces, et un autre avec Amgen, portant sur des tests de facteurs de croissance cellulaire. Lawrence Livermore collabore avec Life Technologies pour améliorer la stabilité des cosmides (un vecteur), et avec Applied Biosystems (une division de la compagnie Perkin-Elmer) sur le développement de l'instrumentation de séquençage d'ADN (c'est Applied Biosystems qui commercialise en 1987 le premier séquenceur automatisé issu de cette collaboration). Enfin, le laboratoire d'Oak Ridge conclut des CRADA avec Darwin Molecular sur la modélisation de maladies humaines

59 Pour construire une carte physique, les scientifiques « cassent » le génome en fragments de grande taille, afin de couvrir l'ensemble du génome avec relativement peu de fragments, et clonent ces derniers à l'intérieur d'organismes recombinants (virus, bactéries, levures) qui servent de vecteurs. Ces fragments mesurant en moyenne plus de 100 000 paires de bases, un problème important qui s'est posé à la communauté scientifique a été de trouver des vecteurs supportant des inserts d'une telle taille. Ce problème a été résolu grâce à la mise au point des YAC, mega-YAC et autres BAC.

chez la souris, et avec Procter & Gamble pour l'étude de modèles murins et de régénération du foie[60].

NIH et DOE financent également le développement et la maintenance des bases de données génomiques, comme le Genome Data Base (GDB) de l'Université Johns Hopkins (qui sera transféré à l'Hôpital pour Enfants Malades au Canada en 1998), le Genome Sequence Data Base (GSDB), ou GenBank, la plus importante base de données génomiques américaine, initialement hébergée au laboratoire de Los Alamos, puis transférée en 1993 au *National Center for Biotechnology Information* suite à un désaccord entre le NIH et le DOE sur son contrôle[61].

Le NIH devient progressivement l'acteur dominant du HGP, bien que cet arrangement ne soit pas explicite. Les dotations budgétaires du Congrès au NCHGR croissent régulièrement, alors qu'elles se stabilisent nettement en ce qui concerne le DOE : dès l'année 1990, le NIH dispose d'un budget deux fois supérieur à celui du DOE pour le HGP, et cette tendance ira en s'amplifiant[62]. Le politiste Lambright affirme que le leadership du NIH dans le projet est redevable en très grande partie aux talents stratégiques et administratifs de Watson, qui devient le représentant phare du HGP aux États-Unis[63]. « L'ère Watson » est marquée par plusieurs enjeux déterminants, et le directeur du NCHGR doit faire face aux réticences et à l'opposition des scientifiques, du Congrès et du grand public à l'occasion de controverses liées à des problèmes éthiques et juridiques, qui menacent la pérennité du projet.

Les inquiétudes concernant les dérives liées aux tests génétiques et au génie génétique humain commencent dès les débuts du HGP. Le projet ravive en effet la crainte de l'eugénisme[64], et des cas de « discrimination génétique » sont évoqués, comme lorsqu'en 1989 une famille se voit refuser une couverture d'assurance maladie pour leur enfant à naître, dont un test génétique montre qu'il est atteint de mucoviscidose. En 1991,

60 Human Genome Program, U.S. Department of Energy, 1991, « DOE Centers Facilitate Technology Transfer », *Human Genome News*, 2 (5).
61 Le Japon et l'Europe disposent également de répertoires de séquences importants. La question, centrale, du rôle des bases de données sera abordée au chapitre 2.
62 Cf. Fig. 1.3.
63 Lambright analyse le rôle déterminant de Watson dans l'établissement du programme au NIH, sa manière d'attirer le capital scientifique, d'assurer des financements croissants, et de coordonner la coopération avec les partenaires extérieurs. L'auteur interprète par exemple la décision de Watson de faire officiellement débuter le HGP en 1990 comme une stratégie visant à effacer les quatre années d'efforts du DOE déjà investies dans le projet. Cf. W. H. LAMBRIGHT, 2002, *Managing "Big Science": A Case Study of the Human Genome Project*, Arlington, IBM Center for the Business of Government.
64 Sur les utilisations eugénistes de la génétique, voir D. KEVLES, 1985, *In the Name of Eugenics: Genetics and the Uses of Human Heredity*, Berkeley, University of California Press.

lors d'un débat parlementaire sur le budget du NIH, un membre du Congrès suggère que le financement du HGP soit suspendu jusqu'à ce qu'une solution soit trouvée pour mieux protéger l'anonymat des personnes testées génétiquement. Le rapport budgétaire qui s'ensuit préconise que les programmes ELSI développent des mesures de politiques publiques pour faire face aux potentielles utilisations néfastes de l'information génétique par les assurances et les employeurs. Le budget du HGP demeure cependant intact.

Un événement va mettre le feu aux poudres en 1991 : il s'agit de la controverse autour de la brevetabilité de la séquence de l'ADN humain, suscitée par les pratiques du NIH. En juin 1991, Craig Venter, chercheur du NIH, fait son apparition sur le devant de la scène politique lorsque le NIH décide de déposer des demandes de brevet pour plusieurs milliers de fragments d'ADN que Venter avait séquencés dans son laboratoire du *National Institute of Neurological Disorders and Stroke* (un institut du NIH). Venter et ses collègues partageaient l'opinion communément répandue chez plusieurs scientifiques que le HGP devrait uniquement se focaliser sur les gènes exprimés (c'est-à-dire qui codent des protéines), et non pas sur la totalité du génome. Ils avaient mis au point une technique pour identifier les repères de gènes exprimés, appelée EST (*Expressed Sequence Tag*), en utilisant les bibliothèques publiques d'ADN complémentaire existantes. Le NIH dépose des demandes de brevets sur les EST de Venter, couplés à la technique de l'ADN complémentaire.

Ce pari de breveter des fragments d'ADN, surtout en l'absence de toute connaissance sur leur fonction ou produit, soulève l'indignation des scientifiques dans le monde entier. Les chercheurs s'inquiètent de la possibilité de commercialiser ce qu'ils considèrent comme des données brutes, faisant traditionnellement l'objet d'un système d'échanges non payants entre scientifiques. Les brevets sur les EST semblent une menace pour un projet international comme le HGP, surtout que la majorité de ces fragments pourrait ne pas avoir d'utilité démontrée. Pour Watson, la technique EST et le brevetage de fragments d'ADN sont une pure folie (« *a sheer lunacy* »), et il reste fidèle à son engagement à décrypter l'intégralité du génome. La direction du NIH tient cependant fermement sa position, et déclare vouloir breveter les séquences d'ADN dans le meilleur intérêt du public. Un comité sénatorial (*Senate Judiciary Committee*) organise une audience sur les enjeux éthiques du brevetage des gènes le 22 septembre 1992. À cette occasion, la directrice du NIH, Bernadine Healy, annonce que le *Patent and Trademark*

Office a rejeté la première demande du NIH[65]. La controverse autour des EST et du brevetage des fragments d'ADN rend visible les tensions existant entre Watson et la direction du NIH, et entraîne en avril 1992 la démission de Watson du NCHGR.

2.2 – L'après-Watson (1992-1996)

C'est Francis Collins qui succède à Watson à la tête du NCHGR, en avril 1993. Médecin de formation, scientifique réputé dans le monde de la recherche génomique, Collins venait de diriger à l'Université du Michigan une équipe de recherche qui contribua à localiser les mutations génétiques liées à la mucoviscidose, la maladie d'Huntington, et la neurofibromatose de type 1. Très activement impliqué en génétique clinique, Collins va introduire une perspective davantage « médicale » au HGP. Le nouveau directeur poursuit la politique initiée par Watson en matière de programme ELSI, et entreprend une campagne en faveur d'une législation fédérale contre la discrimination génétique. Ardent défenseur du libre accès aux séquences génomiques, il s'emploie également à miner les tentatives de plus en plus nombreuses de la part de firmes privées pour breveter les gènes[66].

Si entre 1992 et 1994, le budget du HGP connaît une phase de stagnation[67], le programme prend ensuite de l'ampleur, grâce au soutien du Congrès et du Président Clinton (élu en novembre 1992), acquis au HGP. En 1993, un événement majeur contribue à assurer la pérennité du programme génome humain au NIH : le Congrès institue officiellement le NCHGR, ce qui le protège de toute dissolution par l'administration du Département de la Santé (DHHS)[68]. En 1997, la Secrétaire de la Santé, Donna Shalala, élève le NCHGR au statut d'institut du NIH (le NCHGR devient le NHGRI), ce qui donne davantage d'autonomie aux administrateurs du programme vis-à-vis du Conseil (*advisory council*) : ils peuvent désormais par exemple accorder des subventions d'un montant inférieur à 50 000$ sans nécessiter l'approbation du Conseil.

Afin de concilier son activité de recherche clinique et ses responsabilités à la direction du HGP, Collins parvient à instaurer un programme de recherche intra-muros sur le campus de Bethesda du NIH (dans le Maryland), et à y faire installer une grande partie

65 En 1994, après un changement à la direction du NIH, le nouveau directeur (Harold Varmus) décidera de ne pas faire appel de la décision du PTO de rejeter les demandes de brevet sur les EST de Venter.
66 Collins était cependant lui-même détenteur d'un brevet sur le gène CFRT, associé à la mucoviscidose…
67 Cf. Fig. 1.3 et 1.4 en fin de chapitre.
68 *Public Law* 103-43, signé du Président Clinton.

de son équipe de recherche du Michigan[69]. La *Division of Intramural Research*, qui gère les laboratoires du NIH à Bethesda, se concentre sur la recherche en pathologies génétiques, le développement technologique, le transfert de technologies et la formation. Les chercheurs se consacrent à des essais de thérapie génique, et à de la recherche en collaboration avec d'autres institutions. Le Howard University, qui mène une étude sur les facteurs génétiques du cancer de la prostate chez les Américains de descendance africaine, collabore par exemple avec les chercheurs intra-muros du NHGRI sur la détermination des facteurs génétiques du diabète chez la même population[70].

En 1993, soit deux ans avant la fin du premier quinquennat du HGP, le NIH et le DOE révisent leur plan. Ce deuxième plan quinquennal[71] ne présente pas de changement radical par rapport au premier : le développement des capacités de séquençage et l'amélioration des rendements (séquençage haut débit) sont par exemple toujours au centre des préoccupations. Les objectifs du programme sont davantage précisés et détaillés. Le nouveau plan comporte cependant une mention importante et inédite : l'identification des gènes devient un but explicite du programme, ce qui témoigne de l'importance prise par les découvertes des mutations génétiques liées aux maladies, et renvoie à l'impulsion clinique souhaitée par Collins.

Vers octobre 1993, le NIH et le DOE financent environ 14 centres génomiques à travers le pays, les plus importants se trouvant aux *national labs* du DOE[72] (LANL, LBNL, LLNL), au Children's Hospital de Philadelphie, au Salk Institute, aux universités de Stanford, Berkeley, Iowa, et Texas. Le NCHGR subventionne le Whitehead Institute du MIT (dirigé par Eric Lander) à hauteur de 8,3 M$ pour la cartographie physique des génomes murin et humain. Les programmes du HGP se tournent également vers l'industrie privée pour contribuer au développement de la technologie de séquençage. En 1993 par exemple, le Livermore National Laboratory signe à cet effet un CRADA avec Applied

69 Voir la fiure 1.4. On se souviendra qu'avant 1994, le NIH ne finance que de la recherche extra-muros dans le cadre du HGP. Le NCHGR (puis le NHGRI) maintient ensuite le budget extra-muros à environ 85% du budget total de recherche, consacrant environ 15% à de la recherche intra-muros (ce ratio est analogue à celui des autres instituts du NIH).

70 Il convient de noter que le développement d'un programme de recherche intra-muros au NCHGR/NHGRI n'est pas accueilli favorablement par tous, surtout au sein du NIH. On lui reproche notamment de se superposer aux efforts de recherche menés par d'autres instituts du NIH, et de constituer un frein à l'intégration de la technologie génome dans ces autres instituts.

71 F. COLLINS, D. GALLAS, 1993, « A new five-year plan for the U.S. Human Genome Project », *Science*, 262, pp. 43-46.

72 En 1996, la gestion de la recherche génomique accomplie par les *national labs* est coordonée au Joint Genome Institute, en Californie.

Biosystems. Vers 1995, on compte quelques compagnies privées parmi les centres de recherche financées par le HGP, comme la société californienne Affymetrix (qui joue un rôle majeur dans le développement de la technologie des puces à ADN[73]), et la *Division of Genome Therapeutics* de la firme Collaborative Research. En 1997, l'OBER soutenait 28 institutions académiques, 10 institutions du secteur privé, 11 firmes, et 7 institutions étrangères[74].

À partir du milieu des années 1990, les retards du programme en matière de cartographie commencent à être comblés, et des avancées significatives sont obtenues. Une première carte physique complète de 33 000 segments ordonnés d'ADN, obtenue à partir de clones de YAC, est établie par les scientifiques français du CEPH en 1993. En septembre 1994, un groupe international publie une carte génétique d'une résolution d'environ 0,7 centimorgans, dépassant de ce fait l'objectif de produire avant 1995 une carte d'une résolution de 2 à 5 centimorgans[75]. Cette réalisation fut rendue possible par la mise au point vers 1991 d'un nouveau type de marqueur génétique, utilisant les microsatellites (découverts en 1989). La réalisation de cette carte des liaisons génétiques marque une étape décisive dans le travail de cartographie du génome humain. En 1995, les chercheurs de l'Institut Whitehead et du Généthon français produisent une carte physique d'une résolution supérieure, en utilisant les méga-YAC produits par le Généthon. Cette carte couvre environ 75% du génome humain. La même année des cartes YAC des chromosomes 3, 11, 12, 22, et des cartes de contig (YAC et cosmides) du chromosome 16 sont obtenues[76].

En matière de séquençage, une équipe de recherche, composée de chercheurs du TIGR (dont il est question plus loin) et de l'Université Johns Hopkins, termine en 1995 le séquençage complet du premier organisme vivant, la bactérie *Haemophilus influenzae*[77]. Le séquençage complet des génomes de trois des organismes modèles choisis par le HGP est également effectué : la séquence de *Saccharomyces cerevisiae* (la levure de bière) est obtenue en 1996 par un consortium international de chercheurs financés par le HGP, qui la publient dans la revue *Nature* en mai 1997 ; la séquence de la bactérie *Escherichia coli* est

73 Ce point est développé dans la deuxième section du chapitre 6.
74 Department of Energy, 1997, *Human Genome Program Report, Part 1, Overview and Progress*, DOE/ER-0713, p. 59.
75 La figure 1.8 récapitule en fin de chapitre les objectifs du HGP, et leurs dates d'achèvement.
76 Quelques détails techniques concernant la cartographie génomique sont donnés dans le chapitre 2. On pourra s'y reporter pour des éclaircissements sur les termes comme « cartes de contig », etc.
77 Seuls quelques virus avaient été auparavant intégralement séquencés. Voir en figure 1.3 (fin du chapitre) la chronologie des avancées.

publiée en septembre 1997 dans *Science* ; et en 1998, un consortium de chercheurs britanniques et américains publie la séquence du nématode *Caenorhabditis elegans*.

En plus des découvertes sur les désordres génétiques associées aux maladies rares, monogéniques, les chercheurs font également des découvertes sur les mutations associées à des maladies plus communes, comme des formes héréditaires de cancer, ou la maladie d'Alzheimer. Ils utilisent pour cela la stratégie du clonage positionnel, qui consiste à comparer les gènes d'un fragment isolé sur un chromosome, à sélectionner et à tester des gènes « suspects », en se basant sur les protéines pour lesquelles ces derniers codent. Parmi les projets financés par le HGP, des équipes de recherche découvrent ainsi un gène (MSH2) associé à une forme héréditaire du cancer du côlon. En 1994, un gène de prédisposition au cancer du sein (BRCA1) est identifié, et en 1995, les chercheurs identifient un second gène lié au cancer du sein (BRCA2), également lié à un risque accru de cancer ovarien[78]. En 1995, les chercheurs découvrent des mutations sur deux gènes, l'un sur le chromosome 14, l'autre sur le chromosome 1, liées à la maladie d'Alzheimer.

Si le rythme des réalisations du HGP s'accélère durant cette période, et que le programme se pérennise, les chercheurs financés par des fonds publics continuent à exprimer leurs craintes sur l'intervention grandissante des firmes privées dans la recherche génomique amont. Craig Venter et une grande partie de son équipe quittent en effet le NIH peu après le départ de Watson, pour fonder leur propre institut de recherche à but non lucratif, *The Institute for Genomic Research* (TIGR[79]). Ils ont à leur disposition une batterie de séquenceurs dernier cri et 85 M$ engagés en capital risque, afin de séquencer les gènes humains et d'autres organismes modèles en utilisant l'approche EST. TIGR fait équipe avec William Haseltine, biologiste à Harvard et entrepreneur en biotechnologies, qui fonde l'entreprise Human Genome Sciences (HGS) afin de commercialiser les résultats issus de leur collaboration. TIGR se concentre sur l'activité de séquençage, et HGS exploite les données brutes, dépose des demandes de brevets sur les parties utiles, et commercialise l'accès à une base de données d'EST. L'équipe du TIGR, en collaboration avec des chercheurs de l'Université Johns Hopkins, réussit à publier en 1995 la séquence

78 La découverte de BRCA1 et BRCA2 fit les premières pages des journaux, qui se focalisèrent surtout sur les controverses liées aux demandes de brevets déposées par la société Myriad Genetics. Plusieurs études ont utilisé cette affaire comme un cas emblématique des pratiques et des problèmes d'appropriation sur le génome humain. Voir notamment M. CASSIER, J.-P. GAUDILLIÈRE, 2000, « Recherche, médecine et marché : la génétique du cancer du sein », *Sciences sociales et santé*, 18 (4), p. 29-51.

79 Comme en français, l'acronyme TIGR (*tiger*) joue sur la référence au « tigre », bien décidé à concurrencer le HGP dans la course au séquençage…

complète du premier microorganisme (la bactérie *Haemophilus influenzae*). Ce succès, qui représente un premier coup porté au projet public, permet à Venter de tester ses méthodes, avant de s'attaquer au séquençage d'*Homo sapiens sapiens*[80]. Le partenariat TIGR/HGS acquiert beaucoup de crédit dans le monde des affaires, contribuant de manière significative à l'essor des biotechnologies dans les milieux financiers, ce qui se traduit notamment par une hausse de la valeur des firmes de biotechnologies américaines. Vers cette période, d'autres entités privées, comme la firme Incyte, font progressivement leur entrée dans le domaine du séquençage. La communauté scientifique dans sa majorité dénonce cependant ces manœuvres pour « fermer le génome », et le soumettre aux lois du profit.

2.3 – La course au génome (1996-2003)

Face à la menace représentée par la concurrence des initiatives privées de séquençage – c'est-à-dire la perspective d'une commercialisation de l'accès aux données génomiques brutes – les leaders des projets HGP de par le monde tentent de se concerter afin de promouvoir et d'organiser le partage gratuit des données de séquences génomiques. En 1993, un groupe de chercheurs représentant le NIH, le DOE, le Généthon, et la recherche génomique publique dans son ensemble, forment le consortium IMAGE (*Integrated Molecular Analysis of Gene Expression*) afin de mettre au point des bibliothèques d'ADN complémentaire, d'ADN cloné et des banques de données, qui soient accessibles et disponibles publiquement. Les partenaires du consortium IMAGE téléchargent leurs données dans le Genome Data Base hébergé par le Library of Medicine du NIH.

En 1996, le Wellcome Trust organise aux Bermudes une réunion internationale pour élaborer un accord sur la publication des données brutes de séquençage. Les institutions publiques de séquençage les plus importantes (dont le NIH et le DOE) signent en 1996 l'Accord des Bermudes, qui requiert des partenaires du HGP de rendre publiques et accessibles via Internet (dans la base GenBank), dans les 24 heures, les données de séquençage[81]. Cet accord a pour objectif de permettre la diffusion rapide dans le domaine

80 Ce point est abordé dans la deuxième section du chapitre 2.

81 L'Accord des Bermudes vient remplacer les règles de bonne conduite sur le partage des données et des ressources établies en 1992 après de longs débats par le NIH et le DOE. Ces règles « encourageaient » la

public des outils mis au point dans le cadre du HGP, afin d'en accélérer les progrès, et vise également à éviter que certains centres de séquençage publics puissent acquérir une position privilégiée dans l'espace scientifique grâce à l'exploitation et le contrôle des données de séquences génomiques. Mais l'Accord des Bermudes sert surtout à décourager le brevetage des séquences d'ADN, et à clamer haut et fort que le génome est un bien public[82].

C'est à un concurrent de taille que le HGP se heurte lorsque, en 1998, Craig Venter fonde la firme privée Celera Genomics, qui se donne pour objectif de séquencer le génome humain trois ans avant la date butoir annoncée par le HGP, et ce à un moindre coût. Les relations de TIGR avec le HGS de Haseltine s'étaient entre-temps dégradées, et c'est la grande entreprise pharmaceutique Perkin-Elmer qui soutient financièrement Celera. Même si Venter et les leaders du HGP minimisent la compétition existant entre leurs programmes de séquençage, la presse se passionne pour ce qu'elle représente comme une course féroce au génome, se jouant entre recherche publique et recherche privée. Ce thème servira de leitmotiv à toute couverture médiatique du séquençage du génome humain à partir de cette date. Ce que révèle en tout cas cette « course au génome », c'est que les concepteurs et organisateurs du HGP n'avaient pas anticipé l'intérêt des firmes de biotechnologies pour le séquençage génomique. Au début du projet, le processus de séquençage et les séquences brutes ne semblaient présenter aucun intérêt commercial intrinsèque : on pensait que le potentiel de profit se trouvait uniquement dans le brevetage et l'utilisation des *résultats* du séquençage (développement de tests de dépistage génétique, thérapies géniques, mise au point de médicaments basés sur la génomique, etc.)

---

diffusion rapide des données dans le domaine public, les chercheurs disposant d'un délai de rétention des données de 6 mois. Les nouvelles règles de 1996 sont beaucoup plus contraignantes, et prescriptives, les responsables américains du HGP menaçant par exemple de ne pas renouveler les subventions des équipes de recherche qui ne respectent pas l'accord. Voir à ce sujet E. MARSHALL, 2001, "Bermuda Rules: Community Spirit, With Teeth", *Science*, 291, p. 1192. Il convient de noter que l'accord des Bermudes aura un impact considérable sur les pratiques de partage des données au sein des sciences de la vie, et ce bien au-delà du HGP (il a ainsi exercé une influence déterminante sur les modes de publication des données en protéomique, par exemple.)

82 Il est intéressant de remarquer que ces règles de publication s'intègrent parfaitement dans la stratégie des grandes entreprises pharmaceutiques, qui lui sont très favorables, car elles sont synonymes de moins de licences à acheter auprès de détenteurs de brevets. Les géants pharmaceutiques tentaient en effet eux aussi de contrer les prétentions des nouvelles entreprises de biotechnologies : Merck, par exemple, investit dès 1994 plusieurs dizaines de millions de dollars afin de créer une base de données non payante des EST (Merck Gene Index) afin de contrer les bases de données privées et payantes comme celle de HGS ou de la firme Incyte. Dans le même esprit, un consortium de dix compagnies pharmaceutiques s'allient en 1999 au Wellcome Trust afin de créer une base de données, en libre accès, des variations génétiques humaines, connues sous le nom de SNP (*single-nucleotide polymorphisms*).

Lorsque Craig Venter annonce son intention de fonder Celera, les chercheurs du HGP n'ont séquencé qu'environ 1% du génome humain. L'annonce provoque des réactions au sein des organismes du HGP, qui décident d'accélérer leurs activités de séquençage, et se donnent comme date cible d'achèvement l'année 2003, soit 2 ans plus tôt qu'initialement prévu. Cette accélération dans le rythme et le rendement des projets de séquençage du HGP, si elle correspond bien à un contexte de concurrence avec le secteur privé, est surtout permise par les développements technologiques importants qui surviennent à cette époque, notamment grâce à la mise au point en 1995, et le perfectionnement ultérieur, du séquenceur à capillaire, qui multiplie par 10 la vitesse de séquençage entre 1995 et 1997, et à nouveau par un facteur de 10 entre 1997 et 1999. Un nouveau plan quinquennal, publié en 1998 par le NIH et le DOE, reflète ces changements[83].

Le plan de 1998 dote également le programme de nouveaux objectifs : l'étude des variations dans la séquence génomique (les polymorphismes), le développement d'outils technologiques pour la génomique fonctionnelle (c'est-à-dire l'étude de l'expression des gènes et du rôle des régions non-codantes du génome), et l'identification d'organismes modèles additionnels à séquencer. Le HGP publie en 1998 une carte génétique (GeneMap'98), sorte de bilan du travail accompli en cartographie, et qui contient 30 000 marqueurs. Peu de temps après, le NHGRI consacre 200 M$ à l'élaboration d'une carte des haplotypes (essentiellement un catalogue de variations génétiques). En 1999, une équipe internationale de chercheurs du HGP (japonais, britanniques et américains) publient la première séquence complète d'un chromosome entier (le 22). Les séquences des chromosomes 5, 16, 19 et 21 ne tarderont pas à suivre. Fin 1999, le HGP célèbre le séquençage du premier milliard de paires de bases, soit un tiers de l'intégralité du génome humain.

Le 14 mars 2000, le Président Bill Clinton et le Premier Ministre britannique Tony Blair font une déclaration commune en faveur de la politique de publication des données du HGP, exprimant leur souhait que les résultats du séquençage soient en accès libre, et que les brevets soient limités à l'exploitation industrielle et commerciale de ces résultats :

> *Nous saluons la décision des scientifiques travaillant sur le Projet Génome Humain de mettre rapidement les informations brutes sur la séquence d'ADN humain et ses variants*

83 F. COLLINS *et al.*, 1998, "New goals for the U.S. Human Genome Project: 1998-2003", *Science*, 282, pp. 682-689.

> *dans le domaine public, et nous encourageons vivement les autres scientifiques à travers le monde à adopter une telle politique.* [84]

Cette déclaration a d'importantes répercussions, car elle est interprétée par l'ensemble des acteurs comme l'affirmation d'un principe fondamental de la recherche : les données produites par la recherche – en particulier la recherche financée par des fonds publics – doivent être ouvertement disponibles et accessibles à l'ensemble de la communauté scientifique (et du public). L'effet de ce discours sur les actions technologiques se traduit par une chute de la valeur des firmes de biotechnologies américaines d'environ 50 milliards de dollars en l'espace de deux semaines[85]. Cet événement accentue la tension existant entre les scientifiques défenseurs de l'accès public aux données, et ceux qui souhaitent protéger le potentiel commercial de leur recherche[86]. Cette tension est emblématisée par les relations houleuses entre la firme Celera et les chercheurs académiques : en mars 2000, Celera Genomics en collaboration avec deux consortiums de recherche académique du HGP (aux États-Unis et en Europe), publient la séquence du génome de la drosophile (*Drosophila melanogaster*). Cette publication permet à Venter de valider sa méthode de séquençage (*whole genome shotgun*[87]), qui était restée jusqu'alors controversée dans le milieu académique. Très vite cependant, des désaccords sur les règles de publication des données mettent fin aux projets de collaboration entre le HGP et Celera, dans un climat d'hostilité. Le 26 juin 2000, lors d'une cérémonie officielle à la Maison Blanche, les responsables du HGP et la firme Celera annoncent conjointement l'approche de la quasi-complétion du séquençage intégral du génome humain, et promettent la publication simultanée d'une ébauche (*working draft*) de la séquence complète, semblant ainsi avoir mis fin à leur désaccord. Cependant, le projet de publication conjointe du *working draft* (dans la revue *Science*) n'ira pas plus loin : en 2001, Celera publie sa version de l'ébauche dans *Science*, alors que l'équipe internationale du HGP publie la sienne dans la revue *Nature*.

L'achèvement du projet de séquençage du génome humain est annoncée en avril 2003, coïncidant ainsi avec le 50^{e} anniversaire de la découverte de la structure de l'ADN par Watson et Crick. Avec la fin du HGP, le programme génome du DOE se déplace vers

84 Traduction de l'auteur.
85 K. DAVIES, 2001, *Cracking the Genome: Inside the Race to Unlock Human DNA*, New York, The Free Press.
86 Nous en resterons pour l'instant à cette version schématique et simplificatrice de l'histoire, des précisions étant apportées au fil des chapitres.
87 J'analyse dans le chapitre 2 les stratégies de séquençage des différents acteurs et leurs conséquences.

des applications plus larges que la santé humaine, comme l'étude des génomes bactériens, les applications énergétiques, l'analyse protéomique (c'est le programme *Genomes to Life*, rebaptisé récemment *Genomics:GTL*). Les programmes génome du NIH se focalisent quant à eux principalement sur les applications médicales issues de cette vaste entreprise.

Notes et documents du Chapitre 1

Fig. 1.2 – Liste des principaux sigles, abréviations et acronymes utilisés dans ce chapitre :

ANL	Argonne National Laboratory (laboratoire du Department of Energy)
BAC	Bacterial artificial chromosome (chromosome bactérien artificiel)
CEPH	Centre d'Études du Polymorphisme Humain (France)
CRADA	Cooperative Research And Development Agreement
DOE	Department of Energy
DHHS	Department of Health and Human Services
ELSI	Ethical, legal and social issues (problèmes éthiques, légaux et sociaux)
EST	Expressed sequence tag
GDB	Genome Data Base (base de données génomiques)
GRAIL	Gene Recognition and Analysis Internet Link (logiciel de localisation de gènes accessible par Internet)
HERAC	Health and Environmental Research Advisory Committee (organe consultatif de l'OHER)
HGI	Human Genome Initiative
HGP	Human Genome Program, Human Genome Project
HGS	Human Genome Sciences
HUGO	Human Genome Organization
IMAGE	Integrated Molecular Analysis of Gene Expression (consortium international)
JGI	Joint Genome Institute (DOE)
LANL	Los Alamos National Laboratory (DOE)
LBNL	Lawrence Berkeley National Laboratory (DOE)
LLNL	Lawrence Livermore National Laboratory (DOE)
MGP	Microbial Genome Project
MIT	Massachussetts Institute of Technology
MOU	Memorandum of Understanding (protocole d'accord)
MRC	Medical Research Council (Grande Bretagne)
NCBI	National Center for Biotechnology Information
NCHGR	National Center for Human Genome Research (centre du NIH)
NHGRI	National Human Genome Research Institute (NIH)
NIH	National Institutes of Health (Instituts nationaux de santé)
NRC	National Research Council
NSF	National Science Foundation
OBER	Office of Biological and Environmental Research (DOE)
OHER	Office of Health and Environmental Research (DOE)
ORNL	Oak Ridge National Laboratory (DOE)
OTA	Office of Technology Assessment (office parlementaire d'évaluation des technologies)
PCR	Polymerase Chain Reaction (réaction en chaîne par polymérase, technique d'amplification de l'ADN)
PTO	Patent and Trademark Office
STS	Sequence-tagged site
TIGR	The Institute for Genomic Research
UCSC	University of California Santa Cruz
YAC	Yeast artificial chromosome (chromosome artificiel de levure)

Fig. 1.3 – Historique des principales avancées en génomique (1953-2003) :

Année	Technologies « habilitantes »	Réalisations scientifiques	Organisation	Controverses et litiges
1953		Watson et Crick découvrent la structure en double hélice de l'ADN		
1965	Création de l'*Atlas of Protein Sequences*, première compilation de protéines (États-Unis)			
1972		Création de la première molécule d'ADN recombinant (clonage de fragments de plasmide bactérien dans le génome d'un virus)		
1973	Obtention d'une méthode fiable de transfection des cellules eucaryotes par un vecteur (introduction d'un ADN étranger dans les cellules grâce à un virus)	Date approximative des premières opérations de génie génétique en laboratoire		
1975	Mise au point de la technique du *« Southern blot »* pour repérer une séquence particulière dans un génome entier		Conférence internationale d'Asilomar sur le risque génétique	
1977	Maxam et Gilbert (Harvard) et Sanger (MRC, Royaume-Uni) mettent au point indépendamment deux techniques de séquençage et de clonage de l'ADN, mais elles restent encore très théoriques faute des ressources informatiques énormes qu'elles nécessitent			
1980	Trois chercheurs américains proposent une méthode pour cartographier le génome humain grâce à des marqueurs moléculaires Découverte de la technique d'hybridation fluorescente (FISH), permettant la construction de banques génomiques Création à Heidelberg de la banque européenne EMBL, banque généraliste de séquences nucléiques, financée par l'European Molecular Biology Organization			
1981	Mise au point d'un algorithme d'alignement local de séquences	Naissance de la première souris transgénique		
1982	Un chercheur japonais propose l'idée de séquençage automatisé, et reçoit le soutien d'Hitachi pour construire des robots	Localisation du gène responsable de la myopathie de Duchenne		

Année	Technologies « habilitantes »	Réalisations scientifiques	Organisation	Controverses et litiges
	Création de la banque américaine GenBank (généraliste, séquences nucléiques)			
1983		LANL et LLNL (DOE) démarrent la production de librairies de clones d'ADN (cosmides)		
1984	Développement de l'électrophorèse en champ pulsé (Columbia) Création de la banque américaine NBRF (National Biomedical Research Foundation), banque généraliste de séquences protéiques	Séquençage du premier génome, celui du virus Epstein-Barr (Royaume-Uni)	Le DOE organise une conférence à Alta (Utah) sur l'importance des technologies d'ADN recombinant.	
1985	Découverte de la réaction en chaîne de la polymérase (PCR), technique permettant de répliquer de vastes quantités d'ADN Mise au point, développement et maintenance d'ACNUC, un des premiers logiciels d'interrogation de banques de séquences nucléqiues (Lyon) Logiciel Fasta, permettant la recherche rapide d'alignements locaux dans une banque		Conférence sur le séquençage du génome humain (Californie). Conférence du DOE sur la faisabilité de l'Initiative Génome Humain (Nouveau Mexique).	
1986	Développement de la première machine automatisée de séquençage de l'ADN (Caltech) Création de la banque DDBJ, banque japonaise généraliste de séquences nucléiques, créée par le National Institute of Genetics Création de la banque suisse SwissProt (généralistes, séquences protéiques)	Recherches pilotes sur les génomes au DOE (budget de 5,3 M$ emprunté à d'autres projets) Premiers ateliers de cartographie génétique Thomas Roderick introduit le terme de « *genomics* » pour baptiser une nouvelle revue consacrée à l'étude des génomes	Le DOE annonce le HGI Le Medical Research Council (MRC) britannique demande à l'Union Européenne d'entreprendre un programme concerté pour cartographier et séquencer le génome humain Les mérites d'un projet génome humain sont vivement débattus à un congrès de biologie moléculaire (Cold Spring Harbor, New York)	
1987	Mise au point des YAC (chromosomes artificiels de levure), vecteurs permettant de cloner des fragments d'ADN 20 fois plus grands qu'auparavant Mise au point d'une	Publication controversée de la « première » carte des liaisons génétiques humaines par la firme Collaborative Research (États-Unis), grâce aux données familiales du CEPH	Un comité recommande au DOE de dépenser un milliard de dollars sur sept ans pour le séquençage du génome. Le DOE prévoie d'être le leader de l'effort américain en matière de	Gilbert démissionne du National Research Council (NRC) américain, et annonce son intention de monter Genome Corp., dans le but de séquencer et commercialiser les

Année	Technologies « habilitantes »	Réalisations scientifiques	Organisation	Controverses et litiges
	technique de clonage rapide de larges molécules d'ADN (DuPont) Applied Biosystems commercialise le premier séquenceur automatisé Apparition de la technologie des puces à ADN		génomique. Le NIH commence à financer des projets génomiques.	données génomiques. Controverses autour de la carte génétique de Collaborative Research (attribution, ordre de priorité des auteurs)
1988			L'OTA et le NRC recommandent un programme génome conjoint. Le NIH décide de jouer un rôle majeur dans le HGP, et signe un protocole d'accord. Le NIH met en place l'Office of Human Genome Research (OHGR), agence dirigée par Watson Première conférence annuelle du génome (Cold Spring Harbor) Le principe de double publication des séquences s'impose : les chercheurs doivent déposer leur séquence aux banques et disposer d'un numéro d'accès à cette séquence avant de soumettre l'article associé aux revues scientifiques.	
1989	Découverte des marqueurs microsatellites 4 chercheurs américains proposent une nouvelle stratégie de cartographie, utilisant les STS (*sequence-tagged sites*), permettent de corréler divers types de clones d'ADN			
1990	Trois groupes de chercheurs développent l'électrophorèse capillaire Publication de l'algorithme BLAST, permettant la recherche rapide d'alignements locaux dans une banque (États-Unis) Mise au point du clonage positionnel (États-Unis)	Le NIH débute des essais de séquençage à grande échelle sur 4 organismes modèles (*Mycoplasma capricolum*, *Escherichia coli*, *Caenorhabditis elegans*, *Saccharomyces cerevisiae*) Craig Venter (du NIH) entreprend parallèlement au HGP une autre approche du séquençage, ne décryptant que les parties codantes du	Le NIH et le DOE publient un plan quinquennal pour le HGP. Début officiel du HGP, projet international de 15 ans, coordonné par le DOE et le NIH, ayant pour missions : d'identifier les quelques 30 000 gènes de l'ADN humain ; de déterminer les séquences des trois milliards des bases	

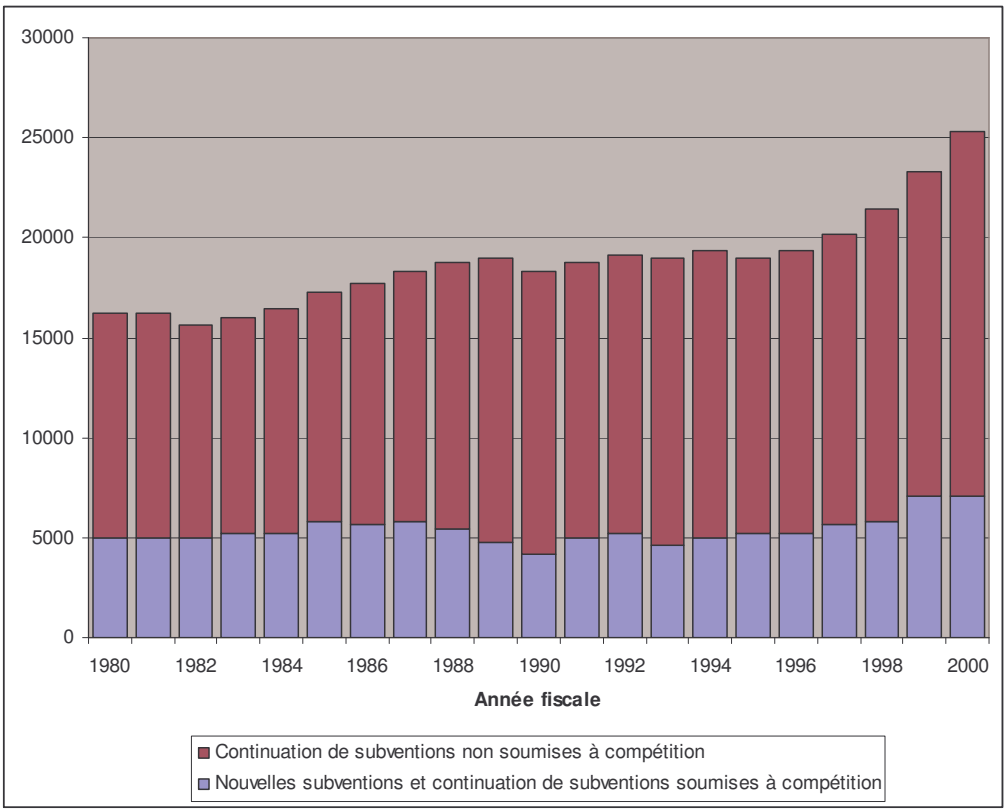
Année	Technologies « habilitantes »	Réalisations scientifiques	Organisation	Controverses et litiges
		génome (approche par EST, plus rapide et économique, qui consiste à séquencer systématiquement de grandes séries de clones d'ADNc pris au hasard et lus partiellement, ce qui permet de créer des « étiquettes » pour localiser ultérieurement les gènes)	chimiques qui forment le génome humain ; de stocker ces informations dans des bases de données ; de développer les techniques de séquençage ; d'analyser les génomes de nombreux autres organismes afin de comprendre les fonctions des gènes ; et de s'occuper des questions éthiques, légales et sociales (*ELSI*) liées au projet	
1991	Nouveaux marqueurs génétiques La société californienne Affymetrix construit la première « puce à ADN » Création du Genome Data Bank, répertoire de cartographie de séquences génomiques humaines Mise au point de GRAIL, programme de localisation de gènes (États-Unis)		Démarrage du programme international de séquençage du génome humain	Venter révèle au cours d'une audience du Congrès que le NIH remplit des demandes de brevets sur des milliers d'EST
1992	Algorithmes de prédiction génétique Mise au point des BAC (chromosomes artificiels bactériens) pour le clonage	Une équipe américaine (du Whitehead Institute) publie la première carte physique complète du chromosome Y Le CEPH et le Généthon publient la première carte physique du chromosome 21 humain (Daniel Cohen) L'équipe de Whitehead publie une carte génétique de la souris L'équipe française du CEPH (Weissenbach) publie une 2e carte génétique du génome humain Publication d'une 3e carte génétique du génome humain (NIH/CEPH)	Le Wellcome Trust britannique rejoint le HGP (avec 95 M$) Après de longs débats, le NIH et le DOE publient des règles de bonne conduite sur le partage des données et des ressources, encourageant la diffusion rapide des données dans le domaine public (les chercheurs disposent d'un délai de rétention de 6 mois) Environ 250 laboratoires internationaux font partie du HGP	Premier scandale lié aux demandes de brevets du NIH sur les séquences partielles : Watson démissionne comme directeur du HGP. Venter quitte le NIH, et fonde un institut privé pour la recherche génomique (TIGR). La compagnie Human Genome Sciences en commercialise les résultats.
1993	Approche tronquée du génome complet Le Généthon fournit des mega-YACs au HGP La base GenBank est officiellement transférée de Los Alamos au NCBI (National Center for		Nouveau plan quinquennal pour le HGP (objectif : achever le séquençage du génome humain avant 2005) Le Wellcome Trust et le MRC fondent le Sanger Centre (Royaume-Uni),	

Année	Technologies « habilitantes »	Réalisations scientifiques	Organisation	Controverses et litiges
	Biotechnology Information), mettant fin au désaccord entre le NIH et le DOE sur son contrôle Création de la base dbEST, banque de données internationale de séquences EST, accessible sur le site du NCBI Création de SRS, logiciel d'interrogation multi-banques accessible sur Internet		le plus productif des instituts publics de séquençage (réalise plus de 50% de la « production » mondiale) Création du Consortium IMAGE	
1994	Découverte de la technique du peignage moléculaire, utilisée pour la cartographie physique Commercialisation des technologies de séquençage par hybridation mises au point à l'ANL (DOE)	Le Généthon publie une carte complète des liaisons génétiques du génome humain (4e carte génétique) LLNL et LBNL (DOE) terminent la deuxième génération de librairies de clones d'ADN, représentant chaque chromosome humain	Le DOE lance le MGP (projet de séquençage bactérien), spin-off du HGP	
1995	Mise au point du séquenceur à capillaire, qui permet une accélération considérable de la vitesse de séquençage (x10 entre 1995 et fin 1997, et à nouveau x10 entre fin 1997 et fin 1999)	Publication de la première séquence d'un microorganisme (la bactérie *Haemophilus influenzae*), par des chercheurs du TIGR et de l'Université John Hopkins Invention du terme « protéome » Publication du premier article scientifique utilisant une technologie de puce à ADN (microarray sur lame de verre) Publication d'une carte physique du génome humain (Whitehead/Généthon)		
1996	Affymetrix commercialise des puces à ADN	Séquençage du génome de la levure de bière (*Saccharomyces cerevisiae)* complété	Les partenaires du HGP acceptent de rendre immédiatement accessibles (dans les 24 heures) via Internet les séquences brutes dans les bases de données publiques (Accord des Bermudes) Le NIH finance 6 projets de séquençage à grande échelle du génome humain Le HGP démarre 6	

Année	Technologies « habilitantes »	Réalisations scientifiques	Organisation	Controverses et litiges
			projets pilote de séquençage des séquences terminales de BAC	
1997	Molecular Dynamics commercialise MegaBACE, un séquenceur à capillaire	Séquençage du génome de la bactérie *Escherichia coli* Cartes physiques à haute résolution des chromosomes X et 7 Clonage de la brebis Dolly Découverte du prion	Le NCHGR devient le NHGRI Le DOE crée le JGI Déclaration de l'UNESCO sur le génome humain, défini comme patrimoine génétique de l'humanité	
1998	Publication de *phrap* et *phred*, deux programmes d'assemblage et d'interprétation automatisés des séquences génétiques Applied Biosystems (Perkins-Elmer) commercialise le séquenceur à capillaire ABI Prism 3700 L'Hôpital des Enfants Malades de Toronto (Canada) héberge le GDB et en assure la maintenance	Le NIH annonce un projet de recherche de SNP (*Single Nucleotide Polymorphisms*, mutations ponctuelles isolées) Le HGP publie la carte GeneMap'98, qui contient 30 000 marqueurs Séquençage du génome du nématode *Caenorhabditis elegans*	Formation d'un consortium international pour le séquençage du génome du riz (Japon, États-Unis, Union Européenne, Chine et Corée du Sud) La compagnie Incyte Pharmaceuticals se lance dans le séquençage du génome humain Craig Venter fonde la compagnie privée Celera Genomics, en compétition avec le HGP, et dépose une centaine de demandes de brevets. Son but est le séquençage du génome humain en trois ans avec un budget de 300 M$ Le Wellcome Trust double son soutien au HGP (330 M$), se chargeant d'un tiers du séquençage Nouveau plan quinquennal pour le HGP : le NIH et le DOE visent l'obtention d'un « brouillon » (*working draft*) du génome humain pour 2001, et avancent la date de complétion de la version finale à 2003	
1999		Le HGP établit la première séquence complète d'un chromosome humain (chromosome 22) Le HGP célèbre le séquençage du premier milliard de paires de bases	Création du Consortium SNP (regroupant 13 industriels du secteur pharmaceutique associés à 4 centres académiques et au Wellcome Trust)	

Année	Technologies « habilitantes »	Réalisations scientifiques	Organisation	Controverses et litiges
			Le NIH lance un projet de séquençage du génome de la souris (130 M$ sur trois ans)	
2000	Séquençage comparatif de l'ADN	Un consortium international publie la séquence complète du chromosome 21 humain Celera, en collaboration avec des chercheurs académiques internationaux, publient la séquence du génome de la drosophile (*Drosophila melanogaster*), ce qui constitue une validation de la méthode controversée de séquençage utilisée par Venter (*whole genome shotgun*) Séquençage du premier génome de plante, *Arabidopsis thaliana*		Des désaccords sur les règles de publication des données mettent fin aux projets de collaboration entre le HGP et Celera, dans un climat d'hostilité Le président américain Bill Clinton et le premier ministre britannique Tony Blair font passer la dispute dans le domaine public en demandant aux scientifiques du monde entier de rendre leurs données accessibles à tous Lors d'une cérémonie à la Maison Blanche, le HGP et Celera annoncent conjointement des brouillons de la carte complète du génome humain, déclarent avoir mis fin à leur querelle, et promettent une publication simultanée Le projet de publication conjointe du *working draft* du génome humain par Celera et le HGP dans la revue *Science* tombe à l'eau : HGP envoie son article à la revue *Nature*
2001		Publication des séquençages du génome humain par Celera et le HGP dans *Science* et *Nature*, respectivement Décryptage complet du chromosome 20 du génome humain	Création de l'Organisation du Protéome Humain (HUPO), ayant pour but de développer le Projet du Protéome Humain (HPP), afin de favoriser l'émergence de la protéomique dans le domaine biomédical (diagnostic, pronostic, thérapie…)	
2002		Annonce du décryptage presque complet du génome de la souris		
2003		Décryptage complet des chromosomes humains 14, Y, 7 et 6	Fin officielle du HGP (avril)	
2004		Décryptage complet des chromosomes humains 19 et 13		

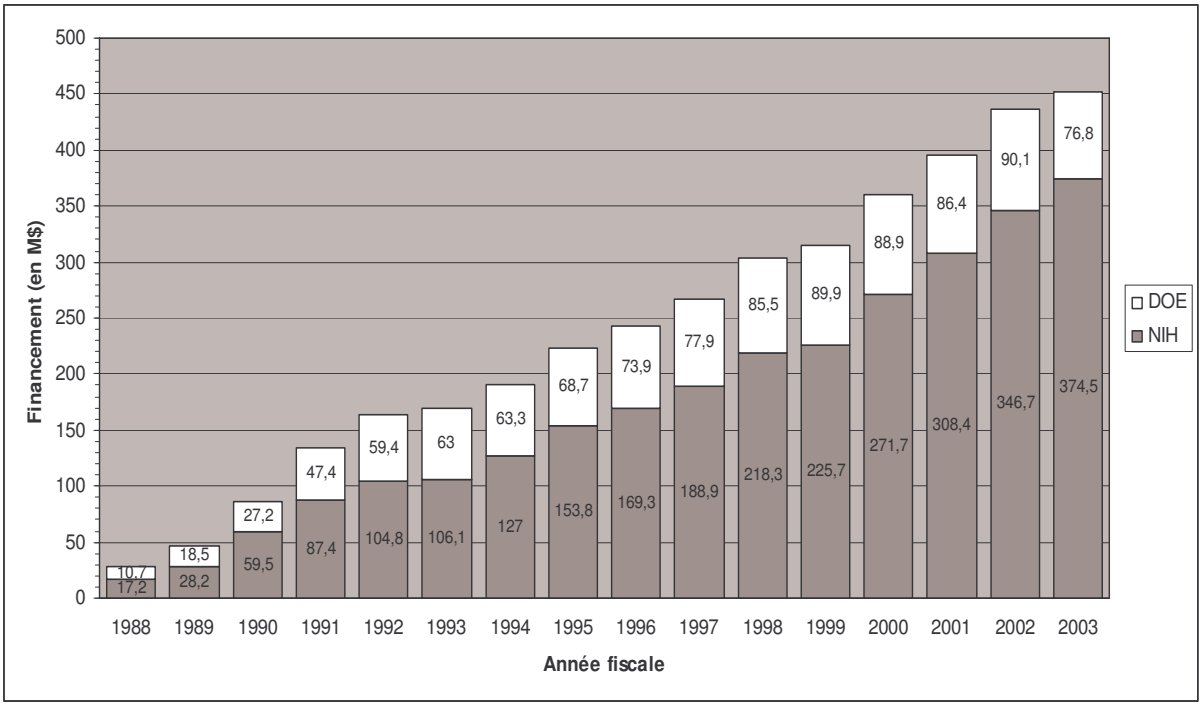
Fig. 1.4 – Évolution du nombre de subventions accordées par le NIH entre 1980 et 2000



Source : données des *National Institutes of Health*

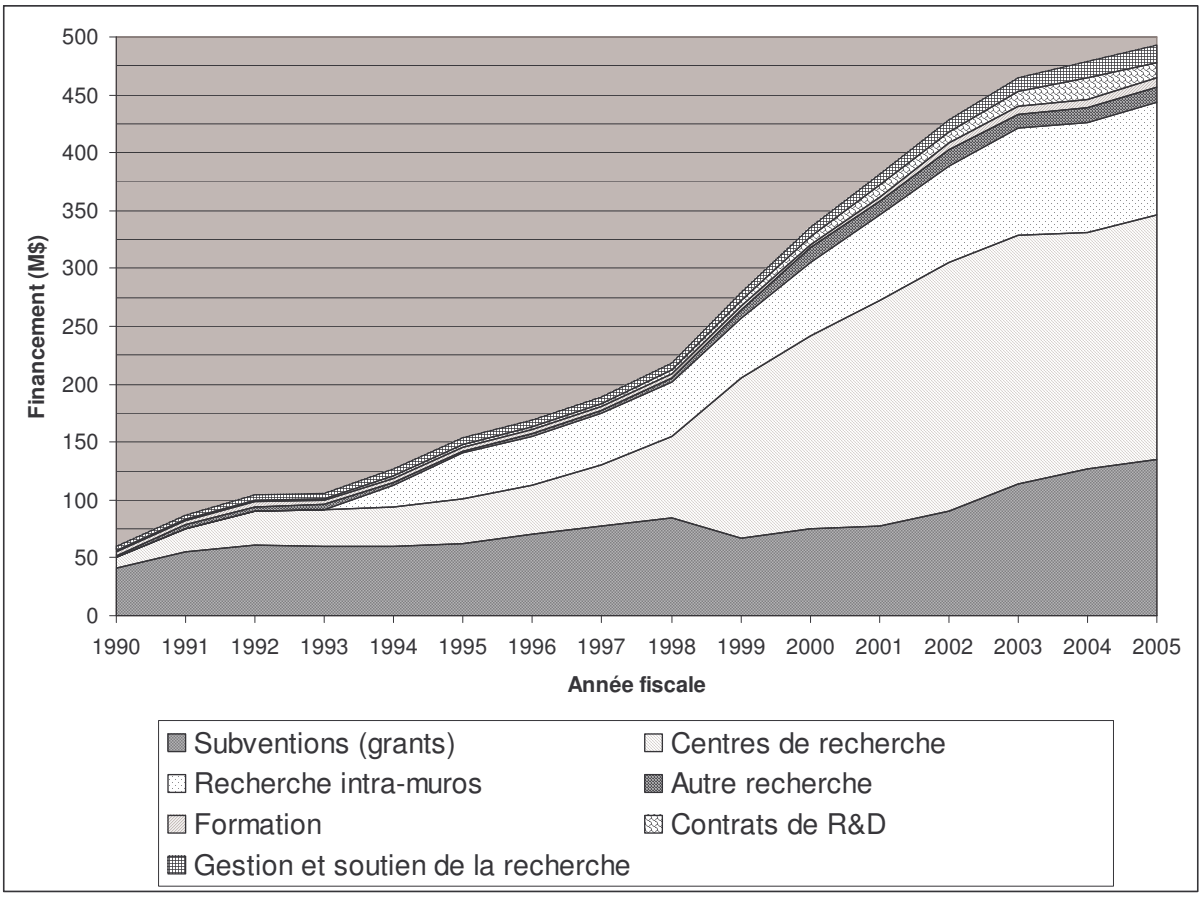
Note : l'année fiscale fédérale américaine débute le 1er octobre et se clôt le 30 septembre.

Fig. 1.5 – Évolution du financement du Human Genome Project par le DOE et le NIH (1988-2003)



Source : données du *National Human Genome Research Institute*
Note : les sommes représentées sont en millions de dollars constants (2003)

Fig. 1.6 – Répartition du financement du HGP par le NIH[1] (1990-2005)



Source : données du *National Human Genome Research Institute*.

Note : le financement est représenté en millions de dollars constants (2003). Les chiffres pour les années 2004 et 2005 sont des estimations.

Fig. 1.7 – Le financement international de la recherche publique en génomique entre 1998 et 2000 (en M$)

Pays	Année		
	1998	1999	2000
Total	**720,8**	**1 141,5**	**1 805,3**
États-Unis :	**401,6 (55,7%)**	**536,4 (47%)**	**626,6 (34,7%)**
- National Human Genome Research Institute (NIH)	210,9	270,7	326,4
- Department of Energy	85,5	89,8	88,9
- National Science Foundation	68,0	75,0	92,0
- Howard Hughes Medical Institute	20,0	20,0	20,0
- American Cancer Society		50,0	50,0
- Cancer Genome Anatomy Program (NCI/NIH)		11,3	21,8
- National Center for Biotechnology Information	7,0	5,8	8,0
- Merck Genome Research Institute	3,5	5,4	7,0
- Environmental Genome Program (NIEHS/NIH)	3,7	5,2	5,0
- National Institute of General Medical Sciences (NIH)	3,0	3,2	3,5
- US Defense Advanced Research Projects Agency			4,0

1 Budget annuel du NCHGR/NHGRI.

Japon :	**118,5 (16,4%)**	**157,0 (13,8%)**	**352,5 (19,5%)**
- Science and Technology Agency	38,9	77,9	115,4
- Ministère de l'Éducation, des Sports, et de la Culture	31,0	31,4	84,4
- Ministère de l'Économie, des Finances et de l'Industrie	17,4	17,1	72,9
- Ministère de la Santé	16,4	16,1	65,4
- Institut de recherches sur l'ADN Kazusa	14,8	14,5	14,4
Royaume-Uni :	**125,7 (17,4%)**	**201,2 (17,6%)**	**244,4 (13,5%)**
- Wellcome Trust	61,3	103,5	121,4
- Biotech. & Bio. Sci. Research Council	64,4	97,7	110,1
- Imperial Cancer Research Fund			12,9
Commission Européenne	**23,5 (3,3%)**	**104,6 (9,2%)**	**108,5 (6%)**
Canada :		**3,3 (0,3%)**	**158,4 (8,9%)**
- Genome Canada			152,5
- Institutes of Health		3,3	5,9
Consortium SNP		**28,0 (2,5%)**	**22,0 (1,2%)**
Allemagne :	**19,9 (2,8%)**	**20,2 (1,8%)**	**103,2 (5,7%)**
- Programme « Génomes microbiens et protéomique »			80,0
- Human Genome Project	19,9	20,2	23,2
Pays-Bas		**40,0 (3,5%)**	**60,0 (3,3%)**
France :	**10,8 (1,5%)**	**13,0 (1,1%)**	**49,2 (2,7%)**
- Programme GenHomme			26,0
- Centre National de Séquençage (Genoscope)	4,5	7,4	9,0
- Fondation Jean Dausset-CEPH	6,3	5,6	5,0
- AFM			9,2
Suède :	**5,0 (0,7%)**	**11,0 (1,1%)**	**35,2 (1,9%)**
- Knut and Alice Wallenberg Foundation	5,0	11,0	35,0
- Medical Research Council			0,2
Chine :	**7,2 (1%)**	**14,5 (1,3%)**	**13,8 (0,8%)**
- Ministère de la Science et de la Technologie	3,6	8,5	6,6
- Fondation Nationale pour la Science Naturelle	2,4	3,6	5,4
- Académie des Sciences	1,2	2,4	1,8
Russie	**2,7 (0,4%)**	**5,4 (0,5%)**	**8,3 (0,5%)**
Belgique	**5,0 (0,7%)**	**5,1 (0,1%)**	**5,2 (0,3%)**
Corée			**8,0 (0,4%)**
Estonie			**6,9 (0,4%)**
Australie :	**0,9 (0,1%)**	**1,8 (0,2%)**	**3,1 (0,2%)**
- Genome Research Facility	0,6	1,6	2,2
- Medical Genomics (NHMRC)	0,3	0,2	0,9

Source : *World Survey of Genomics Research*

Note : ces données sont issues d'une enquête menée par Robert Cook-Deegan, à l'Université de Stanford, s'intéressant à la génomique liée au domaine de la santé (les résultats liées à la génomique agricole ou végétale ne sont pas comptabilisés.) Les données recueillies sont très hétérogènes, provenant de contacts établis grâce à divers réseaux des organismes publics, de sites Web, de rapports officiels, ou de déclarations. Elles sont en outre soumises à une haute variabilité, car elles reposent sur l'auto-définition du terme « génomique » par les répondants. J'ai classé les chiffres par ordre décroissant de la valeur totale des sommes dépensées sur les 3 ans. Les chiffres sont représentés en dollars constants (2000). Les conversions monétaires ont été faites en utilisant la parité du pouvoir d'achat, selon les chiffres de l'OCDE (mise à jour de février 2001), sauf pour la Chine (qui n'est pas membre de l'OCDE), pour laquelle on a utilisé le taux de change. Les pourcentages entre parenthèses représentent la contribution des différents pays au financement annuel total.

Fig. 1.8 – Objectifs du HGP et dates d'achèvement

Domaine	Objectif initial	Résultat	Date d'achèvement
Cartographie génétique	Résolution de 2 à 5 cM^2, avec 600 à 1 500 marqueurs	Résolution de 1 cM, avec 3 000 marqueurs	Septembre 1994
Cartographie physique	30 000 STS	52 000 STS	Octobre 1998
Séquençage d'ADN	95% du génome humain avec une précision de 99,99%	99% du génome humain avec une précision de 99,99%	Avril 2003
Capacité de séquençage et coût de la séquence	500 Mb par an, pour un coût inférieur à 25 cents par base	Plus de 1 400 Mb par an, pour un coût inférieur à 10 cents par base	Novembre 2002
Polymorphismes humains	100 000 SNP humains	3 700 000 SNP humains	Février 2003
Identification de gènes	ADNc humains complets	15 000 ADNc complets	Mars 2003
Organismes modèles	Séquençage des génomes complets de *E. coli*, *S. cerevisiae*, *C. elegans*, *D. melanogaster*	Séquençage des génomes complets de *E. coli*, *S. cerevisiae*, *C. elegans*, *D. melanogaster* et « ébauches » de séquençages complets de plusieurs autres organismes (*C. briggsae*, *D. pseudoobscura*, souris, rat…)	Avril 2003
Analyse fonctionnelle	Développement de technologies génomiques	Synthèse à haut-débit d'oligonucléotides	1994
		Puces à ADN (microarrays)	1996
		Whole genome knockouts d'eucaryotes (levure)	1999
		Amélioration du système à double hybride pour les interactions protéine-protéine	2002

2 Centimorgans.

Chapitre 2 – L'espace génomique

> « Étudier un génome, c'est un peu comme faire la cartographie d'un nouveau continent. Souvent il y a trop d'inconnues pour que le chercheur puisse se permettre de faire des hypothèses très spécifiques. Dans ce cas, une exploration préalable du problème est nécessaire, quitte à attendre l'émergence de questions et d'histoires plus pertinentes. Même si cette approche n'est pas habituelle en biologie moléculaire, où la recherche est presque toujours conduite par des hypothèses assez spécifiques, elle n'est pas moins motivée du point de vue biologique. Par exemple, quand nous nous sommes intéressés aux répétitions dans les génomes bactériens, il y avait plusieurs questions biologiques sous-jacentes, notamment la stabilité des génomes et l'acquisition de nouvelles fonctions par duplication. Cependant, un des résultats les plus intéressants fut la suggestion d'un nouveau mécanisme évolutif chez *Bacillus subtilis*. Ceci n'était pas du tout dans notre idée initiale ! » (Eduardo Rocha, chercheur CNRS[1])

> « Je pense qu'il est beaucoup moins facile aujourd'hui d'ériger des frontières en science qu'il y a une vingtaine d'années. Et ce n'est pas simplement parce que je suis plus âgée ou plus expérimentée. Il y a vingt ans, il était plus aisé de tracer une ligne entre biochimie, chimie, physique, biologie cellulaire, endocrinologie, ou physiologie. Mais maintenant, à cause des outils, des techniques et de la révolution génomique, ainsi que des compétences et savoir-faire qu'ont les chercheurs, il est dur de tracer des lignes franches entre les domaines. Ce que moi j'y vois, c'est une série de frontières floues, intra- et interdisciplinaires, qui se superposent. Il faut se rappeler que les débuts de la biomédecine moderne ont commencé avec les tous premiers chercheurs qui se sont intéressés à l'ADN, et qui étaient physiciens de formation. Pour moi, il y a une évolution progressive et logique vers là où nous sommes aujourd'hui en science. » (Donna Dean, *Senior Advisor* au NIH[2])

Introduction

Ce chapitre est consacré à la description et à l'analyse des caractéristiques générales de ce qu'on peut appeler « l'espace génomique ». Il repose sur l'hypothèse qu'à l'occasion d'importantes innovations scientifiques et technologiques – ici, les avancées en matière de cartographie et de séquençage des génomes – de nouveaux espaces sociaux peuvent émerger, et se structurer à long terme par l'effet de divers dispositifs et arrangements d'action publique.

Parler d'un espace génomique, et en suivre l'articulation progressive, sera pour moi le moyen de faire tenir ensemble une série assez hétérogène de préoccupations, où se croisent des dimensions à la fois cognitives, organisationnelles et politiques.

---

1 Citation extraite de l'introduction de E. ROCHA, 2000, *Analyse exploratoire des génomes bactériens*, Thèse de doctorat en génétique cellulaire et moléculaire, Université de Versailles, Saint-Quentin-en-Yvelines.

2 D. DEAN, 17 septembre 2001, *The Scientist*, 15 (18), p. 1 (traduction de l'auteur.)

Ainsi, je montrerai ici dans un premier temps que l'espace génomique peut être considéré comme un nouvel « espace de problème » des sciences de la vie, construit et exploré collectivement, qui permet à des problèmes auparavant insolubles et à des problèmes de type nouveau d'être posés et résolus. Je mettrai en avant la centralité des dispositifs techniques dans la constitution d'un tel espace (contre une vision purement informationnelle), et suggérerai que les approches génomiques viennent bouleverser la place des hypothèses et des expériences dans le régime de découverte des sciences de la vie, de par leur dimension de « nouvelle histoire naturelle », qui se donne à voir à travers l'importance de pratiques comme la cartographie, la reconnaissance de formes, et l'exploitation de données assistée par ordinateur.

Dans la deuxième section du chapitre, j'étudie l'évolution de deux stratégies de séquençage concurrentes, l'une utilisée par les scientifiques du *Human Genome Project* et l'autre par les firmes privées lancées dans la course au génome humain (la firme Celera en tête). Je m'intéresse également aux conséquences liées à l'utilisation au sein du HGP d'un artefact technique (les *sequence-tagged sites*) pour diffuser et représenter les données de séquences génomiques parmi les entités hétérogènes du consortium. Ces exemples permettent de montrer comment l'espace génomique est structurée et façonnée par les « visions » différentes et parfois conflictuelles portées par les acteurs qui participent à sa construction. Ils montrent également que des processus émergents issus de l'interaction entre ces différents acteurs (par exemple l'apparition d'une stratégie de séquençage hybride) viennent bouleverser les trajectoires des agendas poursuivis par ces derniers, redéfinir leurs positions, et leur espace d'opportunité.

1 – Une révolution génomique ?

Le *Human Genome Project* a souvent été annoncé comme marquant l'avènement d'une véritable révolution dans la connaissance du monde vivant, et les applications qui en découlent[3]. Les défenseurs du projet ont prédit que les données issues de la cartographie et du séquençage génomiques allaient introduire un « changement de paradigme »[4] dans la biologie, les biotechnologies et de la médecine modernes, comparable à celui qui a touché la physique au début du 20e siècle.

Cette révolution génomique serait ainsi caractérisée par de nouvelles pratiques des biologistes : grâce aux données génomiques stockées dans de vastes bases de données, ces derniers ne s'attaquent plus aux problèmes d'une manière purement expérimentale. Le domaine des sciences de la vie se serait transformé en une science davantage « théorique », où l'ordinateur a remplacé la paillasse, où des algorithmes complexes permettent de faire de la prospection (*data-mining*) au sein des masses de données, afin d'identifier des régularités, de comparer des structures, de modéliser l'évolution des mécanismes biologiques à travers les espèces. Les nouveaux domaines médicaux émergents, comme la pharmacogénomique, annoncent un temps où les médecins utiliseront l'analyse informatique des profils génétiques pour concevoir des traitements sur mesure, adaptés à chaque patient. La génomique permettra de développer de nouvelles formes de thérapies pour guérir des maladies réputées incurables…

Derrière cet amalgame de pratiques effectives et anticipées, de promesses et de réalités « déjà là » ou « en train de se faire », derrière le foisonnement des néologismes (génomique structurale, génomique fonctionnelle, post-génomique, transcriptomique, protéomique…) se trouve l'idée que les technologies de cartographie et de séquençage ont radicalement changé les façons de « faire » la biologie, et la nature même de ce que produisent les scientifiques en sciences de la vie. La manière toute particulière dont s'est opérée cette « révolution », via un projet d'une ampleur jusqu'alors inconnue en biologie, est également considérée comme un facteur explicatif important.

Comment dans ces conditions, parvenir à trouver une définition de travail pour cette « génomique » dont nous voulons explorer l'espace ?

---

3 Cf. chapitre 1.
4 Voir par exemple GILBERT, 1991, *art. cit.*

1.1 – La paillasse et la puce : petite visite guidée d'un laboratoire de génomique fonctionnelle[5]

16 mai 2002. À l'issue de notre entretien, Geneviève P., chercheur INSERM, « responsable de la coordination avec les équipes extérieures », me fait visiter le laboratoire du Service de Génomique Fonctionnelle (SGF), que la Direction des sciences du vivant (DSV) du Commissariat de l'Énergie Atomique (CEA) a installé depuis août 1999 à la génopole d'Evry, dans les mêmes locaux que le prestigieux Centre National de Génotypage. Le SGF tente de développer de nouveaux concepts de puces à ADN, et applique la technologie des puces aux deux thèmes de recherche poursuivis par les équipes du laboratoire : l'étude des effets des irradiations ionisantes sur les cellules des mammifères (peau et tissu hématopoïétique), et l'analyse de la programmation des cellules souches (kératinocytes, cellules hématopoïétiques et musculaires) en fonction de leur environnement. Le SGF dispose d'une plateforme de production de puces à ADN, et en fabrique également pour les différents départements de la DSV du CEA, à l'échelle nationale. Elle a également été chargée par le ministère de la Recherche de produire des puces pour les équipes académiques et les partenaires industriels de la région Île-de-France. L'accès aux laboratoires du CEA est très réglementé, le droit de « maniper » étant réservé aux personnes qui ont un badge CEA, ce qui pose un énorme problème pour le recrutement des stagiaires (« pour travailler ici, il faut qu'ils aient un badge, et comme pour avoir le badge CEA, il faut une enquête de 3 mois, vous voyez, on n'est pas très souples, hein ! ») Nous circulons à travers les couloirs du laboratoire, nous arrêtant devant les différentes salles, y entrant parfois, ou regardant simplement par les baies vitrées. Geneviève P. commente à mon intention ce qui se passe dans les différentes parties de l'espace du laboratoire, qui couvre environ 1 000 m², dont 400 sont dédiés à la plateforme de production de puces à ADN.

> *En fait, il y a 2 ailes, là une partie plutôt biologie, et là la partie plateforme… Là, c'est le bureau des informaticiens, mais ils sont en vacances… Les deux premiers robots qu'on a eus sont dans cette salle, ils permettent de faire 42 lames, mais comme ils n'ont que 4 aiguilles, ça fait qu'ils sont relativement lents… pour poser nos 4 000 gènes, ce qu'on faisait en routine, il fallait deux jours, donc c'était quand même long. Ces deux robots-là par contre sont beaucoup plus rapides, ils ont 12 aiguilles, et ils peuvent déposer 50 lames en même temps, ils peuvent même aller jusqu'à 100 lames ! C'est beaucoup mieux, et là on peut déposer 11 000 gènes sur la même lame. C'est quand même pas mal !* [pointe de fierté dans la voix]. *Ces deux robots-là* [les plus récents] *ont été achetés avec l'argent*

5 Extraits du carnet de notes de l'enquêteur.

génopole… Mais on a beaucoup travaillé avec les deux premiers, parce qu'ils font des trucs qui sont quand même pas mal…

L'achat des premiers équipements du laboratoire (robots de dépôt, scanners, stations de travail informatique, logiciels d'analyse…) a été financé par le CEA, qui a dépensé au total 30 MF[6] pour l'infrastructure de base, le personnel de base et les équipements. Le SGF a ensuite bénéficié de subventions du ministère de la Recherche (5 MF) et du Conseil régional d'Île-de-France (2 MF) afin de compléter l'équipement de la plateforme existante, ce qui a permis d'acheter un scanner et les deux nouveaux robots spotteurs performants (un GMS 417 d'Affymetrix, avec des pointes de type « ping and ring », et un Microgrid II de Biorobotics avec des aiguilles pleines). Mais ces subventions ont surtout servi à ce que des équipes extérieures, hors CEA, puissent bénéficier de cette technologie :

Le ministère, une fois que le CEA a tout bien installé ici, le ministère de la Recherche a dit : « Ah, mais c'est très intéressant, ça serait bien qu'on puisse y accéder. » Donc ils ont donné un peu d'argent pour qu'on puisse y accéder, enfin, acheter un robot supplémentaire… Entre nous ça n'a rien à voir avec ce que le CEA a investi…

Alors là, il y a trois pièces pour préparer les échantillons d'ADN. On produit des puces homme, souris, levure et Arabidopsis*. Ça part toujours dans le même sens : les échantillons qui passent par là ne repartent pas dans les premières salles. Et là, il y a des jeux de pipettes différents à chaque fois… Là, il y a un robot pour manipuler des liquides (un CyberlabC250 de chez Gilson), ça sert à ce qu'il y ait les mêmes volumes, des choses comme ça… Là, c'est les appareils à PCR, qui servent à amplifier les sondes à l'aide d'amorces de gènes qu'on sélectionne par mots clés… Vous vous y connaissez un peu… ?* [j'acquiesce faiblement] *Là, on a la partie stock, les congélateurs… On stocke les lames ici. Le jour où on en a besoin, on prend les lames, on les hybride, ça dure la nuit, le lendemain matin on lave pour enlever ce qui n'est pas fixé, ensuite on scanne, une fois que c'est scanné, c'est dans l'ordinateur, sur le réseau, on a des postes d'analyse là-bas, on va les voir bientôt… Ici, on va donc faire les analyses sur gel… on a des cuves, et un appareil qui mesure la quantité d'ADN sur le gel…*

Ça, c'est la salle d'hybridation, c'est une salle de biologie moléculaire classique. Il y a vraiment des trucs classiques de biologie moléculaire : des bains-marie, des fours, des centrifugeuses, alors que tout ça [les autres appareils]*, c'est quand même des trucs qu'on ne voit pas tous les jours…*

Encore une fois cette pointe de fierté dans la voix, et cette accentuation de la différence entre la partie « biologie moléculaire classique » et les équipements « hors du commun »…

Là donc il y a les scanners – bonjour, Messieurs [trois étudiants stagiaires sont affairés autour d'un écran d'ordinateur]*, on a plusieurs scanners qui sont un peu différents… et puis, voilà les images…*

6 Environ 4,6 M€.

Sur l'écran apparaît l'image d'un rectangle noir constellé de petites taches jaunes, vertes, rouges[7]…

> *Il y a un système pour voir directement les images au moment où c'est scanné, puis analyser les spots. Une fois qu'on a les images ici avec le scanner, on arrive dans la salle qui est en face, et on fait l'analyse, avec les logiciels… On a trois logiciels : Genepix, Genespring, et un logiciel maison qu'on a développé ici au CEA… Là, ils vont analyser l'image* [deux techniciens travaillent dans la salle]*, donc on a va poser la grille, et quantifier les spots. À côté, c'est un appareil associé à la quantification des gels, ça fait des étiquettes.* [On arrive dans une salle vide] *Là, on a une surface qui n'a pas encore été aménagée, on aurait dû l'aménager l'année dernière, mais ça n'a pas été fait… Là, il y a une petite salle pour manipuler la radioactivité* [on entend un bruit sourd et régulier]*, en fait on en manipule très peu.*

Paradoxalement (mais le paradoxe n'est qu'apparent), la manipulation de la radioactivité ne fait pas partie des pratiques courantes dans ce laboratoire, appartenant pourtant à un organisme initialement dédié à… l'énergie atomique, et travaillant sur les effets des irradiations sur les cellules !

> *Là, c'est la partie purement biologique : paillasse, et les salles de culture. Ici, c'est toute la partie où on travaille sur la souris. Là, par contre, il y a un trieur de cellules Mo Flo, de chez Cytomation, un appareil assez spécial que tout le monde n'utilise pas, qui permet de trier de façon très fine différents types de cellules, c'est un truc très sophistiqué, il n'y a pas très longtemps que ça a été installé, c'est un très bel appareil qui n'est vraiment pas dans tous les labos* [pointe de fierté]*, ça coûte très cher.*

Une fois de plus, cette distinction entre la partie « purement biologique », où l'on manipule des instruments « classiques », dans une démarche de recherche, et puis l'autre espace, automatisé, robotisé, peuplé de machines au statut particulier, coûteuses, performantes, dédiées à la production, soumises à des contraintes de rendement. Mais d'où provient une telle dichotomie ? En quoi consiste vraiment la génomique, qui la rende tellement « hors du commun » par rapport à la biologie « classique » (fût-elle « moléculaire ») qu'elle en vient même à ségréguer les espaces de travail que sont les laboratoires ?

7 Voir la figure 2.2 (en fin de chapitre) pour un exemple de telles images.

1.2 – Qu'est-ce que la génomique ? À la recherche d'une définition de travail

Parler de génomique, c'est avant tout parler de l'explosion constante des savoir-faire et des pratiques autour de la manipulation de l'ADN[8]. Celle-ci se donne à voir dès le milieu des années 1980, avec la progressive focalisation sur le décryptage à échelle industrielle de séquences d'ADN, voire de génomes entiers (étape historique qu'on a baptisé de « révolution génomique », dont le Projet Génome Humain est emblématique). Elle s'observe ensuite à partir du milieu des années 1990 dans le développement des technologies dites de génomique fonctionnelle, de transcriptomique, de protéomique, etc., où l'attention se déplace progressivement de l'obtention de la simple séquence vers l'analyse des produits des gènes et les protéines. Mais, bien plus que la rupture annoncée par l'entrée dans une nouvelle « ère post-génomique », caractérisée par un retour au biologique, et par une approche plus globale de la complexité du vivant qui va au-delà du séquençage systématique, ce qui frappe le plus, c'est la continuité dans les pratiques scientifiques et les technologies qui les sous-tendent, marquée par la prégnance croissante du recours à l'instrumentation, et à l'utilisation de l'informatique pour le stockage, la représentation et l'analyse des données.

Définir précisément dans ces conditions ce qu'est la génomique est une tâche moins aisée qu'il n'y paraît. En tant que domaine émergent de l'activité scientifique, les frontières de la génomique sont floues et difficiles à fixer une fois pour toutes, y compris pour ses spécialistes : elles sont constamment déplacées et redéfinies au gré des spécialisations, des objets d'étude, des innovations techniques, des « détournements » d'outils, des découvertes scientifiques, des programmes et des politiques de recherche...

La définition de travail que je propose ici s'appuie sur l'observation des objectifs, des pratiques, des méthodes, et des outils mis en œuvre par les scientifiques qui s'inscrivent dans une approche génomique. Ainsi, pour répondre à la question : « Qu'est-ce que la génomique ? », je me demanderai : « Qu'est-ce que *faire* de la génomique ? » Je partirai dans un premier temps de la définition usuelle du génome d'un organisme comme l'ensemble complet de son ADN. Dans ces conditions, « faire de la génomique »

8 J.-P. GAUDILLIERE, 2000, « Les logiques instrumentales de la génomique », *Biofutur*, 206, p. 20-23.

aujourd'hui, cela consiste à dresser un inventaire de l'ensemble des gènes d'un organisme, puis à étudier la fonction de ces gènes et leurs interactions.

En pratique, une première étape de la génomique, nommée « génomique structurale », cherche à obtenir une représentation de l'intégralité du patrimoine génétique d'un organisme (sa séquence génomique)[9]. Des génomes de virus ont été totalement séquencés dès le milieu des années 1980, mais c'est avec le développement et l'automatisation des techniques de séquençage que l'on a pu « décrypter » durant la dernière décennie des génomes bien plus importants en taille[10]. Cependant, la génomique structurale ne se contente plus aujourd'hui de fournir la séquence « brute » d'un génome : elle effectue également un important travail de recherche bioinformatique afin d' « annoter » le génome, c'est-à-dire de *prédire* la position des gènes dans la séquence, et les fonctions de ces derniers. Pour prédire la position des gènes dans une séquence, les chercheurs étudient la signification de l'enchaînement des bases qui la constituent. La lecture du code génétique permet par exemple de repérer des groupements de bases qui « signent » théoriquement le début ou la fin d'un gène. Pour prédire la fonction d'un gène, on compare sa séquence avec celles de tous les gènes des organismes vivants dont la fonction est connue (via des banques de données publiques, accessibles le plus souvent par Internet). Si un gène similaire est trouvé, on peut prédire que le gène soumis à comparaison aura la même fonction. Si sa séquence ne ressemble à aucune séquence connue, on parle alors de gène « orphelin ».

Le séquençage global d'un génome n'est pas une fin en soi, puisqu'il reste ensuite à caractériser la fonction des milliers de gènes séquencés[11] : c'est la tâche à laquelle s'attaque la « génomique fonctionnelle ». Si la recherche de la fonction des gènes relève d'une pratique scientifique relativement ancienne, la nouveauté de l'approche génomique réside dans le caractère global des explorations : alors que la génétique classique ne pouvait s'intéresser tout au plus qu'à quelques séquences à la fois, la génomique fonctionnelle opère en parallèle sur plusieurs centaines ou milliers de séquences d'ADN et

9 La génomique structurale a été longtemps désignée sous le terme de « génétique moléculaire ». L'adjectif « structural » sert à désigner le fait qu'on s'intéresse aux caractéristiques physiques des génomes et à la structure des gènes (localisation des gènes, détection du nombre d'introns, d'exons, recherche de polymorphismes, etc.)

10 Voir l'historique des principales technologies et réalisations en génomique, présenté à la fin du chapitre précédent (figure 1.2).

11 La génomique ne saurait donc se réduire au seul séquençage.

de protéines fournies par les projets de séquençage, grâce aux outils informatiques et aux méthodes biologiques automatisées, qui permettent des analyses de plus en plus rapides des données.

Différentes approches systématiques sont utilisées pour aborder l'analyse fonctionnelle des génomes. Une première stratégie, dite de génétique inverse (et généralement réalisée en priorité sur les gènes « orphelins »), vise à inactiver tous les gènes d'un organisme. Des collections de mutants, chacun porteur d'un gène inactivé[12], sont ainsi créées, et les études expérimentales menées sur chacun des mutants permettent de mettre en évidence les altérations, et d'en déduire la fonction du gène inactivé.

Une autre stratégie passe par la comparaison des génomes d'espèces voisines. Cette « génomique comparative » permet par exemple d'identifier les régions impliquées dans la pathogénicité d'un organisme en comparant son génome avec celui d'un organisme proche non-pathogène : les gènes de pathogénicité seront *a priori* localisés dans les seules régions qui diffèrent entre les deux génomes. Cette deuxième stratégie peut être réalisée *in silico*, par le biais de programmes informatiques (mais cela n'est possible que si la séquence d'un organisme proche de celui à étudier est intégralement disponible dans les banques de données), ou s'effectuer *in vitro*, grâce à des outils comme les membranes à haute densité ou leurs équivalents miniaturisés, les puces à ADN[13].

Avec ces dernières techniques, les chercheurs étudient les fonctions des gènes en étudiant leurs mécanismes d'expression : il s'agit de la « génomique expressionnelle », ou « transcriptomique »[14]. Puces à ADN et membranes à haute densité sont des outils

12 On parle d'organismes *knock-out* (par exemple, de souris K.O.)

13 Les puces à ADN (ou *microarrays*) servent à rechercher simultanément la présence de milliers de gènes (ou de produits de gènes) donnés dans une solution contenant des séquences d'ADN inconnues. Pour cela, des milliers de sondes différentes, chacune spécifique d'un gène recherché sont fixés sur un support (lame en verre ou en nylon). Ce support est mis au contact d'une solution contenant les séquences à analyser, qui sont généralement marquées par fluorescence. Si un gène est au contact d'une sonde qui lui est spécifique, il s'y fixera, grâce au phénomène dit d'hybridation, qui veut que la base A s'apparie avec la base T, et la base G avec la base C. Dans le cas contraire, il restera libre, et sera évacué lors du rinçage. Au final, des spots fluorescents sur le support indiquent quelles sont les sondes ayant fixé leur gène spécifique, et donc quels gènes recherchés étaient présents dans l'échantillon analysé. Cette présentation, quelque peu schématique et imprécise, sera complétée dans le chapitre 6, lorsque j'aborderai la question des plateformes transcriptome. Il convient simplement de retenir ici que les puces à ADN, rendues possibles grâce aux progrès de la robotisation et des techniques de miniaturisation, ont été conçues au départ pour des opérations de séquençage, mais servent *de facto* aujourd'hui principalement à l'analyse de l'expression des gènes, en génomique comparative, et dans la mise au point de kits de diagnostic pour détecter la présence de maladies génétiques. Ceci constitue un bel exemple de la « plasticité » de tels outils, c'est-à-dire leur aptitude à être presque entièrement détournés de leur contexte d'utilisation originel pour servir à des fins initialement non prévues…

14 Le terme transcriptomique a rapidement supplanté celui de « génomique expressionnelle » (le transcriptome, c'est l'ensemble des produits de transcription des gènes). Une des raisons de ce remplacement renvoie sans doute au fait que la transcriptomique a été construite comme une avancée significative, en

spécifiques à un génome donné, et ne peuvent être élaborés qu'une fois connue la séquence de ce dernier. Elles permettent notamment de cataloguer l'ensemble des gènes exprimés par une cellule à un moment donné, et de détecter la présence des produits de transcription des gènes qui permettent la fabrication des protéines.

L'analyse des interactions et des modifications au cours du temps des différentes protéines codées par les gènes apporte des informations supplémentaires sur leurs fonctions. Cette étape, la plus « avancée » aujourd'hui en matière de génomique, étudie la structure et l'activité de la constellation de toutes les protéines contenues dans une cellule (le protéome), et se nomme « protéomique ». Contrairement au génome, qui reste relativement stable, le protéome est dynamique : il change de minute en minute en réponse aux dizaines de milliers de signaux intra- et extracellulaires qu'il reçoit de son environnement. La chimie et le comportement d'une protéine sont spécifiés par les séquences des gènes et l'identité des autres protéines fabriquées au même moment dans la même cellule, et avec lesquelles celle-ci s'associe et interagit. La protéomique fait l'objet de programmes de recherche visant à comprendre les fondements moléculaires de la santé et des pathologies[15].

À l'issue de ce rapide panorama, il est possible de voir que la génomique, au-delà de la diversité de ses manifestations, se caractérise par des techniques automatisées et systématisées, générant une masse considérable de données. Elle autorise et promeut une vision intégrée de la biologie, qui parcourt une « chaîne » menant des gènes aux phénotypes, en passant par les transcrits, les protéines, les métabolites, etc. On parle ainsi d'une *biologie intégrative*, rendue possible grâce à la bioinformatique, qui permet le stockage et l'analyse globale des données générées aux différents niveaux.

Il m'est maintenant possible de proposer une définition de travail. Je partirai de la définition générale et vague (à dessein) que le biologiste Thomas Roderick a proposée en 1986, pour qui la génomique renvoie à « ce qui concerne l'analyse des génomes, pris

---

rupture par rapport à la génomique structurale, centrée autour du séquençage, et a été représentée comme une approche emblématique de « l'ère post-génomique ».

15 La génomique fourmille d'autres néologismes en -ome, mais au succès beaucoup moins fulgurant. Citons : l'interactome (ensemble des interactions entre les protéines), le métabolome (ensemble des métabolites), le fluxome (ensemble des flux de nutriments dans l'organisme), voire le physiome et le phénotypome (exprimant la vision globale que l'on peut avoir des fonctions physiologiques et du phénotype.) On peut interpréter l'insuccès de certains de ces termes par le fait qu'ils ne sont pas (ou du moins pas encore) indexés sur des outils et des techniques spécifiques.

comme un tout »[16], et j'utiliserai le terme génomique (comme substantif ou adjectif) pour décrire l'ensemble *historiquement fluctuant* des pratiques scientifiques consacrées à – et des technologies sous-jacentes permettant de – cartographier, séquencer, et analyser les génomes. Ma définition inclut donc des pans de l'activité scientifique généralement considérés par certains comme relevant de « l'ère post-génomique » : c'est le cas par exemple pour la transcriptomique et la protéomique, qui font selon ma définition partie intégrante de la génomique, en tant que pratiques visant à analyser l'expression des génomes.

1.3 – L'espace génomique, un nouvel espace cognitif

Herbert Simon et ses collègues, étudiant les mécanismes cognitifs et les types de rationalité mis en œuvre par les scientifiques dans les processus de « découverte », suggèrent que ceux-ci ne diffèrent pas intrinsèquement des processus de connaissance « ordinaire » utilisés par les agents lorsqu'ils doivent faire face aux problèmes les plus quotidiens. Contre l'idée d'une « logique de la découverte » spécifique à l'activité scientifique, les auteurs montrent que l'on peut considérer cette dernière comme un cas particulier de l'activité de résolution de problèmes (*problem-solving)*, et qu'on peut donc le ramener à un processus de traitement de l'information[17].

Les sciences cognitives disposent ainsi d'une représentation des processus de connaissance indépendante de leur contexte d'application, formulée en termes d' « espace de problème » (*problem space*). L'idée sous-jacente au concept d'espace de problème, formulée par Newell et Simon, est que « l'activité rationnelle dans laquelle les personnes s'engagent pour résoudre un problème peut être décrite par les termes suivants : (1) un ensemble d'états de la connaissance, (2) des opérateurs pour passer d'un état à un autre, (3) des contraintes sur l'utilisation des opérateurs et (4) une connaissance de contrôle pour décider quel opérateur appliquer à l'étape suivante. »[18]

16 P. HIETER, M. BOGUSKI, 1997, "Functional genomics: it's all how you read it", *Science*, 278, p. 601-602. Cette définition a été utilisée la première fois pour baptiser une revue scientifique.
17 Je me réfère en particulier ici aux travaux suivants : A. NEWELL, H. SIMON, 1972, *Human Problem Solving,* Englewood Cliffs, New Jersey, Erlbaum ; H. SIMON, P. LANGLEY, G. BRADSHAW, 1981, "Scientific Discovery as Problem-Solving", *Synthese,* 47, p. 1-27 ; et P. LANGLEY, H. SIMON, G. BRADSHAW, J. ŽYTKOW, 1987, *Scientific Discovery: Computational Explorations of the Creative Processes*, Cambridge, MIT Press.
18 NEWELL et SIMON, 1972, *op. cit.* (traduction de l'auteur).

Représenter un problème en termes d'espace de problème, c'est donc le décrire à l'aide des états de connaissance dont dispose un agent, et d'une série d'opérateurs valides pour passer d'un état à l'autre. Résoudre un problème (qu'il soit scientifique ou non), ce serait alors partir d'un état initial, et appliquer un certain nombre d'opérateurs pour parvenir à un état final, dans lequel le problème est résolu, grâce à la connaissance de la définition du problème et des états explorés au préalable dans l'espace du problème.

Hidde de Jong et Arie Rip font remarquer que ce modèle tend à considérer que l'espace du problème est donné *a priori*, ce qui fait de sa connaissance un fait exogène[19]. Or, dans beaucoup de contextes, en particulier lorsqu'il s'agit d'activités scientifiques marquées par d'importantes incertitudes, c'est la construction même d'un tel espace qui représente l'enjeu majeur. Il existe également des cas où les « agents » (par exemple des scientifiques) n'ont pas défini à l'avance, ou ne disposent *a priori* pas d'informations sur cet « état final » dans lequel le problème est résolu.

De telles critiques limitent la dimension explicative du modèle, surtout en ce qui concerne les interprétations de l'espace de problème formulées en termes purement informationnels. Pourtant, l'idée que les questionnements scientifiques se déploient dans un espace cognitif, caractérisé par différents états de connaissance, et des « opérateurs » pour passer d'un état à un autre, peut sans doute avoir pour nous des vertus heuristiques, à condition de considérer :

1°) que l'activité scientifique consiste à *construire* et à *explorer* un espace de problème dont les contours ne sont pas forcément définis à l'avance, mais peuvent se préciser au fil même des activités exploratoires ;

2°) que les « opérateurs » permettant de passer d'un état de connaissance à un autre peuvent eux aussi être *construits* en cours de route, et que,

3°) ce sont des dispositifs *matériels,* irréductibles à leur seule dimension informationnelle.

Partant d'une telle conception, nous pouvons tenter de caractériser l'espace cognitif dans lequel les scientifiques pratiquent la recherche en génomique, et nous demander comment un tel espace est construit, équipé et exploré. Si nous regardons par exemple la liste des technologies « habilitantes » mises au point dans le domaine génomique dès la fin

19 H. de JONG, A. RIP, 1997, "The computer revolution in science: steps towards the realization of computer-supported discovery environments", *Artificial Intelligence*, p. 225-256.

des années 1970[20], nous constatons la *centralité des dispositifs techniques* dans la constitution d'un tel espace. La recherche génomique est un de ces domaines scientifiques dans lesquels, comme le décrivent Darden ou Burian, les techniques – davantage que les idées ou les théories – semblent centrales[21] : les heuristiques guidant les pratiques de recherche sont avant tout matérialisées par des méthodes, procédures, et dispositifs matériels que les génomiciens systématisent et mettent à disposition des scientifiques travaillant dans le même espace cognitif, afin que ces derniers puissent évaluer et répliquer leurs découvertes. Ces heuristiques sont encastrées dans des appareils qui s'acquittent de manière autonome d'une tâche spécifique (par exemple un lecteur de puces à ADN), mais également dans des procédures techniques standardisées, comme la PCR (réaction en chaîne par polymérase), dont Paul Rabinow a montré le caractère déterminant dans l'émergence des biotechnologies[22].

Dans l'espace génomique, ceci se traduit en particulier :

- par l'importance des dispositifs d'automatisation et de robotisation (pour préparer et manipuler les échantillons, effectuer les opérations de mesure, etc.), qui augmentent la rapidité de traitement et le *rendement* de la production des données (en termes indigènes, cela s'appelle le *« high throughput »*, ce qui signifie « haut débit ») ;

- par le recours aux techniques de miniaturisation et de nanotechnologies (pour mettre au point des puces à ADN capables de contenir davantage de gènes, par exemple) ;

- et surtout par l'omniprésence de l'outil informatique et des nouvelles technologies de l'information tout au long de la chaîne de production de connaissances, que ce soit pour stocker des données dans des banques numériques, accessibles grâce aux réseaux informatiques (Internet, intranets…), traiter et exploiter de diverses manières ces mêmes données (algorithmes de prédiction de la fonction des gènes, comparaisons *in silico* des

20 Voir la figure 1.2 à la fin du chapitre précédent.

21 L. DARDEN, 1991, *Theory Change in Science. Strategies from Mendelian Genetics*, Oxford, Oxford University Press. Richard Burian fait cette distinction entre les disciplines basées sur des techniques (« *techniques-based disciplines* ») et celles basées sur des problèmes (« *problem-based disciplines* »), dans R. BURIAN, 1992, "How the choice of the organism matters: Biological practices and discipline boundaries", *Synthese*, 92, p. 151-156. Bechtel a également étudié cette distinction dans le cas de la biologie cellulaire et de la biologie moléculaire, et suggère que ces disciplines relèvent de la catégorie « *techniques-based* » : W. BECHTEL, 1993, "Integrating sciences by creating new disciplines: The case of cell biology", *Biology and Philosophy*, 8 (3), p. 277-299. De manière générale, la biochimie, la biologie cellulaire et la biologie moléculaire s'intéressent toutes à des objets qui sont des composants cellulaires ou sub-cellulaires. La genèse de ces disciplines a impliqué un travail de détachement des objets traditionnels de la recherche en biologie, qui étaient à un niveau d'organisation plus élevé (des organismes entiers, ou des systèmes d'organismes), travail qui s'est en partie effectué en développant de nouvelles techniques et de nouveaux instruments.

22 RABINOW, 1996, *op. cit.*

génomes…), ou les représenter visuellement (par exemple à travers des images d'expression génétique).

Tous ces dispositifs techniques ne sont pas simplement juxtaposés dans l'espace cognitif de la génomique. À travers les protocoles, les appareils, les logiciels d'analyse, des principes de connexion et d'unification sont à l'œuvre, qui opèrent sur une série d'éléments hétérogènes (des échantillons de cellules d'un cerveau d'enfant, des puces à ADN fabriquées à partir de ces cellules, des images informatiques de spots d'hybridation obtenues à partir de ces puces). Ces dispositifs ont donc un caractère systémique, et entretiennent entre eux des connexions qui assurent l'intégration des données produites par chaque outil en un flux homogène[23].

Si l'espace génomique peut être considéré comme un espace cognitif nouveau, cela renvoie en grande partie au fait que les dispositifs décrits plus haut permettent :

1°) de construire et d'explorer des espaces de problèmes qui étaient auparavant trop grands pour l'être : les approches globales des génomes (recherches sur l'ensemble de l'ADN d'un organisme vivant, comparaisons des génomes complets entre organismes d'espèces différentes) nécessitent en effet de pouvoir accéder à (ou éventuellement produire), et analyser, des masses colossales de données, ce qui relève de la gageure lorsque ces dernières sont éparpillées dans des publications, rapports et bases de données divers, et que les outils permettant d'assurer ce travail d'interconnexion ne sont pas disponibles. Le fait que ces données soient désormais stockées dans des banques informatiques en réseau, selon des protocoles standardisés, et que des techniques

23 J'entends ici le terme de « données » au sens large, comme une catégorie hétérogène regroupant les différentes entités que les scientifiques produisent, utilisent et mobilisent dans le processus de leurs recherches, catégorie incluant donc différents types de matériaux biologiques, des instruments, des techniques et d'autres types d'inscriptions (images, graphiques, etc.) On trouve une telle conception dans les travaux du sociologue des sciences et des techniques Stephen Hilgartner. Pour ce dernier, l'interconnexion des données entre elles et leur encastrement au sein d'assemblages évolutifs de ressources et de techniques constitue un enjeu central. Hilgartner utilise la notion de « flots de données » (*data-streams*) pour décrire ces phénomènes, qu'il considère comme cruciaux dans des domaines émergents comme la génomique, où la crédibilité perçue des pans de données varie grandement, et n'est pas encore stabilisée : par exemple, certains scientifiques croient en la justesse, la robustesse d'une observation, d'un protocole, ou la stabilité d'une lignée de cellules, mais d'autres données sont plus problématiques, et leur crédibilité perçue est à construire et à renforcer. Voir S. HILGARTNER, S. BRANDT-RAUF, 1994, "Data Access, Ownership, and Control: Toward Empirical Studies of Access Practices", *Knowledge: Creation, Diffusion, Utilization*, 15 (4), p. 355-372 ; et S. HILGARTNER, 1995, "Biomolecular Databases: New Communication Regimes for Biology?", *Science Communication*, 17 (2), p. 240-263. Assurer l'intégration des données, c'est également assurer leur formatage pour qu'elles puissent voyager au-delà de l'espace du laboratoire et circuler vers l'extérieur, *via* par exemple les réseaux informatiques (dans des banques de données génomiques accessibles par Internet.) Nous reviendrons sur ce point plus loin.

bioinformatiques sophistiquées permettent d'exploiter ces « mines » de données[24] rendent possible l'exploration de ces vastes espaces de problèmes ;

2°) de concevoir de nouveaux espaces de problèmes : la génomique offre en effet aux scientifiques la possibilité de formuler des questions « impossibles à poser auparavant »[25].

Une des manières de représenter la spécificité de la génomique est de recourir à la distinction entre recherche « dirigée par des hypothèses » (*hypothesis-driven research*) et recherche « dirigée par les données » (*data-driven research*). Cette distinction est utilisée par les biologistes eux-mêmes lorsqu'ils réfléchissent sur leurs pratiques ; ils tentent alors de caractériser la génomique comme un espace cognitif non tiré par les hypothèses.

Ainsi, la génomique aurait créé une rupture épistémologique en sciences de la vie, en introduisant une remise en question de l'approche hypothético-déductive classique en biologie expérimentale[26]. Dans ce modèle classique de recherche, le chercheur définit au préalable une hypothèse à tester, et met ensuite en place une expérience ayant comme objectif la confirmation ou la négation de cette hypothèse. La recherche dirigée par des hypothèses est censée permettre une définition « objective » des hypothèses, et conduire à un bon rapport résultats/coût pour le résultat espéré. La génomique remettrait en cause ce rapport : la collection de génomes complets peut être vue comme la plus grande collection « libre d'hypothèses préalables » de l'histoire de la biologie[27]. L'approche génomique globale est moins coûteuse que l'approche gène par gène (*i.e.* sujet par sujet), et les données primaires générées par un chercheur peuvent être ensuite examinées par la communauté scientifique selon d'autres perspectives, et en utilisant d'autres méthodes. De plus, cette recherche dirigée par les données n'est pas seulement une alternative, mais constitue une nécessité lorsqu'il n'y a pas de connaissances préalables suffisantes pour définir des hypothèses précises, et que des corrélations et régularités de grande échelle ne sont pas perceptibles « manuellement ».

Plusieurs scientifiques font remarquer que la génomique place ainsi le chercheur dans une position analogue à celle des explorateurs du 15e siècle devant des océans

24 Les génomiciens parlent littéralement d'outils de *data-mining*.
25 *« Ce qu'il faut bien comprendre quand on parle de révolution génomique, c'est qu'il ne s'agit pas simplement du fait qu'on a pu avoir davantage de données… Non, c'est que ça nous a permis de poser autrement des questions scientifiques, et même de se poser des questions impossibles à poser auparavant… »* (chercheur en génomique fonctionnelle, entretien #01).
26 L. GOODMAN, 1999, "Hypothesis-limited research", *Genome Research,* 9, p. 673-674.
27 *Ibidem*.

nouveaux et des *terrae incognitae*, ou le travail des naturalistes des 18e et 19e siècles, recueillant des spécimens de par le monde, en quête de règles et de formalisations. Dans tous ces cas, *l'exploration* est la seule voie. Pour les biologistes du 19e siècle, un même type d'approche dirigée par les données a conduit à la constitution d'un vaste corpus de données (observations, spécimens…) sans cadre théorique préalable, dont l'interprétation a servi par exemple de base aux théories de Darwin sur l'évolution des espèces[28].

La vision dichotomique des approches *« data-driven »* et *« hypothesis-driven »* a suscité bien des controverses en génomique. Ainsi en 2000, lors d'un congrès sur la génomique à Berlin, un intervenant prétendait que : « Dans une dizaine d'années, avoir une approche de la science basée sur des hypothèses, ce sera comme défendre la théorie selon laquelle la Terre est plate. »[29] Certains scientifiques ont émis des craintes que dans un futur proche les techniques d'exploration automatisée des données viennent rivaliser avec la recherche traditionnelle, tirée par des hypothèses, le débat se cristallisant en quelque sorte autour d'une vision où les machines et les logiciels viendraient affronter les êtres humains sur le terrain des découvertes scientifiques… Plusieurs auteurs ont fait remarquer qu'une telle vision était sans doute abusive : la révolution bioinformatique est certes venue bouleverser les pratiques de recherche scientifique, mais elle ne saurait se substituer aux êtres humains ! Par exemple, les logiciels de formulation d'hypothèses se contentent d'extrapoler des hypothèses à partir de résultats existants, ils n'en « inventent » pas de nouvelles. Si l'on sait par exemple que l'apolipoprotéine E4 est un facteur à risque de la maladie d'Alzheimer, il est presque « automatique » de se demander si E4 est un facteur de risque pour d'autres maladies neurologiques, ou si E4 interagit avec d'autres facteurs de risque, et de lancer des requêtes d'analyse sur ces pistes. Les logiciels de formulation d'hypothèses ne remplacent donc pas le chercheur, mais l'aident à rassembler et intégrer les données disponibles pour formuler des hypothèses de manière rapide, systématique et extensive. Il s'agit encore une fois d'un moyen d'augmenter l'efficacité et le rendement de la recherche scientifique[30].

---

28 D. DEPEW, B. WEBER, 1995, *Darwinism Evolving: System Dynamics and the Genealogy of Natural Selection*, Cambridge, MIT Press ; F. GANNON, "Back to Darwin?", 2000, *European Molecular Biology Organization Reports*, 1, p. 373.

29 Cette anecdote est relatée par GANNON, 2000, *art. cit.*

30 J. ALLEN, 2001, "*In silico veritas*. Data-mining and automated discovery: the truth is in there", *EMBO Reports*, 2, p. 542-544 ; N. SMALHEISER, 2002, "Informatics and hypothesis-driven research", *EMBO Reports*, 3, p. 702.

Dans ces conditions, il semble plus judicieux de ne pas réduire la spécificité de l'espace cognitif de la génomique à sa dimension *« data-driven »*, en envisageant celle-ci comme venant purement et simplement annuler la pertinence des approches dirigées par des hypothèses, mais de considérer plutôt que l'approche génomique vient bouleverser d'une certaine manière la place des hypothèses et des expériences dans le régime de découverte des sciences de la vie.

Lorsqu'il étudie les types de trajectoires dans lesquelles sont prises les tentatives scientifiques pour produire des découvertes plus ou moins « robustes », Rip recense trois modalités principales de production de connaissances[31] :

1°) un mode « traditionnel », dans lequel les connaissances sont *incorporées* dans des personnes détentrices de savoirs et de savoir-faire, et circulent sous forme de transmissions, d'articulations et de codifications partielles entre des pratiques locales. Ce mode, qui est celui du savoir artisanal (entre autres), se retrouve également dans plusieurs pans de l'activité scientifique contemporaine, dans le cas par exemple de l'acquisition du jugement clinique dans la pratique médicale ;

2°) le mode de « l'histoire naturelle », dans lequel des « amateurs » (figure centrale aux 17^{e} et 18^{e} siècles) *circulent* de par le vaste monde, et *collectent* observations, spécimens, et échantillons, qui sont ensuite acheminés vers les muséums et les jardins progressivement mis en place pour les accueillir. Ce sont ensuite des savants qui y étudient les collections ainsi rassemblées, et cherchent à repérer les régularités (les *« patterns »*) qui lient ces données dans le temps et dans l'espace ;

3°) le mode « expérimental », se déroulant dans l'espace clos du laboratoire, dans lequel les scientifiques conçoivent des expériences grâce à des processus de « réduction » ou de « restriction » (*restrictedness*) de la variété et de la complexité des phénomènes « naturels », aboutissant à la création, l'observation et l'interprétation de phénomènes en conditions contrôlées. L'idée sous-jacente à ce mode est que les phénomènes créés sous conditions restreintes reposent sur des régularités généralisables, dont la validité dépasse le contexte local de l'expérience, à condition de pouvoir répliquer ce dernier. Collins,

31 A. RIP, 1982, *The Development of Restrictedness in the Sciences*, *In :* N. ELIAS, H. MARTINS, R. WHITLEY (dir.), *Scientific Establishments and Hierarchies*, Dordrecht, Reidel ; A. RIP, 2002, *Science for the 21st Century*, *In :* P. TINDEMAN, A. VERRIJN-STUART, R. VISSER (dir.), *The Future of the Sciences and Humanities. Four analytical essays and a critical debate on the future of scholastic endeavour*, Amsterdam, Amsterdam University Press, p. 99-148. On trouve une démarche analogue dans J. PICKSTONE, 2000, *Ways of Knowing. A New History of Science, Technology and Medicine*, Manchester, Manchester University Press.

notamment, a montré à quel point des dimensions comme la sous-détermination des connaissances[32], la réduction de la variété, le contrôle des paramètres et des périmètres des expériences, ainsi que leur reproductibilité, étaient cruciales dans ce mode de connaissance[33].

Le mode de l'histoire naturelle, que l'on peut faire remonter aux tentatives des chercheurs des 17e et 18e siècles pour « cartographier » le monde et son développement[34], a été progressivement relégué à l'arrière-plan du paysage cognitif avec la montée, dès le 19e siècle, de la « haute » science expérimentale : une hiérarchie s'établit entre les disciplines scientifiques, qui clame que les sciences travaillant sous le régime de la « *restrictedness* » sont davantage aptes à produire des résultats valides et généralisables[35]. Cette représentation consacre au 20e siècle la domination de la physique des particules et de ses

32 Le concept de sous-détermination des connaissances renvoie au fait que dans le mode expérimental, il n'existe pas de certitude que des expériences, résultats ou arguments futurs ne viendront pas bousculer les résultats et théories actuels.

33 Pour qu'une expérience puisse s'étendre par réplication dans un autre contexte local (par exemple lorsqu'un laboratoire tente de recréer un laser développé par un autre laboratoire), il faut souvent « visiter » le laboratoire original et acquérir des savoir-faire tacites, non répertoriés par les protocoles expérimentaux. Voir H. COLLINS, 1974, "The TEA-Set: Tacit Knowledge and Scientific Networks", *Social Studies*, 4, p. 165-186 ; H. COLLINS, 1975, *art. cit.* ; H. COLLINS, 1985, *Changing Order. Replication and Induction in Scientific Practice*, Chicago, University of Chicago Press.

34 Mode que Rip fait remonter encore plus loin, à la tradition aristotélicienne de collection d'observations et de récits de voyageurs (RIP, 1982, *op. cit.*).

35 Les études sociohistoriques consacrées à l'émergence de la biologie moderne aux États-Unis entre 1880 et 1925 montrent qu'il n'y a pas eu d'évolution linéaire de l'histoire naturelle vers le mode expérimental, mais une série de transformations au cours desquelles l'histoire naturelle, sans entièrement disparaître, ni être remplacée par l'expérimentalisme, est progressivement reléguée hors de l'espace professionnel de la biologie moderne. L'histoire naturelle continue d'exister dans les musées et les instituts de recherche appliquée, qui jouent un rôle important dans la formation des étudiants en biologie. Ce n'est que vers 1890, avec la réforme des programmes universitaires américains, et l'introduction des méthodes expérimentales et formelles dans les écoles, que les musées universitaires perdent leur importance. Les départements de biologie commencent alors à se tourner exclusivement vers la physiologie, l'expérimentation, la formalisation, et s'éloignent des recherches purement descriptives. Ces changements dans la division du travail scientifique vont de pair avec le mouvement d'« industrialisation de la science », qui modifie la structure organisationnelle de la recherche aux États-Unis : financement par les fondations et les entreprises ; bureaucratisation et étatisation de la gestion de la science ; orientation des programmes de recherche vers des sujets liés aux problèmes et à l'expansion de l'industrie ; changements de méthode (formalisation, quantification). Voir à ce propos K. BENSON, 1988, "From Museum Research to Laboratory Research: The Transformation of Natural History into Academic Biology", *In :* R. RAINGER, K. BENSON, J. MAIENSCHEIN (dir.), *The American Development of Biology*, Philadelphie, University of Pennsylvania Press, p. 49-83. Susan Leigh Star a étudié les conséquences de ces transformations sur la figure du naturaliste amateur, le statut de l'histoire naturelle, et les pratiques associées à cette discipline, comme la taxidermie. Elle montre comment ces pratiques – qui ne peuvent plus, dans la configuration de la nouvelle biologie expérimentale, être industrialisées, formalisées ou assimilées par le travail des professionnels – se détachent de la composante scientifique et finissent par être cantonnées à une seule vocation didactique ou « décorative ». Voir S. STAR, J. GRIESEMER, 1989, "Institutional Ecology, 'Translations' and Boundary Objects: Amateurs and Professionals in Berkeley's Museum of Vertebrate Zoology, 1907-1939", *Social Studies of Science*, 19, p. 387-420, et S. STAR, 1992, *Craft vs. Commodity, Mess vs. Transcendence : How the Right Tool Became the Wrong One in the Case of Taxidermy and Natural History*, *In :* A. CLARKE, J. FUJIMURA (dir.), *The Right Tool for the Job: At Work in Twentieth Century Life Sciences*, Princeton, Princeton University Press.

idéaux interprétatifs, et la place tout en haut de la hiérarchie des disciplines, avec l'idée que la physique permet d'accéder à la connaissance et l'explication des éléments ultimes de l'univers. Corollaire de cette représentation : l'idée que la biologie – qui devient de plus en plus « moléculaire » à partir de la deuxième moitié du 20e siècle[36] – doit sa place dans la hiérarchie des disciplines à sa parenté avec la physique, notamment par le biais de la chimie.

Or, il semble qu'une « nouvelle histoire naturelle » est en train aujourd'hui de faire son apparition sur le devant de la scène disciplinaire. Ceci est dû en grande partie au renouveau des sciences consacrées à mesurer, cartographier et modéliser le monde, et qui ont acquis une actualité et une légitimité nouvelles grâce aux développements récents des technologies informatiques. Les sciences environnementales (climatologie, géochimie, hydrologie, etc.) sont emblématiques de ce type de connaissances, qui se démarquent de l'approche expérimentale et de ses *prédictions*, pour se déployer dans de nouvelles formes de *prévision*, à travers des modèles et des scénarios[37].

La génomique également, qui tire une partie de sa légitimité scientifique de son « hybridation » avec la haute science physique dans la biologie moléculaire, s'éloigne cependant en partie du modèle des sciences de la vie comme disciplines relevant du régime expérimental, et renoue avec la tradition de l'histoire naturelle, de par la nature même de ses pratiques fondamentales, recourant à la bioinformatique pour trouver des régularités dans de vastes pans de données collectées tous azimuts, pour ensuite lier ces données entre elles, et dans lesquelles la cartographie, la repérage de régularités (*pattern recognition*) et la modélisation jouent un rôle primordial. Dans ces conditions, ce qui semble constituer la génomique en un espace cognitif nouveau, c'est le fait qu'elle peut être envisagée comme une forme résurgente de l'« histoire naturelle », venant ainsi se superposer au paradigme expérimental dominant.

Nous pouvons illustrer une telle assertion en nous basant sur les exemples fournis par la littérature consacrée à mettre en évidence l'importance des pratiques de cartographie, de modélisation, de simulation et de reconnaissance de formes dans les sciences de la vie contemporaines, et qui évoquent les processus de « dématérialisation » et

36 Voir par exemple L. KAY, 1993, *The Molecular Vision of Life*, Oxford, Oxford University Press.
37 Voir H. KIEKEN, A. DAHAN, M. ARMATTE, 2003, « La modélisation : moment critique des recherches sur l'environnement », *Natures, Sciences, Sociétés*, 11 (4), p. 396-403.

de « rematérialisation » de la science à l'intérieur d'ordinateurs, de logiciels, de banques de données et d'images, analysent les tentatives de la génomique structurale pour obtenir des modèles tridimensionnels de repliement des protéines, ou celles de la recherche *in silico* pour modéliser sur ordinateur le fonctionnement des gènes[38].

L'historien des techniques David Gugerli a étudié la fonction des technologies de visualisation et d'imagerie en biomédecine et dans les biotechnologies[39], montrant que dans ces domaines, où les objets de recherche ne peuvent être visualisés directement, et doivent être *technologiquement construits*, les images *high-tech* produites par les méthodes et procédures de microscopie, biochimie, ou de cartographie, couplées à l'outil bioinformatique, sont des médiateurs essentiels entre pratique et connaissance scientifiques[40].

Les activités de cartographie, constitutives de la démarche même de la génomique[41], ont également fait l'objet de plusieurs études de la part des historiens et des sociologues des sciences et des techniques[42]. Ces études montrent l'existence de plusieurs « traditions techniques » de cartographie dans les pratiques génétiques et génomiques[43]. Par exemple, l'étude du génome humain est souvent construite et représentée (à la fois par les scientifiques et les profanes) comme une procédure de cartographie d'un « paysage » du génome – abstraction d'un paysage naturel – déjà existant. Ce travail ne se réduit pas à l'obtention de la simple séquence d'ADN, mais englobe également la localisation et la différenciation des composants du génome. Les scientifiques espèrent trouver grâce à cette

38 Voir par exemple les travaux de Timothy Lenoir sur l'informatisation de la biomédecine : T. LENOIR, 1999, "Shaping Biomedicine as an Information Science", In : M. BOWDEN, T. HAHN, R. WILLIAMS, *Proceedings of the 1998 Conference on the History and Heritage of Science Information Systems*, Medford, Information Today, p. 27-45.

39 D. GUGERLI, B. ORLAND, 2002, *Ganz Normale Bilder. Historische Beiträge zur visuellen Herstellung von Selbstverständlichkeit*, Interferenzen 2, Zurich, Chronos. Gugerli a également étudié les pratiques de cartographie en génomique, dans D. GUGERLI, 2004, *Mapping: a communicative strategy*, In : J.-P. GAUDILLIÈRE, H.-J. RHEINBERGER (dir.), *From Molecular Genetics to Genomics. The Mapping Cultures of Twentieth-Century Genetics*, Londres, Routledge.

40 Une telle approche rejoint les analyses de Bruno Latour sur les modes de représentation scientifique. Les images scientifiques ne sont pas simplement une reproduction ou imitation d'objets préexistants : c'est dans le processus de visualisation lui-même que se construit la référence aux images. B. LATOUR, 1985, *Les « vues » de l'esprit*, In : B. LATOUR, J. de NOBLET (dir.), *Culture Technique*, 14 [numéro spécial : Les « vues » de l'esprit].

41 Pour s'en assurer, il suffit par exemple de constater le rôle central de l'objectif de cartographie des chromosomes humains au sein du HGP (chapitre 1).

42 Un ouvrage collectif récent est entièrement consacré à l'étude des « cultures de la cartographie » au cours du 20e siècle, allant des premiers projets de cartographie génétique en 1910, avec les expériences de Morgan sur la drosophile à l'université de Columbia, jusqu'au développement des pratiques de cartographie génomique dans le Projet Génome Humain : GAUDILLIÈRE et RHEINBERGER (dir.), 2004, *op. cit.*

43 Pratiques parmi lesquelles on trouve principalement : la cartographie des chromosomes, le séquençage, les cartes d'expression, la cartographie des distributions de fréquences géniques, la cartographie des liaisons génétiques, et la cartographie des contigs.

version complexe de la carte (il serait plus judicieux de parler d'un « atlas ») un moyen de représenter les « lieux » et la localisation des gènes prédisposant à telle ou telle caractéristique normale ou pathologique, avec des références aux fonctions, relations et interactions entre les bases d'ADN, les protéines et les processus organiques.

En génomique les deux principales formes de cartographie utilisées sont la carte génétique et la carte physique. La carte génétique sert à explorer la transmission de caractères génétiques spécifiques à différents membres des familles testées. Les chercheurs marquent d'abord de manière arbitraire des segments chromosomiques, et regardent ensuite si ces segments marqués sont transmis au sein des familles testées, et s'il y a des mutations. Ils définissent ainsi les positions relatives de ces caractères sur le génome plutôt que leur position absolue correspondant aux intervalles réels ou physiques de ces segments sur le génome. La cartographie physique, elle, est basée sur le principe du « découpage » de l'ADN en petits morceaux, et tente de reconstruire ce dernier comme un puzzle afin de déterminer la succession « naturelle » des bases[44]. Le généticien Daniel Cohen, l'un des « pères » de la première carte physique complète du génome humain, a montré que l'on ne pouvait cartographier le génome exclusivement par l'une ou l'autre de ces méthodes : il faut une carte « intégrée » des sites géniques, qui permette de comparer les marqueurs relatifs (ou « balises ») de la carte génétique avec les intervalles réels de la carte physique, afin de trouver les « sites » des gènes[45]. On peut alors comparer, par exemple, ADN normal et ADN pathologique, afin d'identifier les gènes des pathologies, c'est-à-dire associer des fonctions pathologiques aux sites cartographiés.

Ces quelques exemples, qui mettent en évidence la centralité des pratiques de cartographie et de reconnaissance des formes au sein de l'espace cognitif de la génomique, montrent à quel point cette dernière implique un travail différent de celui qui se donne à voir dans le régime expérimental, consacré à construire, mesurer et interpréter dans l'espace « restreint » du laboratoire des phénomènes sous conditions contrôlées. Ceci ne signifie nullement – le cas du Service de Génomique Fonctionnelle du CEA le prouve – que les deux régimes (celui de la nouvelle histoire naturelle et celui de l'expérience) ne puissent coexister au sein d'un même laboratoire : il existe cependant une frontière entre

44 On remarquera que ce principe de « déconstruction » et de « reconstruction » inhérent à la cartographie physique n'est pas congruente avec la conception traditionnelle (géographique) de la cartographie…
45 D. COHEN, 1993, *Les Gènes de l'espoir : à la découverte du génome humain*, Paris, Robert Laffont.

ces pratiques, perceptible dans l'organisation même de l'espace du laboratoire. Nous avons ainsi une première interprétation de la séparation spatialement inscrite entre l'espace de la biologie moléculaire « classique » et celui de la génomique.

2 – Aspects sociotechniques de l'espace génomique

Il ne faudrait toutefois pas déduire de ce qui précède que l'ordre et la structure de l'espace génomique sont directement issus des caractéristiques et propriétés *intrinsèques* aux outils, instruments et techniques qui l'équipent. La topologie de cet espace est davantage façonnée par des pratiques de recherche et des choix d'organisation, c'est-à-dire par la manière dont il est collectivement exploré par tous ceux qui le construisent, l'habitent et/ou le traversent : en ce sens, l'espace génomique est un espace sociotechnique. À quoi renvoie, dans ces conditions, la centralité des dispositifs techniques que nous avons mise en lumière plus haut ? Selon nous, cette centralité est à comprendre au prisme de l'encastrement des règles sociales dans les dispositifs instrumentaux, à travers les possibilités d'action que les instruments et les artefacts confèrent, mais également à travers les contraintes qu'ils font peser sur l'action.

Dans cette section, nous nous penchons tout d'abord sur la guerre des stratégies de séquençage qui opposa secteur public et secteur privé dans la course au génome humain. L'existence de constructions différenciées dans les logiques de recherche et la régulation de l'accès aux connaissances montre que la conception et l'utilisation de techniques concurrentes véhiculent des normes et des représentations sociales particulières. C'est principalement par des dispositifs techniques que se hiérarchisent ici les priorités, que s'établissent les ordres et les règles, et moins par des normes et des valeurs intériorisées dans un ethos. Le résultat de l'interaction entre ces logiques concurrentes se manifeste également par l'émergence de nouvelles solutions techniques (ici une stratégie hybride de séquençage émerge parmi les chercheurs du HGP à la suite de leur confrontation avec les prétentions de la firme Celera.)

Nous regardons ensuite comment les leaders du Projet Génome Humain ont mis au point, via un artefact technique (les STS), un dispositif de traduction liant entre elles des données hétérogènes (produits en des lieux différents par des techniques différentes), ce qui nous fournira un exemple supplémentaire du contrôle social exercé par les dispositifs techniques sur les pratiques de production, de formatage et de partage de données.

2.1 – *Shotgun* hiérarchique vs. *shotgun* aléatoire global, ou la guerre des stratégies de séquençage entre public et privé

Jusqu'au milieu des années 1990, les progrès accomplis en cartographie physique et génétique du génome humain étaient certes encourageants, mais le séquençage à proprement parler du génome humain n'avait pas encore véritablement débuté. Un des problèmes rencontrés par les scientifiques du HGP concernait le choix de la technique de séquençage la plus appropriée pour séquencer un génome d'une taille aussi importante que celui de l'être humain. Traditionnellement, les laboratoires de microbiologie utilisaient une stratégie connue sous le nom de « clone par clone » afin de séquencer les génomes : la méthode consistait à cloner de grands fragments du génome à l'intérieur d'un vecteur (par exemple des chromosomes bactériens artificiels[46] pour les fragments de grande taille), puis à assembler ces morceaux (les contigs) en une carte physique, en se basant sur leurs régions chevauchantes. On séquençait ensuite ces BAC, et on les compilait pour obtenir enfin la séquence du génome entier. Cette méthode traditionnelle de séquençage était longue, méticuleuse, et chère. Cependant, sa validité scientifique faisait l'unanimité au sein de la communauté scientifique.

Vers 1995, de nouvelles méthodes, plus rapides et plus économiques, commencent à être proposées, mais leur validité et leur efficacité restent à prouver. Ces méthodes reposent sur une technique de base, dite « *shotgun* », dont le principe est le suivant : il s'agit de découper le génome à séquencer en un grand nombre de fragments de très petite taille, puis de séquencer les extrémités d'une partie de ces fragments. Les séquences obtenues sont ensuite assemblées sur la base de leurs chevauchements pour essayer de produire la séquence complète. Ce principe de base du *shotgun* était connu et utilisé depuis longtemps (notamment pour l'étude des protéines dans les années 1950), et fut utilisé pour séquencer des virus, comme le bactériophage lambda en 1982. L'innovation qui va être proposée, par Craig Venter principalement, consiste à appliquer la stratégie *shotgun* au séquençage de grands génomes, dans leur intégralité, en utilisant des moyens informatiques pour analyser et réassembler les millions de fragments. Grâce à cette technique, baptisée *whole genome shotgun* (*shotgun* aléatoire global[47]), et développée par le TIGR en 1995, le génome dans son intégralité est fragmenté de manière aléatoire, afin de créer une banque hautement redondante. Des fragments dans cette banque sont alors

46 BAC.
47 Abrégé en WGS.

choisis au hasard, leurs extrémités sont séquencées, puis les séquences d'extrémités chevauchantes sont assemblées au moyen de méthodes informatiques[48], afin de reconstituer la séquence du génome. La technique WGS, très intensive en moyens informatiques, requiert l'obtention d'un nombre suffisant de fragments pour couvrir le génome dans son intégralité (sinon la séquence finale comportera des « trous », ce qui est d'autant plus probable que le génome est grand), et nécessite que l'on puisse lors de l'assemblage éviter le piège des séquences répétées (qui introduisent des erreurs dans la séquence finale).

Au moment de l'annonce de cette nouvelle technique, seul 3% du génome humain avait été séquencé par le HGP, grâce à la méthode clone par clone, et les leaders du projet étaient convaincus que le WGS ne pourrait produire des données génomiques de qualité, sans « trous » dans la séquence. Ils pensaient en outre qu'il serait impossible pour les ordinateurs de réassembler les millions de fragments d'ADN du génome humain en une séquence finale. Pourtant, Craig Venter va réussir à valider l'utilisation de cette technique aléatoire globale grâce à quelques succès de séquençage : le TIGR parvient en 1995 à séquencer le génome de la bactérie *Haemophilus influenzae*, puis trois génomes bactériens en 1996 sont séquencés en utilisant le WGS, et finalement en 2000 la firme Celera l'utilise pour séquencer le génome de la drosophile[49]. Les sociétés privées qui se lancèrent dans la course au séquençage (Celera Genomics, Syngenta, Incyte ou Collaborative Research par exemple) favorisaient le WGS, car elle était plus rapide et économique que la stratégie clone par clone. On estimait ainsi en 1997 le coût du séquençage d'une paire de base par la technique clone par clone à 0,30 $, contre 0,01 $ la paire de base brute séquencée par WGS[50].

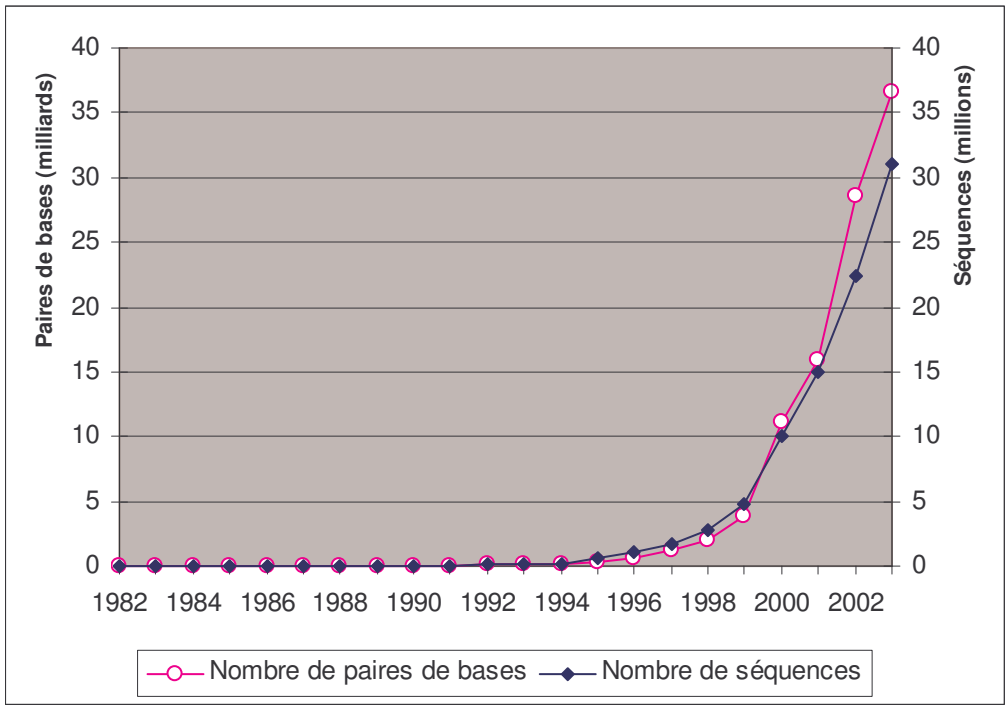
À partir de 1997, le HGP adopta une technique hybride pour le séquençage du génome humain. Cette technique, dite « *shotgun* hiérarchique », est un compromis entre une phase « ordonnée » de cartographie physique et une phase « aléatoire » de séquençage à l'échelle des grands clones. La cartographie physique permet d'ordonner le long du génome des clones de grande taille, puis chacun de ces clones est séquencé par la méthode *shotgun* : la phase de séquençage aléatoire est ainsi conduite sur chacun des grands fragments ordonnés de la carte, et non sur l'ensemble du génome. Plusieurs raisons

48 Le TIGR développe en 1995 un algorithme d'assemblage (*TIGR Assembler*).
49 La séquence complète de la drosophile publiée par les chercheurs de Celera comportait cependant 2 500 « trous ».
50 Selon les estimations de J. WEBER, E. MYERS, 1997, "Human whole-genome shotgun sequencing", *Genome Research*, 7, p. 401-409.

motivaient un tel choix : la stratégie du *shotgun* hiérarchique permet de réduire la difficulté d'assemblage à des fragments qui font au maximum 300 000 paires de bases, au lieu des 3 milliards du génome entier. Il est en outre plus facile de répartir le travail entre plusieurs collaborateurs avec un minimum de coordination, de minimiser les erreurs d'assemblage (puisque l'on connaît la provenance des séquences), de vérifier la validité de la séquence assemblée, et d'éviter en partie les problèmes posés par le polymorphisme[51]. Cette stratégie permet également de se focaliser sur le travail de finition : on peut repartir à volonté du fragment sur lequel on travaille pour « parfaire » le séquençage (vérifier les erreurs, « boucher les trous » dans la séquence, etc.) Cependant le *shotgun* hiérarchique reste relativement lent et coûte plus cher que le WGS, principalement à cause de la phase préalable de cartographie des clones.

Au début du projet, les responsables du HGP disposaient de peu d'éléments pour convaincre les financeurs qu'une telle stratégie hybride de séquençage avait une chance de réussir. Les premiers signes encourageants concernant le *shotgun* hiérarchique vinrent de l'étude de l'organisme modèle *C. elegans*. Le séquençage de son génome (de 97 millions de paires de bases) avait été entrepris en 1990 suivant cette stratégie, à partir d'une carte physique de cosmides et de YAC, par les groupes du Centre Sanger et de l'université Washington à Saint-Louis (Missouri). Ce n'est qu'en 1998 (année de la publication de la séquence complète du génome de *C. elegans*) que l'utilisation de la stratégie du *shotgun* hiérarchique fut validée et adoptée par le HGP pour le séquençage du génome humain. L'utilisation de cette technique hybride accéléra considérablement la vitesse de séquençage, comme le montre l'évolution de la progression du nombre de paires de bases séquencées déposées dans la base GenBank par les équipes du HGP (figure 2.1).

51 Dans un séquençage aléatoire global, même en partant d'un seul individu, on assemble en effet des séquences qui proviennent de deux chromosomes.



(Source : données de GenBank)

FIG. 2.1 – ÉVOLUTION DU SEQUENÇAGE DU GENOME HUMAIN PAR LE HGP, ESTIMEE GRACE AU NOMBRE DE PAIRES DE BASES ET DE SEQUENCES DEPOSEES DANS GENBANK (1982-2003)

Un des enjeux majeurs de la course au séquençage du génome humain engagé entre l'effort « public » du HGP et les firmes privées (Celera en tête) concernait la vitesse et le coût du séquençage final, et était directement lié au choix de Celera – qui prétendait pouvoir séquencer le génome humain plus rapidement et à moindres frais que le HGP – d'utiliser le WGS, sans clonage préalable de grands fragments, suivi d'un réassemblage global informatisé. À la suite de la publication en 2001 par le HGP et Celera de leurs ébauches respectives de la séquence complète du génome humain, reposant chacune sur une méthode particulière, plusieurs chercheurs ont fait remarquer que la séquence publiée par Celera n'était pas aussi *whole genome shotgun* qu'elle le prétendait, car elle empruntait largement à la séquence du HGP pour boucher une multitude de « trous »[52]. La version Celera du *working draft* du génome humain se présentait sous une forme morcelée, et la séquence « publique » (disponible sur Internet) avait été découpée et utilisée par les scientifiques de Celera pour rétablir l'ordre des innombrables fragments obtenus par *shotgun*, que les techniques informatiques avaient été impuissantes à assembler, ainsi que pour combler les lacunes des séquences obtenues par WGS. La controverse sur la validité

52 Voir par exemple R. WATERSTON, E. LANDER, J. SULSTON, 2002, "On the sequencing of the human genome", *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 99 (6), p. 3712-3716.

de la méthode WGS à l'échelle des génomes de grande taille, qu'on croyait fermée avec le séquençage réussi par Celera de *Drosophila melanogaster* restait donc toujours vive[53] : il semble que la rapidité du séquençage entrepris par Celera reposait davantage sur la multiplicité des séquenceurs capillaires dont disposait la firme qu'à la technique WGS par elle-même. La grande entreprise Perkin-Elmer, qui soutenait financièrement Celera, avait en effet fourni à la firme 300 séquenceurs ABI Prism 3700 (fabriqués par sa division Applied Biosystems), capables chacune de produire quotidiennement entre 500 et 1 000 séquences[54]. Cette hypothèse semble être confirmée par le fait que dès que le consortium public du HGP a pu disposer du même nombre de séquenceurs capillaires (vers l'an 2000), sa cadence en utilisant le *shotgun* hiérarchique a atteint et même dépassé celle de Celera.

Au-delà des controverses liées à la validité de la méthode WGS pour le séquençage des grands génomes, et aux facteurs expliquant les succès de Celera en matière de séquençage (méthode employée *vs.* équipement supérieur et réutilisation de résultats du domaine public), le choix différencié des technologies de séquençage par les laboratoires publics du HGP et les firmes privées apporte quelques éclairages sur les contours de l'espace génomique.

Ce cas illustre en premier lieu le fait que l'on ne saurait recourir à un quelconque déterminisme technologique pour expliquer les trajectoires technologiques empruntés au sein de cet espace : on y trouve plusieurs options technologiques concurrentes, qui ne sont pas toutes pareillement explorées par les différents acteurs. Le choix des options et leur adoption dans un répertoire d'action sont guidés par les objectifs et les stratégies des acteurs. Le choix risqué de l'utilisation du WGS par les firmes privées lancées dans le séquençage renvoyait à leur intention de rendre payant l'accès à leurs données de séquences brutes, et de déposer rapidement des demandes de brevets sur les gènes séquencés. Ceci explique la « course » de vitesse et de quantité pour devancer le HGP, au détriment du contrôle rigoureux de la qualité des séquences produites et de l'homogénéité du produit fini (d'où une version morcelée de la séquence finale du génome humain). C'est en ce sens également qu'il faut lire la focalisation sur les séquences exprimées, au détriment des régions non codantes du génome. Les partisans du WGS, challengers du

53 Plusieurs critiques ont fait remarquer que même dans le cas de la drosophile, Celera a dû séquencer une quinzaine de fois le génome pour pallier les lacunes du *shotgun* aléatoire global, ce qui en a doublé les frais, et a dû avoir recours aux sous-clones pour raffiner la séquence.

54 L'ABI Prism 3700, séquenceur révolutionnaire reposant sur l'électrophorèse capillaire, séquence en 15 minutes ce qui prenait 8 heures avec les séquenceurs de la génération précédente.

HGP, disposaient en outre d'un accès privilégié à une instrumentation de pointe et coûteuse, avantage dont ils ont usé pour faire leur entrée sur le terrain du séquençage vers 1995, en proposant des innovations technologiques en matière de séquençage (recours aux séquenceurs « dernier cri » et aux techniques informatisées d'assemblage et d'analyse de fragments aléatoires d'ADN).

Le WGS, avec l'important soubassement informatique qu'il suppose, ne faisait initialement pas partie des compétences traditionnelles des laboratoires académiques de microbiologie. La validité scientifique de cette méthode posait en outre problème aux équipes du HGP. Toutefois, même lorsque les succès de séquençage des firmes privées utilisatrices du WGS semblèrent valider cette technique, elle ne fut pas adoptée et incorporée aux pratiques de séquençage des laboratoires publics. Ces derniers adoptèrent plutôt une stratégie hybride, reflétant le compromis entre la nécessité de rapidité et de rendement, et des dimensions importantes aux yeux des responsables du programme « public » de séquençage du génome humain : la cartographie du génome humain, la ré-exploitation et la circulation des données produites, la possibilité de faire des expériences supplémentaires (à partir des clones), l'exploration des fonctions des régions non-codantes du génome, et le contrôle de la qualité de la séquence finale (absence d'erreurs et de « trous », version homogène…) Le choix du *shotgun* hiérarchique, avec son découpage du génome en clones qui sont autant de sous-projets, reflétait également le caractère « distribué » de l'initiative de séquençage public, et les caractéristiques de ce réseau lâche et décentralisé. En effet, l'adoption du WGS par le HGP aurait sans doute signifié qu'un grand laboratoire central se charge de l'ensemble du processus de séquençage du génome intégral – qu'il y ait du moins une coordination beaucoup plus centralisée des opérations de séquençage et d'assemblage des fragments aléatoires. Au-delà du fonctionnement en réseau et aux besoins d'économies de coordination du HGP, la stratégie du *shotgun* hiérarchique témoigne également d'une forme d'inertie technologique, qui renvoie au poids des investissements scientifiques et technologiques précédents. Au moment où apparaît le WGS, cela fait une bonne dizaine d'années que le HGP s'est engagé sur le sentier de la cartographie et de la stratégie « clone par clone ». Le choix d'une option technologique « hybride » illustre la manière dont tentent de se résoudre dans le plan de la technique des tensions appartenant à des dimensions hétérogènes.

2.2 – Les STS, un langage commun pour cartographier le génome humain : la fin de l'économie des clones ?

Comme nous l'avons évoqué plus haut, cartographier un génome, c'est avant tout établir dans ce « paysage » composé d'ADN des repères identifiables, qui serviront de points de référence pour de futures activités (séquençage, identification de gènes, etc.) Au fur et à mesure de l'évolution du champ de la cartographie, et des intérêts scientifiques, plusieurs technologies de cartographie ont été explorées, qui ont permis de produire une impressionnante variété de types de cartes, utilisant toutes différents repères (ou marqueurs), et fournissant des informations d'ordres divers. Deux grandes catégories de cartes sont ainsi apparues : les cartes physiques, qui représentent les relations spatiales entre ces repères, et les cartes génétiques, montrant les régularités dans la transmission des gènes. Plusieurs sous-types de cartes, renvoyant à des méthodes différentes, ont été mis au point à l'intérieur de ces deux grandes catégories. Cette extrême diversité pose cependant problème lorsqu'il faut comparer entre elles des cartes obtenues par le biais de techniques différentes : difficile de comparer par exemple une carte de restriction avec une carte de contigs, ou de relier les informations fournies par une carte génétique avec celles d'une carte physique…

À la fin des années 1980, ce problème devient crucial au sein du HGP, lorsqu'il s'agit de réfléchir aux moyens de rassembler et de coordonner l'ensemble des efforts en cartographie que les différentes équipes partenaires du programme devront fournir, afin de produire une carte physique du génome humain[55]. En 1989, quatre génomiciens réputés proposent une méthode permettant de trouver un « langage commun » aux différentes techniques de cartographie[56]. Cette méthode repose sur l'utilisation d'un nouveau type de balise, les STS (*sequence-tagged sites*, littéralement « sites balisés par une séquence »), dont le principe consiste à rechercher dans une séquence génomique de courtes séquences d'ADN qui y apparaissent de manière unique, et peuvent ainsi en constituer une sorte de « signature » spécifique :

55 On se souviendra en effet que, sur la base du rapport du NRC, les instances responsables du HGP s'étaient fixé comme objectif d'établir une carte physique du génome humain avant d'en débuter le séquençage (chapitre 1). Le NRC préconisait que cette carte physique prenne la forme d'un « hybride » entre une carte de restriction et une carte de contigs.

56 M. OLSON, L. HOOD, C. CANTOR, D. BOTSTEIN, 1989, "A common language for physical mapping of the human genome", *Science*, 245, p. 1434-1435. Olson, Hood, Cantor et Botstein firent partie du panel d'experts du NRC chargés par le Congrès américain de produire des recommandations sur la cartographie et le séquençage du génome humain.

> *La présente proposition n'est pas une stratégie alternative de cartographie du génome humain : [elle] redéfinit le produit final, et ne constitue pas en elle-même une nouvelle méthode. L'idée serait de « traduire » les différents types de repères cartographiques dans le langage commun des STS.*[57]

L'utilisation des STS en cartographie offre la possibilité de trouver un référent commun aux différents types de repères produits par les diverses techniques de cartographie. Il suffit à cet effet d'examiner les différents repères afin de trouver des balises de séquences uniques. Ceci permet par exemple de combiner des cartes construites avec des méthodes différentes en une seule carte. Cet atout majeur explique en partie le succès du concept, qui est intégré dans le projet dès 1990 (préparation du premier plan quinquennal du HGP par le NIH et le DOE), et sert à définir l'objectif de cartographie fixé par le HGP pour les cinq ans à venir : « assembler des cartes STS de tous les chromosomes humains avec pour objectif de disposer de marqueurs espacés d'environ 100 000 paires de bases. »[58]

L'inventaire des séduisants atours des STS ne s'arrête cependant pas là. Avant l'avènement des STS, quasiment toute l'économie de la cartographie gravitait autour d'un artefact biologique : le clone, substrat matériel des repères cartographiés (principalement sous la forme de cosmides, BAC ou YAC). Sur la carte physique d'un chromosome humain, par exemple[59], chaque repère consiste en un fragment identifiable d'ADN humain qu'on a cloné dans une bactérie (BAC) ou une levure (YAC). Les chercheurs désirant travailler sur une telle carte doivent avoir accès aux clones sous-jacents. Notamment, le seul moyen de déterminer si un échantillon d'ADN contient un repère spécifique est de tester cet échantillon en utilisant le clone renfermant le repère. Or, les clones font partie de ces produits de biologie moléculaire, étudiés par Knorr-Cetina, Jordan et Lynch, dont la préparation et la production requièrent du temps et des compétences qui sont difficiles à acquérir, et difficilement codifiables dans des manuels[60]. Ce sont en outre des ressources

57 *Ibidem*, p. 1434 (traduction de l'auteur).

58 NIH-DOE, 1990, *Understanding…*, *op. cit.* Cet objectif est repris dans la version de 1993 du plan : « Achever une carte de STS du génome humain d'une résolution de 100 kb. » (COLLINS et GALLAS, 1993, *art. cit.*)

59 Un exemple parmi bien d'autres serait la carte physique du chromosome 21, établie par le CEPH et le Généthon en 1992.

60 Voir à ce sujet "The dual organization of molecular biology laboratories", le neuvième chapitre de K. KNORR-CETINA, 1999, *Epistemic Cultures: How the Sciences Make Knowledge*, Cambridge, Harvard University Press, ainsi que la belle étude que Jordan et Lynch consacrent à la technique de préparation des plasmides dans les laboratoires de biologie moléculaire : K. JORDAN, M. LYNCH, 1992, "The sociology of a genetic engineering technique: ritual and rationality in the performance of the plasmid preparation and isolation procedure", *In :* CLARKE et FUJIMURA (dir.), *The Right Tool for the Job, op. cit.* Jordan et Lynch se demandent à quel moment une technique devient suffisamment standardisée et codifiée pour que l'on

rares et fragiles, qui en vue de leur utilisation future doivent être archivées et stockées avec le plus grand soin dans des compartiments réfrigérés, afin d'éviter toute contamination ou altération (ce qui arrive assez souvent). Les clones constituent de ce fait des objets centraux dans les pratiques de cartographie[61], et sont encastrés dans des relations d'échanges souvent tendues entre scientifiques. En posséder, pour un laboratoire, c'est disposer d'un avantage compétitif, et d'un outil de négociation : lorsqu'un scientifique désire avoir accès à des clones détenus par un autre laboratoire, cela implique un processus long, pénible et incertain. Les demandes prennent souvent la forme de négociations ardues pour déterminer la contrepartie de l'échange (ce qui se ramène par exemple à une place en tant qu'auteur dans une publication pour le scientifique qui fournit les clones), et sont suivies pour le demandeur d'une longue période d'attente, le temps que les clones soient préparés et acheminés par le laboratoire fournisseur[62]. La préparation, le conditionnement et l'acheminement des clones constituent des activités coûteuses en temps, et il arrive souvent que des laboratoires détenteurs de clones « à succès » (sur lesquels plusieurs scientifiques souhaitent travailler) soient submergés par les demandes et ne puissent plus y répondre. À la fin des années 1980, les responsables du HGP craignaient que ces désavantages liés aux clones ne soient amplifiés par l'envergure du projet, nécessitant la production et la mise en circulation de clones à une très grande échelle.

Or, les STS possèdent à cet égard une caractéristique majeure : définis par deux courtes séquences synthétiques (longues d'environ 20 ou 25 bases chacune) conçues à partir d'une région qui n'apparaît qu'une fois dans la séquence entière, ils peuvent être représentés comme une suite composée des lettres A, T, C et G, et sont donc essentiellement de « l'inscription pure », abstraite du substrat matériel initial :

> *L'écrasant avantage dont disposent les STS sur les repères cartographiques définis par d'autres moyens, c'est que la procédure testant la présence d'un STS particulier peut être intégralement décrite comme de l'information dans une base de données. Nul accès aux matériels biologiques ayant servi à la définition ou la cartographie d'un STS n'est nécessaire pour le scientifique désireux d'en tester la présence dans un échantillon d'ADN. Une entrée dans la base de données des STS inclurait non seulement la séquence brute à partir de laquelle un test PCR pourrait être entrepris, mais également des instructions détaillées pour un test PCR efficace.*[63]

---

puisse parler de « boîte noire », et montrent à travers l'exemple de la préparation des plasmides qu'il existe dans la pratique des zones de flou et des conflits d'interprétation même dans le cas des techniques les plus routinisées : ce qui peut apparaître au sociologue des sciences comme une « boîte noire » n'en est pas forcément une pour les praticiens…

61 Et dans les pratiques de biologie moléculaire en général.

62 Des anecdotes circulent cependant à propos de clones qui n'ont jamais été livrés…

63 OLSON *et al.*, *art. cit.,* p. 1434 (traduction de l'auteur.)

La méthode STS se distingue donc des autres méthodes de cartographie, qui nécessitent le passage par une étape biologique de clonage. Une fois le STS d'une séquence obtenue, on n'a plus besoin d'avoir accès au matériau biologique initial qui avait servi à établir la carte, et on peut directement en tester la présence dans un échantillon : les STS peuvent agir comme des « amorces » dans un test d'amplification par PCR afin de vérifier la présence ou l'absence du site dans n'importe quel échantillon d'ADN. On peut également utiliser des procédures informatiques (PCR électronique) pour repérer ces balises dans des échantillons d'ADN numérisés (ADN *in silico*).

Les STS ont été rapidement adoptés par le HGP, contribuant ainsi à reconfigurer les stratégies de cartographie et les pratiques scientifiques des laboratoires de biologie moléculaire, aux États-Unis surtout, et en Europe dans une moindre mesure. Ils ont profondément modifié la place de cette économie des clones dans le Projet Génome Humain, et permis de résoudre les problèmes liés à la circulation de ces derniers : désormais, il suffisait de publier les STS des repères cartographiés dans la base de données dbSTS de GenBank, ce qui les rendait immédiatement accessibles à l'ensemble de la communauté. Grâce à l'intégration de cet artefact, l'objectif final de la phase de cartographie physique du HGP s'est transformé : il fallait produire une carte ordonnant les STS, et révélant leur espacement. C'est autour de l'obtention de cette carte maîtresse qu'ont dû s'organiser les efforts de cartographie au sein des divers laboratoires participant au programme.

Cependant l'incorporation des STS dans le HGP ne renvoie pas uniquement à une rationalité technique : elle correspond à des motivations d'ordre organisationnel et managérial. Les STS dotent en effet le HGP d'un puissant outil d'évaluation et de contrôle, de par leur aptitude à se transformer en indicateur de performance. Il devient possible par exemple de mesurer l'avancée de la cartographie physique du génome humain en comptabilisant le nombre de STS produits, ce qui serait impossible en l'absence d'un tel dispositif de traduction des différents repères de cartographie. En mesurant le nombre de STS produits par les différents laboratoires impliqués dans la cartographie physique du génome humain au sein du HGP, il devient enfin possible de comparer leur « productivité », indépendamment de la technique de cartographie employée. Les financeurs peuvent ainsi définir des objectifs en termes de nombre de STS à produire, et évaluer sur cette base les résultats des différents organismes financés par le HGP.

Les STS, par leur capacité à fournir un outil d'évaluation de la performance des groupes impliqués dans le HGP, deviennent donc une entité importante au sein du programme. C'est ainsi que, dès le début des années 1990, dans les colloques de génomique, les progrès accomplis en cartographie sont mesurés en termes de STS. Les cartes GeneMap'96 et GeneMap'98 sont des cartes basées sur les STS (cartes d'hybrides d'irradiation). Cependant cette « obsession américaine » autour des STS est critiquée par les participants européens au HGP, qui dénoncent un coûteux syndrome managérial, trahissant la volonté des leaders américains de « gouverner » le HGP de manière centralisée, depuis l'institut génomique du NIH.

En outre, disposer seulement des STS, et non des clones, n'autorise pas la conduite de certaines expériences, notamment pour identifier des gènes responsables de maladies. Le système STS n'est donc pas satisfaisant à tous points de vue, ce qui explique que la reconfiguration des pratiques de cartographie par les STS ne soit que partielle : on rencontre des formes de résistance, et la survivance de pratiques « alternatives » (échange de clones, etc.), surtout dans les laboratoires européens, c'est-à-dire des laboratoires sur lesquels la pression financière est de moindre ampleur, contrairement à ceux du NIH et du DOE, directement responsables auprès du Congrès pour la continuité du programme. C'est ainsi que la carte génétique de référence publiée en 1996 par le laboratoire français Généthon (carte qui a permis de cartographier de nombreux gènes associés à des maladies génétiques) est une carte de microsatellites, et non pas une carte d'hybrides d'irradiation utilisant les STS (comme GeneMap'98).

L'exemple de l'intégration des STS au sein du HGP fournit un exemple supplémentaire du rôle des artefacts dans la construction de l'espace génomique. On assiste ici à la mise au point d'un système technologique particulier pour cartographier et séquencer les grands génomes, afin de résoudre les problèmes de coordination d'une configuration marquée :

1°) par le fait que le HGP – « grand programme » d'échelle internationale et à long terme – est, de par son envergure, un type de projet totalement inédit dans le monde de la biologie, ce qui explique l'absence de répertoire d'action ou de modèle organisationnel « prêt-à-l'emploi » pour en régler le déroulement : l'économie des clones, qui rendait circulables les données produites par les laboratoires, ne convient pas au HGP car les clones ne circulent pas assez sûrement ni rapidement ;

2°) par une forte imprévisibilité des options technologiques : il existe plusieurs techniques concurrentes de cartographie, et nul ne sait comment vont-elles vont évoluer. On ne sait pas si des matériaux et des données utilisés par des chercheurs à un moment donné du projet (des clones par exemple) ne s'avéreront pas obsolètes ou inutilisables au fil du temps.

Les STS ont donc agi au sein du Projet Génome Humain comme un dispositif de traduction liant entre elles des données hétérogènes (issues de techniques différentes), organisant ainsi le « flot des données » [64]. Ils ont également relié entre eux des laboratoires éloignés dans l'espace, mais également dans le temps, grâce à la mémoire des bases de données génomiques, mémoire plus fiables que les bibliothèques de clones. Le cas des STS fournit également un exemple de contrôle social sur les pratiques de production et de partage de données, qui ne s'exerce pas ici *via* des normes intériorisées ou un ethos scientifique, mais à travers des moyens techniques et procéduraux, qui contraignent directement et matériellement les pratiques. Nous aurons l'occasion de rencontrer d'autres exemples illustrant l'importance de tels dispositifs de contrôle au sein de l'espace génomique, notamment au cours des chapitres 6 et 7.

2.3 – Un espace façonné par les attentes et les « visions » du futur

L'exemple des STS met en lumière un aspect intéressant de la construction de l'espace génomique : avant même leur adoption par la communauté des séquenceurs et des cartographes, et leur intégration comme pratique bien ancrée, les STS – pur concept guidant la préparation d'un premier plan quinquennal – avaient déjà modifié la vision que les responsables du HGP avaient du déroulement du programme pour les quinze années à venir. Avant l'avènement de la « proposition STS », on envisageait la cartographie du génome humain comme devant aboutir à la constitution d'importantes bibliothèques de clones, et les problèmes envisagés concernaient le financement et la construction de cette infrastructure de stockage, l'archivage et la conservation de ces bibliothèques, ainsi que l'organisation de la circulation et de la collection des clones… Avec l'introduction du concept des STS, on envisage le « produit fini » comme se matérialisant à l'intérieur de

64 HILGARTNER et BRANDT-RAUF, 1994, *art. cit* ; HILGARTNER, 1995, "Biomolecular Databases…", *art. cit.* ; S. HILGARTNER, 1995, *The Human Genome Project*, *In :* S. JASANOFF, G. MARKLE, J. PETERSEN, T. PINCH (dir.), *Handbook of Science and Technology Studies*, Londres, Sage Publications, p. 302-315.

bases de données informatiques. La vision globale du HGP (du moins en ce qui concerne la phase de cartographie) avait ainsi connu une importante modification avant même sa mise en œuvre. On observe le même type de phénomène dans le cas du choix des techniques de séquençage : ces choix sont guidés par les différentes représentations qu'ont les acteurs de ce qu'est l'espace génomique, et de sa dynamique. En faisant le pari d'utiliser le WGS, les firmes privées défendaient par exemple une vision de la génomique où les séquences brutes seraient constituées en données à accès payant et où le séquençage servirait à breveter des gènes (voire des EST) et à développer des applications commerciales. Pour d'autres acteurs, « la compréhension du génome n'est pas une fin en soi, c'est un moyen de répondre à des questions biologiques »[65], ce qui explique d'autres types d'investissements (en cartographie, en étude des régions non-codantes, etc.)

Ces observations nous montrent un espace génomique façonné par les attentes et les représentations des différents acteurs qui le traversent. Elles sont congruentes avec une sociologie des « *technological expectations* », telle que développée par van Lente, Rip, Brown *et al*., ou encore Hedgecoe et Martin[66], et qui met l'accent sur la manière dont des « visions », représentations et attentes particulières à propos du développement futur des technologies « façonnent » de nouveaux agendas de recherche, des types d'expérimentations, et participent à la construction de structures émergentes (industries, marchés, programmes de recherche). Les auteurs s'inscrivant dans cette perspective de recherche considèrent que dans un environnement d'incertitude, les arguments spéculatifs qu'échangent les acteurs ne doivent pas être considérés comme des élucubrations éphémères ou hors de propos. Au contraire, ils font partie des processus fondamentaux qui président à l'émergence de nouveaux réseaux sociotechniques. C'est pourquoi il importe de comprendre comment se forment les visions du futur des technologies, comment (et par qui) elles sont mobilisées, et à quel moment. Par exemple, van Lente montre que les « *expectation statements* » (que l'on pourrait traduire par « déclarations d'attentes ») à

65 Philippe Kourilsky, Directeur de l'Institut Pasteur, 2001.

66 H. van LENTE, 1993, *Promising Technology: The Dynamics of Expectations in Technological Development*, Enschede, University of Twente ; Van LENTE et RIP, 1998, *art. cit.* ; N. BROWN, B. RAPPERT, A. WEBSTER (dir.), 2000, *Contested Futures: A Sociology of Prospective Techno-science*, Aldershot, Ashgate Press ; A. HEDGECOE, P. MARTIN, 2003, "The Drugs Don't Work: Expectations and the Shaping of Pharmacogenetics", *Social Studies of Science*, 33 (3), pp. 327-364. Hedgecoe et Martin, par exemple, étudient les effets des « promesses » du HGP (voir chapitre 1) sur la reconfiguration des pratiques médicales et l'émergence d'une médecine génomique. Ils montrent comment la médecine est reconstruite en termes de génétique, et comment certains acteurs tentent d'intégrer la génomique dans le processus de conception de médicaments, afin de faire émerger une nouvelle structure industrielle : la pharmacogénomique. Les auteurs montrent que les « *expectation statements* » concernant la dynamique espérée de la pharmacogénomique façonnent la trajectoire de cette technologie naissante et ses conséquences socioéconomiques potentielles.

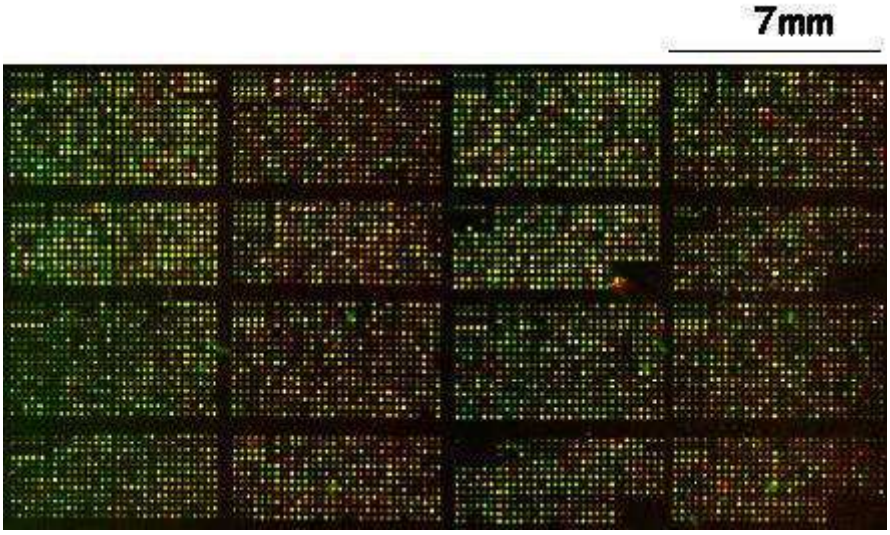
propos d'une nouvelle technologie sont une importante ressource pour les acteurs engagés dans des processus d'innovation, car elles permettent de légitimer des arguments, de capter l'attention, de mobiliser des ressources financières, de réduire les incertitudes inhérentes aux développements technologiques, et de prendre des décisions[67].

Ceci signifie que lorsqu'un espace comme celui de la génomique émerge, les différentes « visions » concernant son développement futur servent à enrôler le soutien et les ressources au sein d'un réseau sociotechnique émergent, visent à permettre les interactions entre ses acteurs, et guide le design physique des artefacts. Il existe une force des attentes et des visions agissant sur la mise en place des répertoires d'action et des agendas. Ce phénomène est irréductible à de simples composants rhétoriques ou cognitifs : il est encastré dans des artefacts, des types de stratégies, des formes de pratiques. Les exemples développés dans ce chapitre le montrent : défendre une vision, c'est également choisir certaines pratiques et en éliminer d'autres, privilégier un certain type d'expériences, utiliser des outils d'une certaine manière, choisir telle ou telle technique, développer tel type de partenariat commercial, etc. Nous serons attentifs au cours des chapitres suivants à cette dimension « façonnante » des différentes visions qui se développent dans l'espace génomique, lorsque nous tenterons d'expliquer des aspects de sa construction dans le cas français.

67 Van LENTE, 1993, *op. cit.*

Notes et documents du Chapitre 2

Fig. 2.2 – Exemple d'images d'hybridation obtenues grâce à la technologie des puces à ADN



Source : CEA (image représentant l'ensemble des séquences codantes de la levure *Saccharomyces cerevisiae*)[1]

1 Les couleurs des différents points représentent l'intensité des signaux d'hybridation (quelques éléments techniques sur la technologie des puces à ADN sont présentés au chapitre 6.)

Chapitre 3 – Traditions et ruptures dans l'espace génomique français

> « Je me souviens que lorsque je discutais avec les collègues américains du programme génome, ils me demandaient quelle était la différence entre physiciens et biologistes. Ils disaient que c'était comme dans les westerns, lorsqu'un convoi est attaqué par les Indiens : les physiciens mettent les chariots en cercle et ils tirent sur l'assaillant ; les biologistes, eux, mettent aussi les chariots en cercle, mais ensuite ils se tirent les uns sur les autres ! » (Jean-Louis Mandel, entretien #02)

Introduction

Quelles ont été en France les différentes traditions biologiques à travers lesquelles ont été façonnés et introduits les concepts, les méthodes et les instruments fondamentaux de la génomique ? C'est à cette question qu'est consacré l'essentiel de ce chapitre, qui couvre une période allant de la fin de la Seconde Guerre Mondiale à la fin des années 1990.

Nous abordons ici les caractéristiques nationales qui distinguent le cas français d'autres pays comme les États-Unis, la Grande-Bretagne ou l'Allemagne, en montrant que l'espace génomique français a émergé à partir d'une base hétérogène, constituée de plusieurs traditions biologiques (l'école française de génétique, la biologie moléculaire, la bioinformatique, l'immunohématologie…), dont plusieurs se démarquent la génétique classique (la génétique mendélienne, dont un représentant phare est Thomas Morgan). Ces différentes traditions travaillèrent le plus souvent de manière isolée, poursuivant leurs agendas de recherche propres. Nous retraçons ensuite une série cruciale de discontinuités et de réorientations dans l'émergence et la structuration d'un effort national en matière de génomique, en suivant le devenir de différents projets : la mise en place du laboratoire Généthon, le Groupement de recherches et d'études sur les génomes, le Groupement de recherche « Informatique et Génomes », le Genoscope, le Centre national de génotypage, et le centre de ressources informatiques Infobiogen. Ces différents mouvements façonnent une conception particulière de la génomique et commencent à se cristalliser à partir du milieu des années 1990 autour d'un pôle central à Evry.

1 – Traditions biologiques

Afin de retracer l'émergence et la progressive constitution d'un espace génomique en France, nous nous proposons de repérer dans un premier temps les lieux majeurs où sont introduits et utilisés les concepts, méthodes et instruments fondamentaux de la génomique, sur une période allant de la fin de la Seconde Guerre Mondiale (institutionnalisation de la génétique en France) jusqu'à la fin des années 1980 (apparition de divers dispositifs institutionnels liés aux projets de séquençage et de cartographie des génomes). L'intégration de la bioinformatique dans les pratiques scientifiques constitue à cet égard un indicateur efficace, à condition de ne pas perdre de vue que celle-ci n'est pas une discipline homogène, et que l'utilisation de l'outil informatique en biologie relève d'une multitude de courants, dont plusieurs sont étrangères à la génomique proprement dite : biologie structurale (où l'informatique est notamment utilisée pour résoudre le problème de phase en cristallographie par diffraction aux rayons X[1]), écologie des populations, physiologie, imagerie biomédicale, etc. Nous nous focaliserons pour notre part sur la bioinformatique « génomique », c'est-à-dire l'intégration des outils et compétences informatiques dans les pratiques des chercheurs étudiant des séquences de protéines et d'ADN, des gènes et des génomes.

Parce que l'analyse des séquences requiert des compétences en mathématiques et en statistiques, et qu'au sein de la biologie française ces compétences étaient principalement détenues par des généticiens des populations et des biologistes évolutionnistes, c'est d'abord au sein de ces groupes que se font les reconversions de compétences et se développent les pratiques de bioinformatique génomique. En France, les statistiques ont ainsi constitué un point d'entrée majeur pour la construction de l'espace génomique, avec une forte influence de l'analyse multivariée – tradition issue des travaux

1 La cristallographie aux rayons X, outil principal (et longtemps unique) pour déterminer la structure des molécules, consiste à faire passer un faisceau de rayons X à travers une molécule cristallisée. Le motif de diffraction des rayons, qui est enregistré sur une plaque photographique, dépend de l'arrangement des atomes dans la molécule. Or, ce motif ne représente que l'intensité des ondes. Pour en déduire la structure moléculaire, il faut disposer de données concernant la position des creux et des crêtes des ondes les unes par rapport aux autres : c'est le problème du phasage. Sans méthode systématique, la reconstruction des données de phase requiert de longs mois de bricolage et d'intuitions heureuses afin de trouver la bonne structure. Vers la fin des années 1940 et le début des années 1950, les chercheurs Hauptman and Karle mettent au point une méthode directe, mathématique, afin de résoudre le problème de phase. Cette méthode, pour laquelle ils reçoivent le prix Nobel en 1985, repose sur le calcul numérique, et nécessite d'importantes capacités informatiques.

des taxonomistes Sokal, Michener (États-Unis) et Sneath (Grande Bretagne)[2] – et de l'analyse factorielle des correspondances – tradition statistique française développée autour de Jean-Paul Benzécri.[3]

L'examen des groupes qui contribuèrent historiquement à l'émergence de l'espace génomique en France fait apparaître plusieurs spécificités, qui distinguent le cas français de celui des États-Unis ou d'autres pays d'Europe (Grande Bretagne et Allemagne, notamment). Tout d'abord, ces groupes appartiennent à des traditions biologiques diverses, et ne sont pas uniquement issus du champ de la génétique classique. Ces différentes traditions, dont la construction relève de trajectoires atypiques au sein de la biologie française, travaillèrent souvent de manière isolée, et indépendamment les unes des autres, disposant de ressources particulières, et élaborant des programmes de recherche distinctifs. Les formes, les modes et les degrés d'institutionnalisation de ces différents groupes furent également variables, allant de groupes de travail informels à des laboratoires dédiés.

1.1 – L'école française de génétique

L'histoire de l'institutionnalisation de la génétique en France a été amplement étudiée par Burian, Gayon et Zallen, qui ont ainsi pu mettre en évidence le rôle des « traditions nationales » dans l'émergence et l'institutionnalisation des disciplines scientifiques[4]. Alors que dans plusieurs pays (Grande-Bretagne, Allemagne, Russie, États-

2 On appelle « systématique » la discipline consacrée à l'étude et la description de la diversité des êtres vivants, la recherche de la nature et des causes de leurs différences et de leurs ressemblances, la mise en évidence des relations de parenté, et l'élaboration d'une classification traduisant ces liens. La taxonomie est la branche de la systématique qui se consacre à la nomenclature des êtres vivants. Elle fournit des critères de classement, des méthodes d'identification, et des procédures permettant la description comparée. Robert Sokal, Peter Sneath et Charles Michener furent à l'origine d'une nouvelle famille de méthodes de classification et d'analyse, reposant sur la comparaison multivariée entre les traits phénotypiques de plusieurs spécimens. Cette méthode de typologie hiérarchique automatisée, recourant aux ordinateurs, se diffusa rapidement et fit référence au sein de la communauté des taxonomistes, tout en ne manquant pas de provoquer dans les années 1950/1960 des débats passionnés parmi les systématiciens plus « traditionnalistes », qui recouraient à des méthodes de classification plus classiques. Cf. P. SNEATH, 1957, "The application of computers to taxonomy", *Journal of General Microbiology*, 17, p. 201-226 ; R. SOKAL, C. MICHENER, 1958, "A statistical method for evaluating systematic relationships", *University of Kansas Scientific Bulletin*, 28, p. 1409-1438 ; R. SOKAL, P. SNEATH, 1963, *Principles of Numerical Taxonomy*, San Francisco, W. H. Freeman and Co.

3 Benzécri passe pour être « l'inventeur » de la méthode de l'analyse factorielle des correspondances, et le fondateur de l'école française d'analyse des données, qui se développe dans les années 1960 : J.-P. BENZÉCRI, 1973, *L'Analyse des données* (2 tomes), Paris, Dunod.

4 Dans ce qui suit, je me réfère en particulier aux travaux suivants : R. BURIAN, J. GAYON, D. ZALLEN, 1988, "The singular fate of genetics in the history of French biology, 1900-1940", *Journal of History of*

Unis), les structures institutionnelles de la génétique se développent rapidement après la « redécouverte » des travaux de Mendel en 1900[5], leur mise en place est retardée d'une cinquantaine d'années dans le cas français. Les développements scientifiques de l'entre-deux-guerres, marquant à l'étranger le rapide essor de la biochimie et de la génétique, creusent davantage ce retard français de la biologie expérimentale, qui témoigne du peu d'intérêt que lui accordent les biologistes universitaires, « naturalistes » dans leur grande majorité. La génétique reste ainsi une discipline institutionnellement marginalisée en France jusqu'en 1945 : il n'existe pas de laboratoires officiellement dédiés à ce champ, pas de chaire de génétique à l'Université, et la discipline occupe un place mineure dans le cursus des institutions d'enseignement supérieur.

Entre 1900 et 1930, la situation peut être décrite de la manière suivante : malgré une bonne réception par la communauté scientifique française des découvertes en génétique, cette dernière reste quasiment absente du cursus universitaire. Elle n'est pas considérée comme un sujet suffisamment important pour faire l'objet d'un manuel complet, et rares sont les lieux dispensant des connaissances dans le domaine. Alors qu'entre 1910 et 1930 des chaires de génétique font leur apparition en Russie, Allemagne, Grande Bretagne et États-Unis, en France la première chaire de génétique est créée en 1936 à l'Institut National d'Agronomie, et il faut attendre 1946 pour qu'une chaire de génétique voie le jour à l'Université. Aucune thèse de génétique n'est soutenue en France avant celle de Philippe L'Héritier en 1937. Du côté de la recherche en génétique, certains chercheurs français contribuent de manière capitale au développement de la génétique avant 1930 (Lucien Cuénot notamment, qui démontre en 1902 l'application des lois de Mendel aux espèces animales), mais ils demeurent isolés. De ce fait, les chercheurs français restent pratiquement absents du moment crucial pour la génétique, où s'élabore une théorie chromosomique de l'hérédité[6].

Biology, 21, p. 357-402 ; R. BURIAN, J. GAYON, 1990, "Genetics after World War II. The laboratories at Gif", *Cahiers pour l'histoire du CNRS*, 7, p. 25-48 ; R. BURIAN, 1990, « La contribution française aux instruments de recherche dans le domaine de la génétique moléculaire », In : J.-L. FISCHER, W. SCHNEIDER (dir.), *Histoire de la génétique*, Paris, ARPEM/Éditions Sciences en situation, p. 247-269 ; R. BURIAN, D. ZALLEN, 1992, "The non-interaction of regulatory and human cytogenetics in France, 1950-1975", In : K. DRONAMRAJU (dir.), *History and Development of Human Genetics*, Londres, World Scientific Publishing Co., p. 91-101.

5 Voir le début du chapitre 1.

6 Cf. chapitre 1.

On explique traditionnellement cette opposition française à la génétique mendélienne en la renvoyant au conservatisme et au « néo-lamarckisme » des universitaires. Les propos de Philippe L'Héritier, l'un des pionniers de la génétique française « moderne », résument bien cette interprétation :

> *La génétique a eu du mal à s'installer en France parce qu'elle était peu prisée par les « naturalistes ». Bien sûr c'est un Français, Lucien Cuénot, qui avait montré que les lois de Mendel s'appliquaient aux espèces animales, mais Cuénot n'a pas eu d'élèves. À l'époque à la fac, il ne convenait pas qu'un patron ait des élèves, et si c'était le cas et que certains d'entre eux fassent de la génétique, ils ne pourraient faire de carrière universitaire. […] La raison de cet ostracisme est vraisemblablement liée à un fort conservatisme universitaire dont une belle illustration était la chaire de biologie de l'évolution, confiée à de distingués professeurs […] hostiles par principe aux lois de Mendel. Ils étaient holistes : ils pensaient que les caractères mendéliens ne portaient que sur de petites histoires superficielles qui n'expliquaient pas l'hérédité générale. De plus ils étaient néo-lamarckiens, ils voulaient croire à la transmissibilité de caractères acquis. […] En réalité les problèmes d'hérédité des caractères génétiques intéressaient exagérément nos naturalistes. Pour expliquer cette attitude, certains auteurs ont évoqué le souvenir des théories évolutionnistes de Lamarck – l'évolution expliquée par la transmission héréditaire des caractères acquis. Dans ce qu'on appelle le courant néo-lamarckiste, tout se passe comme si les Français avaient bien voulu admettre l'évolution, c'est-à-dire abandonner le fixisme, mais en se ralliant à Lamarck pour ne pas avoir à suivre Darwin et sa théorie de la sélection naturelle.* (Philippe L'Héritier, entretien #03)

Pour Burian, Gayon et Zallen, au-delà du « néo-lamarckisme », il existe un ensemble de facteurs explicatifs, intellectuels et institutionnels, permettant de rendre compte de cette difficile pénétration de la génétique mendélienne en France :

1°) La prégnance du positivisme dans le champ intellectuel français, qui s'accorde mal avec le statut des gènes – ces particules « invisibles » – comme « unités hypothétiques de l'hérédité ». D'où la préférence française pour une théorie « physiologique » et cellulaire de l'hérédité, plutôt qu'une explication « nucléaire » (au niveau du noyau de la cellule), ce qui devient problématique au moment où la génétique élabore une théorie chromosomique de l'hérédité ;

2°) La faiblesse des interactions entre la biologie théorique française et la recherche agronomique et horticole : dans la plupart des autres pays, les liens entre biologistes académiques et ingénieurs agronomes constituèrent très tôt un canal important pour le développement de la génétique, mais dans le cas français, il faut attendre au moins 1921 (création de l'Institut de la recherche agronomique, qui devient l'INRA en 1946) avant d'assister à un couplage entre biologie académique et recherche agronomique et horticole ;

3°) Le peu d'importance revêtue en France par l'idéologie eugéniste[7], dû à la politique pro-nataliste française, motivée par la crainte de la supériorité démographique de l'Allemagne[8].

Après la période d'opposition forte (1900-1930), quelques rares chercheurs débutent dans les années 1930 un ensemble de travaux en génétique, en l'absence de toute base institutionnelle en France pour de telles recherches. Trois figures majeures se détachent : Philippe L'Héritier, Georges Teissier et Boris Ephrussi, qui font leur entrée en génétique par deux voies atypiques : la génétique des populations (L'Héritier, Teissier) et la génétique physiologique (Ephrussi).

Philippe L'Héritier, normalien, « mathématicien raté » reconverti à la biologie, s'initie à la génétique aux États-Unis, grâce à l'obtention d'une bourse Rockefeller en 1931. Il se socialise à l'univers de la recherche génétique américaine en pleine expansion, visitant les différents laboratoires importants de la discipline (notamment celui de Thomas Morgan au Caltech). C'est à l'occasion de son « tour des labos » qu'il découvre l'existence de la génétique des populations, discipline très peu connue en France, pour laquelle il se passionne. De retour en France en 1932, L'Héritier transporte des États-Unis du matériel d'étude (des drosophiles) et un dispositif technique original qu'il a mis au point pour suivre l'évolution de vastes populations de drosophiles génétiquement mixtes : la « cage à population ». L'Héritier rencontre alors Georges Teissier, normalien comme lui (et son aîné de sept ans), spécialiste de mathématiques appliquées à la biologie. Les deux hommes collaborent de 1932 à 1937, menant des recherches en génétique des populations[9], et font la découverte « accidentelle » d'un phénomène héréditaire de sensibilité au gaz carbonique chez la drosophile, qui va à l'encontre des lois de Mendel, et ouvre la voie à une génétique

7 La plupart des historiens des sciences s'accordent à noter une corrélation positive entre eugénisme et développement de la génétique mendélienne. Voir en particulier KEVLES, 1985, *op. cit.*, pour le cas américain.

8 W. SCHNEIDER, 1990, *Quality and Quantity. The Quest for Biological Regeneration in Twentieth-Century France*, Cambridge, Cambridge University Press.

9 *« Teissier avait sept ans de plus que moi, mathématicien de formation (comme moi il avait hésité entre l'X et l'ENS) il avait choisi de s'orienter vers les maths appliquées à la biologie. Dès qu'il a appris qu'un de ses condisciples avait envie de faire la génétique, il m'a sauté dessus : "Il faut que tu viennes avec moi, nous travaillerons ensemble", et c'est ainsi que je l'ai amené à la génétique. Au départ, il était surtout biométricien, son idée était de mesurer les petites bêtes, de trouver les lois mathématiques qui collaient avec leur croissance. Nous avons donc décidé de faire de la génétique des populations en travaillant sur la drosophile comme je l'avais vu faire aux États-Unis. C'est l'époque où j'ai eu l'idée des cages à population, c'est-à-dire de réaliser un isolat artificiel qui permette de faire de la génétique des populations. Teissier voulait utiliser nos cages pour étudier les lois de la sélection naturelle […] tandis que moi je voulais comparer les capacités de différentes souches de mouches à peupler un milieu. Mais c'est ainsi que nos travaux en génétique des populations ont apporté quelques contributions significatives à la théorie darwinienne de la sélection naturelle. »* (Philippe L'Héritier, entretien #03).

non-mendélienne[10]. La collaboration des deux hommes prend fin en 1938, avec le départ de L'Héritier pour Strasbourg.

Financé par la Fondation Rockefeller, Boris Ephrussi développe son programme de génétique physiologique entre les États-Unis, au laboratoire de Morgan au Caltech, où il travaille avec George Beadle sur la pigmentation des yeux de la drosophile, et Paris, à l'Institut de Biologie Physico-Chimique (IBPC) où il continue sa collaboration avec Beadle sur des expériences ouvrant la voie à la biologie moléculaire, et qui donneront lieu à l'hypothèse « un gène/une enzyme » (qui vaudra à Beadle et Edward Tatum le prix Nobel de médecine en 1958).

La Seconde Guerre Mondiale joue un rôle important dans la reconfiguration institutionnelle de la génétique en France. Pour nombre d'acteurs qui avaient été actifs dans la Résistance ou en exil (Pierre Auger, Frédéric Joliot-Curie, Boris Ephrussi, Jacques Monod, Louis Rapkine, Georges Teissier, etc.), la génétique constituait une discipline fondamentale de la biologie. Ces scientifiques, physiciens et biologistes, contribuèrent de manière décisive à la réorientation de la politique scientifique française d'après-guerre, grâce notamment aux actions qu'ils purent mener au sein du CNRS et avec l'aide de la Fondation Rockefeller. Cette réorientation était en effet grandement en accord avec les objectifs de la Division des Sciences Naturelles de la Fondation Rockefeller qui, sous la direction de Warren Weaver, cherchait à transférer l'application des outils, des techniques et des manières de penser des sciences « dures » (les sciences physiques) à la biologie[11]. Frédéric Joliot-Curie, qui fut directeur du CNRS en 1945, fit de Teissier son directeur

10 *« C'est en 1937 que nous avons découvert ce phénomène par un hasard qui est un trait de toute activité scientifique. Nous avions un problème avec nos cages à population. Il y avait trois ou quatre mille insectes vivant dans chacune de ces cages, et il fallait pouvoir les dénombrer sans perturber le renouvellement de la population. C'est-à-dire qu'il fallait trouver un moyen de les anesthésier sans détruire les oeufs. Un jour, j'avise dans un coin du labo une bombe de gaz carbonique et je me demande ce qui se passerait si j'essayais d'endormir nos mouches... Merveille, ça marchait. On n'avait plus qu'à disperser les bestioles sur un papier photographique exposé en lumière rouge et à compter leurs images, puis on les remettait dans la cage où elles se réveillaient. Un beau jour, je fais la manip, je les endors pour les compter. Mais le lendemain, surprise, toute la descendance était morte. La première génération avait transmis à la suivante une sensibilité létale au gaz carbonique. C'est un phénomène qui ne semblait pas coller avec les lois de la génétique mendélienne, puisque nous nous trouvions en face d'une ségrégation portant sur 100% d'une population. »* (Philippe L'Héritier, entretien #03).

11 Cf. R. KOHLER, 1980, "Warren Weaver and the Rockefeller Foundation Program in Molecular Biology: A Case Study in the Management of Science", In : N. REINGOLD (dir.), *The Sciences in American Context*, Washington, p. 249-293.

adjoint, et ce dernier le remplaça lorsqu'il fut nommé Haut-Commissaire à l'Énergie Atomique en 1946[12].

En 1945, Teissier obtient la chaire de zoologie à la Sorbonne. Il peut ainsi introduire la génétique des populations dans le programme universitaire et au sein de son laboratoire, et inciter ses étudiants à obtenir des doctorats dans ce domaine. En 1946, une chaire de génétique est créée à la Sorbonne pour Boris Ephrussi par le ministère de l'Éducation, en dépit de la forte opposition des naturalistes du Département de Biologie. En 1948, un important colloque de génétique, intitulé « Unités biologiques douées de continuité génétique » est organisé au CNRS, qui inaugure une ligne de travaux en génétique française pour les vingt ans à venir. En 1951, Teissier (devenu professeur de génétique) obtient l'autorisation du CNRS pour la création d'un Institut de Génétique, qui donnera de fait naissance à trois laboratoires de génétique à Gif-sur-Yvette : un laboratoire de génétique physiologique (dirigé par Ephrussi, qui travaille avec Piotr Slomniski sur la levure, et participe au développement des bases de la génétique moléculaire[13]), un laboratoire de génétique formelle (Laboratoire de Génétique des Virus, dirigé par L'Héritier), et un laboratoire de génétique des populations (Teissier)[14].

Les généticiens de Gif-sur-Yvette (avec des figures centrales comme L'Héritier, Ephrussi, Slomniski, et Madeleine Gans) formaient une communauté partageant un même intérêt pour la génétique des populations, l'étude du développement des organismes multicellulaires et l'analyse des mécanismes cellulaires de l'hérédité. Une des particularités du « *background* épistémologique » des scientifiques qui développèrent une tradition génétique à Gif résidait en leur intérêt pour l'étude des relations entre différents objets biologiques, plutôt que pour des objets particuliers : ils étaient au courant des

12 Joliot-Curie et Teissier furent des acteurs majeurs de la Résistance : Joliot-Curie fut président du mouvement de résistance clandestin « Front national de lutte pour la libération de la France » ; Teissier fut l'un des fondateurs du Front National Universitaire, membre des Francs-Tireurs et Partisans Français, et chef du deuxième bureau des Forces Françaises de l'Intérieur.

13 *« Quand Ephrussi est revenu à Paris, l'idée de faire de la génétique sur les microorganismes a dû le séduire et il a choisi la levure grâce à laquelle il a découvert une nouvelle forme de génétique non mendélienne. […] [Le] CNRS lui a permis de payer ses collaborateurs, parmi lesquels l'un des plus remarquables fut certainement Piotr Slonimski. En fait, c'est Slonimski qui a trouvé l'essentiel dans cette histoire d'hérédité cytoplasmique : des mutants "petite colonie" de la levure qui avaient perdu un morceau d'ADN. En fait, la solution du problème venait de la biochimie, ce qui explique qu'ensuite Slonimski ait travaillé avec Jacques Monod. Moi aussi d'ailleurs, puisqu'il se trouve que pendant la guerre Monod et Teissier avaient voulu étudier mon phénomène de la sensibilité de la drosophile au CO2. Monod [était] un homme très agréable et très intelligent. C'était le beau-frère de Teissier, et nous nous étions rencontrés à l'IBPC. »* (Philippe L'Héritier, entretien #03).

14 L'histoire, riche en péripéties, de l'implantation de ces trois laboratoires de génétique à Gif-sur-Yvette est analysée dans BURIAN et GAYON, 1990, "Genetics after World War II. The laboratories at Gif", *art. cit.*

derniers développements en génétique qualitative et quantitative et développèrent très tôt des méthodes d'analyse multivariée à partir des travaux de Benzécri afin d'étudier les processus moléculaires et la taxonomie. Ces particularités auront un impact sur leur manière d'envisager le séquençage des génomes, comme nous le verrons plus loin.

Malgré des liens indéniables et des collaborations ponctuelles entre individus, la tradition développée à Gif entretenait peu de liens directs avec celle que développèrent François Jacob, André Lwoff, Jacques Monod et Elie Wollman à l'Institut Pasteur, en particulier au Laboratoire de Physiologie Moléculaire (dirigé par Lwoff) et au Laboratoire de Biochimie Cellulaire (Monod)[15], qui se concentre davantage sur les bactéries et les bactériophages que sur des organismes multicellulaires, et utilise des approches plus biochimiques que mathématiques.

Entre 1930 et 1960 se développe ainsi une « tradition nationale » de contribution française à la génétique, reposant sur deux voies d'entrée atypiques – la physiologie des microorganismes et les mathématiques appliquées (génétique des populations) – qui la différencie fortement des autres pays, où la génétique s'institutionnalise plutôt (et plus tôt) à travers des axes de recherche dévolus à la cytologie, la caractérisation des gènes chromosomiques, l'étude de la constitution chimique et des propriétés physiques du matériel génétique.

Cette spécificité renvoie d'une part aux domaines d'expertise et aux ressources spécifiques dont disposait la France pour développer la génétique : d'importantes compétences en mathématiques appliquées, en microbiologie, et en embryologie expérimentale. Elle se lit d'autre part à la lumière des trois figures clés de la biologie française du 19^{e} siècle – Lamarck, Bernard et Pasteur, – qui façonnent la manière dont est reçue et se développe la génétique en France. Lamarck est emblématique de l'importance épistémologique du problème de la transmission des caractères acquis dans les préoccupations des biologistes français. Claude Bernard et Louis Pasteur offrent quant à eux deux cadres robustes à la biologie expérimentale française : la physiologie générale (Bernard) et la microbiologie (Pasteur). Ces trois traditions convergent dans les programmes de recherche qui se développent à partir des années 1930 : une approche physiologique des problèmes génétiques, reposant sur des méthodes et des organismes de

15 Les laboratoires de l'Institut Pasteur furent des lieux centraux où Wollman, Lwoff, Monod, Jacob et leurs collègues unifièrent trois courants de recherche en biologie initialement indépendants : la régulation de l'expression des gènes, l'induction enzymatique, et la lysogénie. Jacob, Lwoff et Monod reçoivent en 1965 le prix Nobel de médecine pour ces travaux fondateurs en génétique moléculaire.

la microbiologie, avec pour but de résoudre le problème de la transmission des caractères acquis. Ceci est particulièrement visible dans la primauté accordée à la physiologie sur la morphologie : alors que la tradition « morganienne » s'intéresse principalement à la détermination des gènes qui régulent la structure des ailes ou la couleur des yeux des drosophiles, les équipes françaises se penchent davantage sur le métabolisme du matériau héréditaire et ses interactions avec les autres composants de la cellule, et le contrôle génétique de l'adaptation du vivant aux changements physiologiques (sensibilité des drosophiles au CO_2, hérédité cytoplasmique de la levure *Saccharomyces*…)

1.2– Phylogénie moléculaire, réseaux neuronaux, intelligence artificielle… : les premiers pas de la bioinformatique génomique en France

Une tradition de bioinformatique génomique naît en France des développements dans les années 1960 de la phylogénie moléculaire, autour du chercheur américain d'origine viennoise Emil Zuckerkandl. La phylogénie moléculaire est une branche de la systématique[16], consacrée à déterminer les « relations de parenté » entre des molécules données, principalement sous la forme d' « arbres phylogénétiques » représentant l'évolution de différentes espèces. Les débuts de cette discipline vont de pair avec l'acquisition de la connaissance des séquences de protéines (c'est-à-dire la suite des acides aminés qui les composent), puis des séquences d'acides nucléiques[17]. Les méthodes de taxonomie numérique développées par Sneath, Michener et Sokal (voir plus haut) y jouent également un rôle important.

Zuckerkandl, élève du célèbre chimiste Linus Pauling, travaille sur les phénomènes de convergence et de divergence des protéines au fil de l'évolution, et publie en 1965 une contribution importante qui introduit le concept d' « horloge moléculaire », ajoutant ainsi une variable temporelle à l'ensemble des relations phylogénétiques que l'on peut construire en utilisant des *clusters* statistiques et des techniques d'ordonnancement[18]. Cette contribution contribue fortement au prestige de Zuckerkandl, et incite la France à lui

16 Voir la note 2.
17 Voir la figure 3.2 en fin de chapitre.
18 L'hypothèse sous-jacente au concept de l'horloge moléculaire est que le taux de mutations est constant pour toutes les espèces vivantes, et est donc proportionnel au temps de divergence entre deux espèces. Cette hypothèse permet de construire la phylogénie sur une base biochimique, en complément de données géologiques (fossiles).

apporter son soutien : en 1966, une action spécifique du CNRS lui crée un centre de recherche. C'est ainsi qu'au milieu des années 1960, Zuckerkandl s'installe dans des locaux neufs, au Centre de Recherche en Biologie Macromoléculaire (CRBM) de Montpellier, dont la construction s'achève en 1968. En 1973, suite à des problèmes avec son équipe, Zuckerkandl démissionne du CRBM et retourne aux États-Unis, où il poursuivra ses travaux en phylogénie. Il laisse cependant derrière lui une communauté multidisciplinaire, active et innovante, composée de biologistes moléculaires, de biochimistes, de chimistes, d'informaticiens, et de spécialistes en spectroscopie (mais on ne trouve pas de généticiens au CRBM).

C'est de cette communauté du CRBM à Montpellier que provient une importante tradition en bioinformatique, mise en place notamment par Richard Grantham à l'Institut d'Évolution Moléculaire (Université de Lyon). Grantham, Christian Gautier (l'un des tous premiers étudiants de ce dernier) et Manolo Gouy (un mathématicien converti à la biologie) développent en 1985 « ACNUC », la première base de données relationnelle permettant d'interroger des banques de séquences d'ADN comme EMBL ou GenBank[19]. Pendant plusieurs années, ACNUC, avec son système de gestion et sa structure de données originaux, va constituer le logiciel d'interrogation de banques le plus sophistiqué et le plus efficace dont dispose la communauté génomique (il est encore utilisé aujourd'hui).

Au milieu des années 1960 se développe également une ligne de travaux sur la formalisation mathématique des problèmes biologiques. Antoine Danchin, initialement « mathématicien pur » de l'Institut Henri Poincaré (situé à côté de l'Institut de Biologie Physico-Chimique), collabore avec des biologistes de l'IBPC au sein d'un groupe de travail réfléchissant à l'application à la biologie de la tradition de formalisation mathématique issue de Bourbaki, en particulier pour formaliser les propriétés d'association de molécules biologiques. En 1971, Danchin rencontre Jean-Pierre Changeux, neurologue à l'Institut Pasteur et professeur au Collège de France, qui lui propose d'étendre ce travail théorique à la formalisation des mécanismes d'apprentissage et de mémoire dans les systèmes nerveux animaux. Danchin et Changeux fondent alors un groupe de travail hebdomadaire, consacré à l'étude des propriétés des réseaux neuronaux, qui demeure actif jusqu'en 1977. Vers le milieu des années 1980, après une brève « coupure », le champ de l'intelligence artificielle connaît un regain d'intérêt scientifique, et interpelle à nouveau les

19 Voir la figure 3.2, ainsi que la chronologie à la fin du chapitre 1.

biologistes. Les résultats issus de ces travaux sur les réseaux neuronaux et l'application des méthodes et concepts de l'intelligence artificielle à la biologie joueront en France un rôle important dans le lancement du programme sur le séquençage du génome de la bactérie *Bacillus subtilis*, car ils suggèrent que l'organisation des gènes à l'intérieur des chromosomes sert à assurer de manière fine leur expression collective : l'idée se développe que le génome n'est pas un ensemble de gènes en concurrence les uns avec les autres dans une lutte pour s'exprimer, mais prend la forme d'une coopération, afin que les cellules se développent de manière harmonieuse dans un environnement sans cesse changeant[20].

Avec l'accroissement du nombre de séquences biologiques disponibles et la multiplication des recherches qui les utilisent, un besoin de services en bioinformatique commence à se faire sentir au sein de la communauté des biologistes moléculaires, afin notamment d'avoir accès aux logiciels, banques de données et aux instructions pour leur utilisation efficace. Ces services prennent au départ la forme de « clubs » informels d'utilisateurs d'informatique, comme par exemple le club BISANCE, installé en 1979 sur le campus de Jussieu, à l'Institut Jacques Monod, puis transféré au Centre interuniversitaire de traitement de l'information 2 de l'Université Paris V (CITI2) pour obtenir davantage de puissance de calcul et de traitement. En 1983, BISANCE devient un service officiel disponible aux chercheurs travaillant dans des laboratoires de recherche en biologie moléculaire, et constitue un outil leur permettant d'avoir accès aux logiciels nécessaires pour l'analyse de séquences de protéines et d'ADN. Les services proposés par BISANCE sont cruciaux notamment pour les nombreux scientifiques isolés qui, dans le domaine biomédical notamment, ne peuvent autrement avoir accès à ces ressources[21].

À l'Institut Pasteur, au début des années 1980, des demandes de capacités informatiques accrues se font entendre, notamment pour faire face au développement des pratiques de numérisation de séquences : Alain Rambach, l'un des pionniers de l'ingénierie génétique en France commence par exemple à numériser la collection de séquences d'*Escherichia coli* détenue par François Jacob. En 1982, un centre de bioinformatique

20 Ceci explique notamment que les biologistes issus de ces courants estiment alors qu'il est important d'entreprendre le séquençage du génome, et de tout le génome (voir la deuxième section de ce chapitre).

21 BISANCE prend la forme d'un ensemble de programmes permettant l'interrogation de banques de données de séquences (comme ACNUC ou SRS pour interroger les banques EMBL, GenBank, PIR, etc.) et le traitement de ces séquences, ou de séquences personnelles, à l'aide de logiciels dédiés (recherche de motifs, d'homologies, d'alignements, phylogénie…) BISANCE est développé de 1984 à 1996 au CITI2, puis transféré au GIS INFOBIOGEN (voir la deuxième section de ce chapitre). Lors de son transfert en juillet 1996, il était utilisé par plus d'un millier de chercheurs travaillant dans des laboratoires privés ou publics (CNRS, INSERM, INRA, CEA, Universités).

nommé SASIP (Système d'Analyse des Séquences de l'Institut Pasteur) est créé à l'Institut[22].

À partir de 1984, avec la révolution des micro-ordinateurs MacIntosh[23], une communauté de biologistes autodidactes en informatique émerge. Ces derniers développent des logiciels pour analyser localement les séquences sur lesquelles ils travaillent. Par exemple, des chercheurs du Département de biologie du Centre d'Études Nucléaires de Saclay développent en 1988 un logiciel d'analyse baptisé *DNA Strider*, dont l'utilisation se répand rapidement dans la communauté internationale de génétique moléculaire[24]. À travers ces débuts d'organisation et la mise au point des logiciels de bioinformatique, on assiste de fait à la mise en place d'un nouveau type de coordination entre scientifiques des sciences de la vie pour communiquer concepts, méthodologies et expériences.

À l'Institut Curie, des réunions informelles regroupent biologistes, biophysiciens, informaticiens, et mathématiciens d'appartenances administratives variées, sous la direction de Jean Sallantin, un informaticien passionné d'intelligence artificielle. Toutes ces personnes travaillent sur l'application des méthodes issues des mathématiques, de l'informatique et de l'intelligence artificielle à la biologie, s'intéressant plus particulièrement à leur application dans le domaine de l'analyse et de l'organisation des séquences protéiques et nucléiques. Plusieurs acteurs importants de ce que l'on nommera plus tard la génomique *in silico* participent à ce groupe : Christian Gautier, Manolo Gouy, Jacques Haiech, William Saurin, Henry Soldano… Ces rencontres fructueuses incitent Soldano à fonder en 1985 l'Atelier de BioInformatique (ABI), une structure informelle hébergée par l'Institut Curie jusqu'en septembre 1996, date à laquelle l'ABI s'installe dans les locaux de la rue Cuvier à l'Université Paris VI. L'activité scientifique de l'ABI

22 Le rapport d'activité du Service d'Informatique Scientifique de l'Institut Pasteur de 1998 décrit ainsi la situation à l'époque du SASIP : *« L'infrastructure reposait sur des ordinateurs Data General sous système AOS, ce qui n'avait peut-être pas été un choix malheureux au début des années 1980, mais interdisait l'accès aux logiciels les plus utiles et les plus désirés par les chercheurs. L'outillage logiciel était essentiellement constitué du logiciel SASIP (Système d'Analyse de Séquences de l'Institut Pasteur), réalisé sur la base d'une adaptation au système AOS (un* portage*, disent les informaticiens) des programmes [les plus utilisés]. […] L'équipe était constituée de six personnes. […] Elle avait un statut ambigu entre service et recherche, si ce n'est que les personnels de statut chercheur, chef d'unité compris, l'avaient quittée [en 1989]. L'attitude générale était de révérence devant les biologistes, appelés "scientifiques". Tout ce qui relevait de l'informatique était dévalorisé et la hiérarchie implicite du groupe était en fonction inverse de l'intensité informatique de l'activité de chacun. Comme on pouvait s'y attendre avec de telles prémisses, le groupe était peu reconnu, ses membres essayaient d'obtenir des co-signatures en mauvaise position pour les articles auxquels ils avaient contribué, et n'y parvenaient que dans la mesure où cette contribution n'était pas de l'informatique. »* (Institut Pasteur, Direction de la Recherche et de l'Enseignement, 17 novembre 1998, *Rapport d'activité du Service d'Informatique Scientifique*.)

23 Voir figure 3.2.

24 C. MARCK, 1988, "'DNA Strider': a 'C' program for the fast analysis of DNA and protein sequences on the Apple Macintosh family of computers", *Nucleic Acids Research*, 16 (5), p. 1829-1836.

s'articule autour de l'analyse de séquences et de structures de molécules biologiques (développement de méthodes du domaine de l'apprentissage automatique, et de l'algorithmique combinatoire, appliquées à des problèmes biologiques comme l'alignement multiple de séquences, le criblage de banques de séquences et de structures, la recherche de motifs lexicaux ou structuraux récurrents dans des génomes ou de grands fragments génomiques) et l'organisation des données de séquences[25]. Plusieurs sites français voient émerger des structures informelles similaires – à Marseille (ABIL, puis ABIM[26]), ou encore à Caen (ABISS[27]) – et qui côtoient des organisations plus formelles, comme le Laboratoire de Biométrie et Biologie Évolutive (Université Claude Bernard, Lyon).

En 1985, Jean Sallantin s'installe à Montpellier, au sein d'un Centre de Recherche Informatique nouvellement créé par le CNRS (qui donnera naissance au Laboratoire d'Informatique, de Robotique et de Microélectronique de Montpellier). Ce laboratoire, même s'il ne dépend pas du département des sciences de la vie, va initier la mise en place d'un groupe de recherche dédié à l'investigation de problèmes biologiques : le GDR[28] « Développement de l'intelligence artificielle en biologie et robotique en Languedoc-Roussillon ». Ce GDR sera actif pendant quatre ans, permettant entre autres le développement d'un logiciel d'analyse des séquences, la « Biostation », un outil bioinformatique intégrant des concepts informatiques comme l'interface graphique et l'hypertexte, des méthodes d'apprentissage issues de l'intelligence artificielle, et des approches phylogénétiques dans le traitement des séquences.

25 L'algorithmique du génome permet de mettre en évidence certaines occurrences, comme les relations phylogénétiques, de détecter et de prédire la présence de gènes, et de déterminer la structure et la fonction des protéines.

26 Atelier de BioInformatique de Luminy (Université d'Aix-Marseille 2), devenu Atelier de BioInformatique de Marseille.

27 Atelier de Biologie, Informatique, Statistique et Sociolinguistique.

28 Un GDR (groupement de recherche) est une structure opérationnelle de recherche dépourvue de personnalité juridique, placée sous le regard du CNRS, avec pour objectif de fédérer des compétences scientifiques. Les équipes le composant conservent leur individualité, les personnels appelés à travailler en son sein restant affectés dans leur unité. Aucun patrimoine propre ou recrutement de personnel n'est possible. Les règles essentielles d'organisation et de fonctionnement du GDR sont définies en amont par le CNRS.

1.3 – Le Centre d'Études du Polymorphisme Humain

Une tradition supplémentaire de la biologie contribue fortement à l'émergence de l'espace génomique français : il s'agit de celle qui se développe autour de Jean Dausset, un spécialiste des cellules sanguines, positionné dès les années 1950 à l'interface de la biologie et de la médecine. Ses travaux sur le système HLA (*Human Leucocyte Antigen*), pour lesquels il recevra en 1980 le prix Nobel de médecine, font converger deux disciplines – l'immunologie et l'hématologie – et constituent une entrée dans les fondements génétiques des mécanismes immunitaires. Dirigeant un laboratoire de biologie expérimentale au Collège de France, Dausset s'intéressait aux mécanismes régulant la compatibilité entre donneurs et receveurs au cours de transfusions, de transplantations et de greffes d'organes, et identifia un complexe de protéines situées sur la surface des globules blancs, qu'il baptisa « système d'antigènes leucocytes humains ». Ce système HLA faisait preuve d'une très grande variation d'un individu à l'autre (polymorphisme), mais pouvait être soumis à un travail de systématisation et de typologie en différents systèmes et sous-systèmes. C'est ainsi que naissent autour de « l'hypothèse HLA »[29] un ensemble de travaux ayant pour thèmes la classification des systèmes HLA, l'étude de leur transmission héréditaire, et la mise au point de règles de transplantation.

Afin de tester son hypothèse, et accomplir les travaux entrepris, Dausset et son équipe avaient besoin de grandes quantités de sang provenant de groupes de familles, pouvant servir de groupe de référence. Jean Dausset innove en ayant recours aux médias pour faire appel au civisme de ses concitoyens : à l'issue d'une campagne dans la presse écrite, relayée par un spectacle télévisé, une centaine de familles sont choisies pour servir de groupe de référence, et s'engagent à fournir du sang tous les six mois environ, sur une base entièrement volontaire et non rémunérée[30]. Jean Dausset réussit ainsi à mettre en place un système altruiste et une organisation du travail efficace pour collecter le sang d'un groupe stable de familles françaises volontaires, et le rendre accessible à la communauté internationale des scientifiques travaillant sur le système HLA. Cet accès au matériel sanguin se fait sous la forme d'une mise à disposition gratuite avec la condition expresse que soient mis en commun les résultats issus de ces échantillons sanguins, notamment lors

29 Hypothèse selon laquelle la compatibilité des globules blancs reflète la compatibilité des tissus, et fournit donc des règles pour identifier donneurs et receveurs compatibles.
30 Voir le récit qu'en fait l'anthropologue Paul Rabinow dans P. RABINOW, 2000, *Le Déchiffrage du génome. L'aventure française*, Odile Jacob, Paris, p. 51-64.

d'ateliers de travail annuels de transmission de résultats, les « *HLA workshops* », au cours desquels les participants échangent très librement méthodes, réactifs, échantillons, etc.

Grâce à cette organisation, Dausset avait réussi à imposer le sang de ces « cent familles » françaises comme le seul matériel sur lequel le monde des chercheurs de « l'hypothèse HLA » travaillerait. Il se trouvait ainsi à la tête d'une institution centralisée, avec des méthodes de travail fortement standardisées, ce qui assurait l'incontournabilité de son laboratoire et du matériel issu des « cent familles ». Maurice Cassier a montré que ce modèle de « club scientifique », offrant à une communauté scientifique un « pool » de familles de référence, présentait deux atouts majeurs : la cumulativité et la centralisation, qui joueront un rôle crucial lorsqu'il s'agira de réaliser la cartographie physique du génome humain[31].

En 1981, après l'attribution de son prix prestigieux, Jean Dausset reçoit d'Hélène Anavi, riche collectionneuse d'art, un don privé de 45 MF[32] (valeur de sa collection), ce qui lui assure une conséquente indépendance financière, et lui permet de mettre en place son propre laboratoire, le Centre d'Études du Polymorphisme Humain (CEPH) :

> *Mon laboratoire a hérité du legs de madame Anavi, collectionneuse d'art, qui avait été la cliente unique de la galerie de peinture que j'avais au 6, rue du Dragon à Paris, et qui m'a vu à la télévision pour la remise du prix. Elle avait décidé de me faire son légataire pour la recherche. Or elle est morte un an après. Elle avait une superbe collection que nous avons vendue à Sotheby's à Londres, et qui a rapporté 45 millions de francs, ce qui m'a permis d'envisager de nouvelles recherches en génétique moléculaire.* (Jean Dausset, entretien #04)

Daniel Cohen arrive en 1978 au laboratoire de Jean Dausset au Collège de France afin d'y faire son internat en immunogénétique. Devenu rapidement un collaborateur important de Dausset. Cohen va introduire très tôt nombre d'innovations majeures au sein du CEPH, notamment en remplaçant le système altruiste de don de sang des « cent familles », trop coûteux et dépendant des réseaux interpersonnels de Dausset, par une

31 M. CASSIER, 2002, "Private property, collective property, and public property in the age of genomics", *International Social Science Journal*, 171, p. 83-98. L'auteur montre que les laboratoires participants utilisent les mêmes échantillons pour tester leurs sondes, identifier et localiser les marqueurs génétiques. Les données ainsi produites sont alors centralisées dans une base de données unique, ce qui permet de cartographier chaque chromosome, d'établir des comparaisons en vue de produire une carte génétique collective, en assemblant et en positionnant les marqueurs les uns par rapport aux autres. Voir la deuxième section de ce chapitre.

32 Environ 6,7 M€.

technique d'immortalisation des globules blancs[33]. Daniel Cohen s'intéresse également très tôt aux implications génétiques du système HLA, et le CEPH qui initialement ne travaillait pas directement sur l'ADN, lui offre (ainsi qu'à deux autres chercheurs) une année de financement afin de rechercher le moyen de décrire la variation sur l'ADN d'un gène HLA. En 1986, au moment où Daniel Cohen devient directeur général du CEPH, il impulse une série de transformations qui vont orienter la tradition biologique représentée par Dausset vers l'émergence d'un espace génomique français.

« Dynamique et visionnaire »[34], Daniel Cohen pensait que le repérage des polymorphismes[35] serait plus rapide si on parvenait à le faire au niveau de l'ADN plutôt que de la protéine, comme c'était le cas auparavant dans le système HLA. Cohen était convaincu qu'il faudrait mettre en place une innovation technologique qui permette de passer du travail d'identification gène par gène au séquençage du génome tout entier. Une telle innovation permettrait non seulement le passage du modèle HLA vers un modèle ADN, mais rendrait possible par la même occasion une cartographie du génome humain, reposant sur un atout considérable, à savoir l'organisation mise en place par Jean Dausset autour des « cent familles », disponibles comme modèle pour cartographier le génome tout entier, garantes de la qualité et de l'uniformité de l'ADN, et permettant le contrôle de la circulation du matériau biologique. C'est ainsi qu'en 1989 le projet du CEPH se transforme en projet de séquençage du génome humain, soutenu par le Programme de Médecine Prédictive de la Communauté européenne (devenu Programme d'Analyse du Génome Humain en 1990)[36].

Parallèlement, le CEPH, l'équipementier français Bertin et Cie., l'entreprise pharmaceutique britannique Amersham, et l'Imperial Cancer Research Fund (Grande Bretagne) déposent une demande auprès de la Commission Européenne, afin d'obtenir une aide dans le cadre du programme Eurêka[37], en vue de définir, développer, fabriquer et

33 Technique reposant sur l'injection d'un virus responsable du cancer (virus d'Epstein-Barr) dans les globules, ce qui cause leur division indéfinie, et donc leur renouvellement.
34 RABINOW, 2000, *op. cit.*, p. 49.
35 Le concept de polymorphisme renvoie aux variations dans l'ADN d'un individu à l'autre. Les travaux du CEPH consistaient à corréler ces variations à des pathologies données ou à des traits génotypiques.
36 Cf. chapitre 1.
37 Créé en 1985 sur une initiative franco-allemande, le programme Eurêka a pour objectif de faciliter la coopération européenne en matière de recherche technologique précompétitive, afin de renforcer la productivité et la compétitivité de l'Europe dans les technologies de pointe. Il s'agit d'une initiative indépendante des programmes communautaires, associant à la date de sa création 17 pays (aujourd'hui 29 pays d'Europe et de l'Union Européenne font partie d'Eurêka), et reposant sur l'initiative même des industriels, et non sur des appels d'offres. Eurêka encourage les coopérations entre entreprises et instituts de

mettre sur le marché une chaîne d'automates compatibles entre eux, destinés à effectuer toutes les opérations de biologie moléculaire (synthétiseurs d'oligonucléotides, robots, réacteurs pour la préparation automatisée des plasmides, appareils de PCR à grande échelle, dispositifs pour l'électrophorèse, etc.) Ce projet, baptisé « Labimap 2001 », est reçu comme programme Eurêka en 1988, et bénéficie d'une aide d'un montant total de 78,2 MF[38], qui lui est octroyée dans le cadre des régimes d'aide « grands projets innovants » (GPI), et du « Fonds de la recherche et de la technologie » (FRT). Malgré son relatif échec ultérieur (Labimap n'a pas réussi à faire émerger sur le marché un grand constructeur européen en équipement de laboratoire pour séquençage, comparable par exemple à Applied Biosystems), Labimap est surtout conçu, dans la vision stratégique de Daniel Cohen, comme un des outils permettant le changement d'échelle et l'innovation technologique nécessaires pour s'attaquer au séquençage du génome humain. C'est ainsi que dès 1989, le CEPH peut recruter des scientifiques, obtenir des robots et de l'équipement pour effectuer la cartographie et le séquençage à grande échelle du génome humain :

> *Labimap est un morceau de Bertin Entreprise créé dans le cadre des programmes Eurêka pour investir dans les machines à usage génomique. […] Labimap avait été créé avec l'idée que dans les dix ans à venir, on aurait besoin de tant de milliers de machines de ce type. Labimap avait donc comme objectif de créer les dix machines qui devaient permettre de faire de la génomique de A à Z, pour les vendre ensuite dans le monde entier. Les financiers imaginaient déjà un fantastique retour sur investissement, une opportunité d'autant plus alléchante que l'investissement de Bertin était très limité compte tenu de l'aide européenne du programme Eurêka. Labimap bénéficiait, en plus, d'une aide du gouvernement français. En réalité, l'entreprise a produit quelques machines, en particulier pour faire des «* Southern *» de manière automatique, et qui ont été utilisées au Généthon, et puis cela s'est arrêté là. Mais l'événement est important pour l'histoire à cause d'une sorte d'accord passé entre le CEPH, le Généthon et Labimap. C'est ainsi que le CEPH a pu faire la cartographie du génome.* (Jacques Hanoune, entretien #05)

recherche, dans le cadre de projets de R&D orientés vers le marché, où la propriété des résultats appartient aux industriels.

38 Environ 12 M€ (12,06 millions d'écus).

2 – Discontinuités et réorientations

À la fin des années 1980, la bioinformatique et la génomique occupent une place mineure dans la politique scientifique française consacrée aux sciences de la vie. Rares sont les lieux et les institutions soutenant au début des années 1990 des initiatives en faveur des programmes génomiques : l'Institut Pasteur pour le séquençage de *Bacillus subtilis*, le Centre de Génétique Moléculaire (Gif-sur-Yvette) pour le programme européen de séquençage de la levure *Saccharomyces cerevisiae* (entrepris dès 1977) et le CEPH, puis le Généthon pour la cartographie du génome humain. Plusieurs laboratoires de recherche ont beau intégrer le terme « génomique structurale » à leur terminologie, ils ne se consacrent pas pour autant à l'étude de la structure des chromosomes ou de l'ADN, se contentant de continuer des travaux de biologie structurale sous une appellation « à la mode ».

Cependant, avec les premiers succès des équipes françaises en matière de génomique, ainsi que la montée en importance du *Human Genome Project* aux États-Unis, on assiste aux débuts d'une organisation nationale de l'effort en matière de génomique, caractérisée par des discontinuités politiques et une série de réorientations. Ainsi, au début des années 1990, l'échec d'un premier programme national sous la forme d'un Groupement d'Intérêt Public « Génome » est suivi de la mise en place du GREG (Groupement de recherches et d'études sur les génomes). La brève histoire du GREG, créé en 1992 puis dissous en 1996, et remplacé par un grand centre de séquençage (Genoscope), matérialise les divisions et tensions qui traversent les communautés scientifique et politique autour du programme de séquençage. Ce qui se donne à lire à travers cette histoire mouvementée, c'est un ensemble de réorientations cruciales dans les trajectoires prises par l'action publique au fur et à mesure que se façonne un espace génomique français, et qui consacrent la « victoire » d'une certaine conception de la génomique, portée par un groupe d'acteurs spécifique, et qui va se fixer autour d'un nouveau pôle géographique, celui d'Evry.

2.1 – Généthon : une alliance inédite entre l'AFM et le CEPH

À partir de la fin des années 1980, et tout au long des années 1990, une association de malades réussit à s'imposer en France comme un acteur majeur dans le domaine de la

génomique et de la thérapie génique. Il s'agit de l'Association Française contre les Myopathies (AFM), créée en 1958, et qui développe à partir de 1987 une politique d'intervention dans la recherche tout à fait inédite. Celle-ci s'explique par le fait que les membres de l'AFM sont convaincus que la poursuite de l'agenda propre de l'AFM, tourné avant tout vers la guérison de ses malades myopathes, nécessite de passer par une stratégie d'intérêt général autour des deux ensembles auxquels appartiennent les myopathies : les maladies génétiques et les maladies rares. C'est pourquoi l'AFM intervient, *via* des canaux variés, dans la recherche académique et industrielle pour la soutenir et l'orienter vers ces thématiques[39].

Tout d'abord, l'association va s'adresser aux « producteurs de science », par le biais d'appels d'offres, en finançant des opérations de recherche académique correspondant aux priorités stratégiques de l'association : recherche sur les pathologies (myopathies et maladies génétiques orphelines monogéniques), recherche méthodologique et thérapeutique (génomique et vectorologie). Comme les salaires de ces équipes de recherche sont assurés par ailleurs (puisqu'il s'agit principalement d'équipes de l'INSERM et du CNRS), ces subsides servent surtout à financer des thèses et des postdocs, à installer des laboratoires, et à acheter des équipements[40].

L'AFM intervient également dans des collaborations avec l'industrie, principalement pour soutenir la R&D en thérapie génique : elle investit par exemple 5 MF par an dans Transgène, une filiale de Mérieux, pour le développement de vecteurs pour lutter contre la mucoviscidose, l'hémophilie, ou encore la myopathie de Duchenne[41].

Cependant, l'originalité de l'intervention de l'AFM dans la recherche biologique se manifeste de la manière la plus frappante par le fait que, non contente de financer la recherche publique et industrielle, elle parvient à se doter de compétences et d'infrastructures propres pour agir parallèlement en tant qu'acteur de la recherche, qui

39 Nous analyserons avec un plus grand détail le rôle joué par l'AFM dans l'espace génomique français au chapitre suivant.

40 Voir B. KAHANE, 2000, « *Charity business* et politiques de recherche sur la santé : comment l'AFM mobilise la recherche publique », *Sociologie du travail*, 42 (1), p. 113-131, pour une étude détaillée de l'intervention de l'AFM dans le financement d'un ensemble de laboratoires du CNRS entre 1991 et 1995. Kahane montre en particulier que l'AFM finance aussi (sur des montants moindres) des opérations qui sortent du cadre de ses appels d'offres, et qui correspondent à des thématiques moins centrales pour l'association, mais sur lesquelles celle-ci assure une forme de « veille technologique ». L'auteur suggère également que ce financement « large » légitime l'action de l'association auprès de la communauté scientifique, et la rend plus acceptable. Sur la période considérée, l'AFM a ainsi apporté 128 MF (19,2 M€) aux laboratoires du CNRS (dont 95% attribués à des unités du département des sciences de la vie). La figure 3.3 récapitule en fin de chapitre les principales opérations d'installation et d'équipement de laboratoires publics effectuées par l'AFM entre 1990 et 1996.

41 La figure 3.4 (fin de chapitre) résume l'essentiel des collaborations industrielles de l'AFM entre 1990 et 1995.

conçoit et exécute des programmes de recherche, et ne se comporte plus simplement en tant que « principal » de la recherche, agissant par délégation en tant que financeur et donneur d'ordres. L'association développe en effet très tôt le projet de créer un laboratoire privé, consacré à l'étude et la guérison des maladies génétiques rares, réputées incurables[42].

Ce projet va se réaliser à travers le programme Généthon, fruit de l'alliance entre l'AFM et le CEPH, et dont l'objectif est de construire un outil d'intérêt général pour atteindre en premier lieu une masse critique de connaissances. Le choix stratégique de l'AFM est de s'engager directement dans la discipline génétique, et de mener une politique globale d'exploration du génome. Le principe sous-jacent au programme consiste à entreprendre une vaste opération d'automatisation et de robotisation de la génétique française pour parvenir au séquençage semi-industriel du génome, en construisant « une large usine pour trouver des gènes impliqués dans les maladies héréditaires, qui servirait à toute la communauté scientifique. »[43]

Les acteurs principaux de la création de Généthon racontent la naissance de ce projet comme la convergence quasi naturelle entre la stratégie et les intérêts complémentaires de l'AFM et du CEPH :

« Faire de la génétique comme on fait des yaourts chez Danone… »

Peu de temps avant le second Téléthon [décembre 1988]*, François Gros* [président du Conseil scientifique de l'AFM] *m'appelle en me disant : « Bernard, il faut que nous déjeunions avec Jean Dausset. » Je dis aux copains : « Préparez le carnet de chèques, il y a quelque chose qui chauffe du côté de François Gros. » Effectivement, Jean Dausset ouvrait le CEPH et il avait comme directeur général Daniel Cohen. Ce CEPH représentait une avancée incroyable pour la génétique française. Quand vous y entriez, vous aviez quelques laboratoires traditionnels avec des paillasses, des éprouvettes, mais le reste, c'était des ordinateurs, des machines fermées, des séquenceurs, des appareils à synthétiser l'ADN. En visitant je me suis dit : « Attends… c'est bien de la génétique que l'on fait là ? » Je connaissais *** avec sa pince en bois, son bec bunsen, ses paillasses encombrées, etc., mais le CEPH, c'était un autre monde... Daniel Cohen était un monsieur pour le moins engagé, un peu fou furieux, mais tonique ! Il m'a dit : « […] Il faudrait qu'on arrive à faire de la génétique comme on fait les yaourts chez Danone, c'est-à-dire avec des machines automatiques. » […] Nos grands biologistes étaient pour le moins sceptiques quand on leur parlait d'industrialiser la recherche. Une seule exception : François Gros qui présidait notre Conseil et qui avait suscité la rencontre que je vous ai dit. Mais aussi Philippe Kourilsky qui nous a encouragés. On a donc fourni à Dausset et à Cohen les*

42 Michel Callon et Volona Rabeharisoa ont montré que ce projet est ancien à l'AFM, apparaissant au début des années 1980, et s'articulant très clairement dès 1986 : V. RABEHARISOA, M. CALLON, 1999, *Le Pouvoir des malades*, *L'Association française contre les myopathies et la recherche*, Paris, Presses de l'École des Mines, p. 28.

43 COHEN, 1993, *op. cit.*, p. 19.

5 MF dont ils avaient besoin pour leur CEPH, et en échange j'ai obtenu l'espace de recherches génétiques appliquées aux maladies neuromusculaires. (Bernard Barataud, entretien #06)

« En quatre mois tout était installé … »

Le problème de Bernard Barataud, c'était les 4 000 maladies orphelines que l'AFM avait sur les bras. S'il travaillait sur celles-ci en les prenant une par une, il ne voyait pas comment obtenir rapidement des résultats. Quand je lui ai proposé d'élaborer un outil d'analyse global, il en a tout de suite compris l'intérêt et il a fait passer l'idée dans son conseil d'administration. […] Je lui avais dit qu'il fallait associer d'autres scientifiques car je ne pouvais pas tout faire tout seul. Pour la carte génétique, Jean Weissenbach était parfait. Il venait de passer une année sabbatique au CEPH pour mettre au point les méthodes adéquates. Moi, je prenais la carte physique. Enfin, il y avait un troisième concept qui est venu un peu plus tard, celui de faire un catalogue des EST. Comme je connaissais Charles Auffray et qu'il avait déjà commencé à penser au problème, j'ai alors imaginé un tripode cartographie génétique/cartographie physique/EST, tout en sachant que pour cette dernière opération, on n'aurait jamais assez d'argent pour en faire la totalité, ni même des millions de séquences, mais seulement une partie significative. Malheureusement, Auffray a eu par la suite un problème de contamination par de l'ADN non humain. […] On avait le budget, restait à construire le Généthon. L'AFM avait des locaux vides à Evry, nous avons négocié de l'équipement avec Bertin, qui a livré à une vitesse record, et nous avons recruté du personnel. En quatre mois tout était installé et les trois programmes ont démarré aussitôt. (Daniel Cohen, entretien #07)

Généthon I a été inauguré officiellement le 10 décembre 1990, par Hubert Curien qui était alors ministre de la Recherche. C'est le genre de chose qu'on n'avait jamais vu dans la fonction publique : prendre une décision au mois d'avril et cinq mois plus tard voir fonctionner un laboratoire de 100 personnes. Dès le premier octobre 1990 des chercheurs s'activaient sur des paillasses, il y avait du matériel scientifique, et tout un groupe de techniciens s'activait sous la houlette de Jean Weissenbach et de Daniel Cohen. La réalisation des cartes est une activité très répétitive, il faut refaire tout le temps les mêmes gestes. Je crois que Cohen et Weissenbach ont dû former une centaine de techniciennes, surtout des jeunes femmes, dont certaines n'avaient aucune compétence particulière, en leur disant simplement : « Vous faites cela proprement, vous mettez le gel comme cela et vous ne vous occupez pas du reste. » Puis ils ont voulu automatiser le processus, mais je dois dire qu'ils m'ont un peu effaré quand ils ont commandé à Bertin les fameux robots Mark II. Ces appareils permettaient de faire en automatique de très nombreuses électrophorèses, c'étaient des prototypes mis au point pour le CEPH, que j'avais moi-même fait expertiser. Généthon en avait commandé 20, mais leur succès a été limité par le fait que la technique a évolué : en fait assez rapidement les RFLP ont bientôt été remplacés par les marqueurs [microsatellites] *de Jean Weissenbach.* (Robert Manaranche, entretien #08)

Cette alliance stratégique permet dès 1992 à Généthon I (première phase du programme) de publier les cartes du génome six ans avant les prévisions les plus optimistes. La carte génétique de Généthon, élaborée entre 1990 et 1996 fait l'objet de trois publications (1992, 1993 et 1996) :

Nos résultats étaient impressionnants : c'étaient les premières cartes globales, primaires, du génome. Elles ont provoqué une onde de choc extraordinaire dans la communauté

> *scientifique, non seulement en France, mais aussi à l'étranger. Ainsi, la carte génétique de Jean Weissenbach a contribué pour 90% à la cartographie du génome humain, quoiqu'en disent les Américains, il est bon de le rappeler. Quand je leur ai présenté la carte physique, ces derniers ne s'attendaient pas à ce que cela puisse venir de chez nous. Ils découvraient qu'on avait créé des structures ultramodernes, très* high-tech *selon leurs standards à eux. Je me souviens d'un jour à Cold Spring Harbor, où j'ai montré la première cassette vidéo du Généthon. On y voyait fonctionner tous les robots... Vingt machines qui faisaient le travail de 400 personnes ! Le technicien qui passait les codes barres sur les tubes à essai et le robot qui répondait. C'était du cinéma bien sûr, mais quel impact !* (Daniel Cohen, entretien #07)

En 1995, Généthon II succède à Généthon I pour en exploiter les réalisations en cartographie génétique. De nouveaux instruments sont réalisés en collaboration avec des équipes internationales, et viennent s'ajouter aux outils techniques existants. Une carte des hybrides d'irradiation, publiée en 1996, permet par exemple la localisation de 30 000 gènes. Un service de génotypage ouvert aux utilisateurs extérieurs est alors mis en place, pour permettre la localisation et l'identification des gènes impliqués dans de nombreuses pathologies. Les techniques de génotypage de Généthon comptent alors parmi les plus performantes au monde :

> *Le problème était le suivant : si un laboratoire de grande qualité comme celui de *** […] était capable de faire 100 migrations d'ADN par électrophorèse par mois, [nous] nous pouvions en faire 18 000 par jour ! Même si le principe de la manip' est le même, notre système robotisé contrôlait tout au quart de degré et au millième de seconde près !* (Bernard Barataud, entretien #06)

La publication des résultats des recherches de Généthon dans des revues scientifiques spécialisées fait partie des activités principales du laboratoire : entre 1990 et 1996, les travaux de Généthon I et Généthon II donnent lieu à la publication de 375 articles. Cette politique d'investissements technologiques et de construction d'une visibilité sur la scène scientifique internationale, grâce à des chercheurs prestigieux et à la publication de résultats qui marquent des avancées scientifiques hautement significatives, constituent une ressource majeure sur laquelle se bâtit l'incontournabilité de l'AFM dans l'espace de la génomique[44]. On voit bien ici comment les deux dimensions sont indissociablement liées : la volonté de l'AFM de mettre en place des infrastructures de recherche et de participer au développement d'innovations technologiques repose sur l'idée que le soutien à une recherche de qualité et son orientation vers le séquençage et la thérapie génique passent avant tout par des investissements matériels (bâtiments, machines, instruments…)

44 Le chapitre suivant développe ces éléments.

2.2 – La mise en place du GREG et du GDR 1029

Alors qu'aux États-Unis, le HGP est enclenché sous la forme d'un vaste programme qui n'a pas pour objectif de répondre à une question biologique spécifique, et qu'en France le Généthon s'attaque en pionnière solitaire à la cartographie du génome humain, d'autres tentatives pour faire émerger des programmes génomiques au sein de la recherche académique se font jour en France, avec des objets et des objectifs différents.

En 1987, lors d'une réunion de la Société Française de Microbiologie, Antoine Danchin propose le séquençage de la bactérie *Bacillus subtilis*, dans le but de comprendre comment les gènes peuvent fonctionner de manière collective pour favoriser le développement cellulaire. Danchin et ses collègues défendaient l'idée selon laquelle cette fonction était assumée par le génome dans son ensemble : ils avaient une vision « holistique » du génome, ce dernier ne se résumant pas pour eux à une simple collection de gènes séparés par du « génome poubelle ». Cependant, la proposition de Danchin ne connaît pas immédiatement un franc succès. Le chercheur américain Simon Wain-Hobson, qui avait séquencé le génome du virus HIV, exprime cependant son intérêt pour le projet. Danchin et Wain-Hobson proposent aux conseillers du ministère de la Recherche d'adopter comme projet génome français le séquençage du génome d'une bactérie responsable d'infections sexuellement transmissibles : *Chlamydia trachomatis*.

> *À la fin de l'année 1986 j'entrepris donc de persuader les différents organismes bailleurs de fonds et organisateurs de la recherche du bien-fondé de la mise en place de projets de séquençage de génomes bactériens complets. En 1987 paraissait la première carte physique détaillée du génome du colibacille (*Escherichia coli*), et le bruit courait que deux groupes américains allaient déterminer la séquence complète du génome correspondant en moins de trois ans. Je proposai donc deux hypothèses de travail : le séquençage du génome de la bactérie, parasite intracellulaire, responsable de la majeure partie des infections sexuellement transmissibles et de la cécité de certaines populations du tiers-monde,* Chlamydia trachomatis*, ou le séquençage du génome d'une bactérie du sol,* Bacillus subtilis*, modèle des organismes à Gram positif, et très utilisé en industrie agro-alimentaire.* (Antoine Danchin, *Rapport d'activité du GDR 1029*, 30 juin 1995)

En juin 1987, le directeur de l'Institut Pasteur, Raymond Dedonder, assiste en Californie à un colloque sur la biologie de *B. subtilis*, au cours duquel le chercheur James Hoch propose le séquençage du génome de cette bactérie. Dedonder, se souvenant de la proposition de Danchin, lui offre la direction d'un programme de séquençage du génome de *B. subtilis* à l'Institut Pasteur. À cet effet, un laboratoire de séquençage est mis en place par Philippe Glaser au département de biotechnologies de l'institut.

> *En 1988, Antoine Danchin, au département des biotechnologies de l'Institut Pasteur, avait lancé un projet de séquençage du génome de* Bacillus subtilis*, pour lequel j'avais également proposé un schéma d'organisation. Mais à l'époque, même les pasteuriens ne croyaient pas à ce type de programme. Il a fallu attendre 1995 après que Craig Venter ait séquencé* Haemophilus influenzae *pour qu'ils commencent à s'activer et que, finalement, en 1998, soit dix ans après, ils séquencent un génome bactérien. Les gens de Pasteur n'avaient pas la culture de l'industrialisation des* process*. Ils voyaient le séquençage comme une collection de choses juxtaposées. Dans chaque programme, on trouvait des dizaines d'équipes où chacun voulait son petit morceau, une méthode qui a d'ailleurs ses vertus lorsqu'il s'agit de faire de l'analyse fonctionnelle, mais pour la partie en amont, le séquençage, ce n'est sans doute pas la plus pertinente.* (Charles Auffray, entretien #09)

Fin 1987, la Commission Européenne demande à Danchin d'écrire un rapport pour leur Livre Blanc sur la partie séquençage du *Biotechnology Action Programme* européen. André Goffeau, qui était à la tête du programme européen de séquençage du génome de la levure, et favorable au programme de séquençage de *B. subtilis,* suggère à Danchin d'apporter une justification conceptuelle de son projet. Les grandes lignes de cette justification sont les suivantes : *Bacillus subtilis* est un microbe inoffensif, producteur de protéines à effet antibiotique, et constitue un modèle de choix pour l'étude de certaines bactéries pathogènes qui lui sont très proches (*B. anthracis*, responsable de l'anthrax, et *B. cereus*, responsable d'intoxications alimentaires) ; cette bactérie est une source d'enzymes présentant un intérêt industriel, en particulier pour l'agro-alimentaire et pour l'industrie des détergents ; il s'agit enfin d'un vecteur de clonage cellulaire utilisé dans les laboratoires de biologie moléculaire.

En 1990, le séquençage de *B. subtilis* devient un programme européen de séquençage, dirigé par Frank Kunst et Antoine Danchin, dans le cadre du programme « Biotechnologies » de la Commission Européenne. Débutant sous la forme d'une collaboration entre cinq laboratoires européens et cinq laboratoires américains, il se termine en 1997 sous la forme d'un consortium international (28 laboratoires européens, 7 japonais, 2 américains, et 1 laboratoire coréen), pour lequel la Commission aura débloqué au total environ 5 millions d'écus[45].

Suite à la présentation en avril 1990 du premier plan quinquennal américain de séquençage du génome humain[46], l'INSERM suscite un rapport sur l'organisation adéquate et les thématiques de recherche à développer pour un éventuel programme génome français. La publication de ce rapport, rédigé par Philippe Kourilsky, se fait dans un

45 Environ 5 M€.
46 Je renvoie ici aux développements du chapitre 1.

contexte très favorable aux efforts français en matière génomique. On assiste en effet aux premiers succès des différentes équipes françaises impliquées dans des programmes génome européens : en 1991, lors d'une réunion de la Communauté Européenne en Crète, Piotr Slomniski, responsable du séquençage de *Saccharomyces* au Centre de Génétique Moléculaire à Gif-sur-Yvette, en présente le premier chromosome entièrement séquencé (chromosome III), et Danchin dévoile un large fragment séquencé de *B. subtilis.*

Suite à ces succès et à la publication du rapport Kourilsky, le ministre de la Recherche Hubert Curien demande au Professeur Jacques Hanoune, conseiller à la direction des sciences de la vie du ministère, de se charger de la définition d'un programme génomique français, sous la forme d'un Groupement d'Intérêt Public[47] « Génome » associant les divers EPST impliqués en biologie et en médecine (INSERM, CNRS, INRA)[48]. Jacques Hanoune tente alors de constituer un tel groupement, mais doit y renoncer, suite à divers blocages qu'il rencontre durant sa mission, et à l'hostilité générale des EPST par rapport à un tel projet[49] :

> *Très rapidement, j'ai pris conscience des difficultés de la tâche. Qu'est ce qu'un GIP ? C'est une structure juridique. Donc la rédaction des statuts a été effectuée par les fonctionnaires du ministère de la Recherche. Ensuite, il a fallu se mettre d'accord avec les participants potentiels. Pour moi, cela a consisté à faire le tour des structures susceptibles de participer au programme génome. Mais participer comment ? Nous ne recrutions pas de personnel. Il fallait donc que les EPST ou d'autres organismes délèguent des chercheurs ou des ingénieurs. Deuxièmement, et je m'en suis rendu compte au bout de quelques mois, il fallait aussi que ces organismes délèguent des moyens budgétaires. En fait, quand le ministre avait dit : « On va mettre 100 MF pour faire le GIP », cela voulait dire qu'on prendrait une grande partie de ces 100 MF sur le budget de l'INSERM ou du CNRS. C'est ainsi que je me suis trouvé confronté à la tache assez désagréable de rencontrer le directeur de l'INSERM ou du CNRS pour leur dire : « J'aurais besoin de personnel, de locaux, mais aussi d'argent. » En plus, il faut se souvenir qu'il y a deux sortes de subventions publiques : les autorisations de contrats et les crédits de paiement, les premiers ce sont des espèces sonnantes et trébuchantes, les seconds de la monnaie de*

47 Créé par la loi d'orientation et de programmation pour la recherche et le développement technologique du 15 juillet 1982 (loi n° 82-610), le Groupement d'intérêt public (GIP) a explicitement pour objectif d'apporter un nouveau cadre juridique pour l'organisation de la recherche. Un GIP est définie comme une entité juridique dotée de personnalité morale et d'autonomie financière. Il peut être constitué entre des établissements publics ayant une activité de recherche et de développement technologique, ou entre un (ou plusieurs) de ces derniers et une (ou plusieurs) personne(s) morale(s) de droit public ou de droit privé. Les collectivités locales peuvent être partie prenante d'un GIP : un département ou une région peuvent y participer. La création d'un GIP nécessite une convention constitutive qui détermine les membres, l'objet, le siège, et la durée du GIP, ainsi que les responsabilités de ses membres. Cette convention est soumise à approbation gouvernementale. De plus, la présence d'un commissaire du gouvernement est requise dans l'organe dirigeant du GIP, qui est en outre soumis au contrôle de la Cour des Comptes. Le GIP dispose d'une comptabilité publique s'il est constitué uniquement de personnes morales de droit public. Dans le cas contraire, sa comptabilité est de droit privé.

48 Hubert Curien lance parallèlement le programme Bioavenir, qui sera analysé au chapitre 5.

49 Les raisons de cette hostilité seront examinées au chapitre suivant. En 1991, à la suite de l'échec du GIP « Génome », Jacques Hanoune démissionnera de son poste au ministère.

> *singe. J'ajoute que ce budget de 100 MF, comparé aux efforts du ministère de la Recherche dans les grands équipements, que ce soit l'espace ou la physique des hautes énergies, ce n'était pas énorme. En fait, on ne saurait trop insister sur les difficultés rencontrées par la biologie pour se défendre vis-à-vis des physiciens à l'intérieur du ministère de la Recherche.* (Jacques Hanoune, entretien #05)

En 1992, à la réunion annuelle du Cold Spring Harbor Laboratory, Daniel Cohen présente la première carte complète du chromosome 21 humain, et le Généthon publie la même année une première carte de contigs à base de YAC, obtenu grâce aux importantes capacités informatiques de l'Institut National de Recherche en Informatique et Automatique (l'INRIA, dirigé par Guy Vaisseix). L'impact international de ces résultats suggère encore une fois que la France peut jouer un rôle majeur en génomique. Hubert Curien décide de relancer le GIP, qui est rebaptisé « Groupement de recherches et d'études sur les génomes » (GREG).

Le premier problème qui se pose aux instances ministérielles, c'est de trouver un candidat à mettre à la tête de ce groupe. Les différentes candidatures envisagées (et les réponses négatives de certains candidats pressentis) illustrent bien le fait qu'il existe alors plusieurs conceptions concurrentes de ce que signifie l'étude des génomes, son opportunité pour la recherche, et la manière d'envisager un programme national de séquençage :

> *[Le GREG] a eu un accouchement laborieux. […] En fait, lors de [sa] création en 1992, personne ne ramait dans le même sens. Pour diriger le GREG, on a d'abord eu comme candidat quelqu'un qui n'était pas génomicien ! […] Auparavant on avait pressenti *** qui nous avait envoyé balader : cela ne pouvait intéresser la recherche fondamentale… Il se trompait, mais l'élite des généticiens moléculaires français partageait ce point de vue. D'où le recours à Piotr Slonimski, mais en quelque sorte par défaut.* (Pierre Tambourin, entretien #10)

Slomniski est perçu comme un scientifique certes « consensuel », mais peu doué pour l'organisation et la coordination d'une politique nationale en matière de génomique. Les décisions qu'il prend à la tête du GREG feront l'objet de vives critiques de la part de toute une série d'acteurs, et le GREG ne réussit pas vraiment à mobiliser une communauté scientifique large autour de la génomique. Le GREG est financé à hauteur de 54,2 MF[50] en 1992, et reçoit 142 MF[51] de 1993 à 1995.

Parallèlement au GREG, Antoine Danchin tente de mettre en place un GDR « Informatique et Génomes », afin de structurer la communauté des chercheurs travaillant sur la génomique, et en particulier pour rassembler mathématiciens, informaticiens et

 Environ 8,3 M€.
51 Environ 21,6 M€.

biologistes autour de la bioinformatique génomique. Ce GDR est crée en avril 1992 (GDR 1029). Cependant les grandes orientations scientifiques pluridisciplinaires nationales ont déjà été définies par le CNRS par les Programmes Interdisciplinaires de Recherche (PIR), dont aucun n'intègre de programme génomique. Il faut alors raccorder la bioinformatique génomique à un programme déjà existant. C'est le PIR IMABIO (Ingénierie des Macromolécules Biologiques), dévolu à la biologie structurale, qui est choisi. Or, tout sépare le GDR 1029 du PIR IMABIO, comme le suggère Bernard Kahane, dans la synthèse de l'audit d'IMABIO réalisée pour la direction du CNRS. L'auteur montre que l'intégration du GDR 1029 à IMABIO relevait simplement d'une stratégie opportuniste du CNRS pour compenser son absence au sein des programmes destinés à décrypter les génomes, et relève les éléments séparant le GDR 1029 du reste du PIR : les thèmes de recherche – le GDR s'intéresse à l'ADN, IMABIO aux protéines ; les approches scientifiques – le GDR s'intéresse aux liens entre des objets biologiques différents, IMABIO est consacré à l'étude de la structure d'un objet en particulier (les macromolécules) ; et le mode de fonctionnement – le GDR fonctionne en réseau, IMABIO plutôt en termes de pôles géographiques[52].

Le réseau du GDR s'organise autour de trois programmes de recherche, financés par le GREG : recherche de motifs dans les séquences, phylogénie moléculaire, et modélisation et acquisition des connaissances.

2.3 – Réorientations de trajectoires : la fin du GREG et la création du CNS et du CNG

Plusieurs tensions se font jour dès les débuts du fonctionnement du GREG. Une première tension, clairement discernable, concerne la répartition des fonds alloués au GREG, et aux thématiques soutenues par son directeur. Ce qui est reproché à Piotr Slomniski, c'est d'une part d'avoir favorisé les « levuristes » en concentrant les moyens du GREG sur l'étude du génome de la levure de bière, et d'autre part de s'être contenté de « saupoudrer » les crédits sur un large éventail de projets, sans mettre en place un programme de séquençage à grande échelle :

52 B. KAHANE, 1994, *Synthèse de l'audit IMABIO*, Paris, CNRS, Délégation aux études et Audits.

> *Le problème c'est que lorsque Piotr Slonimski est arrivé dans l'affaire début 1993 […] [il] s'est emparé du GREG pour en faire un objet au service de ce qu'il estimait être la vraie science, c'est-à-dire, selon lui, l'étude de* Saccharomyces cerevisiae. *Malgré un budget initial conséquent, il n'a pas voulu lancer de programme. Par exemple, quand je suis allé le voir pour lui parler de bioinformatique, il m'a répondu « bureautique » : « Oui, c'est un truc important, je vais mettre un type ici qui va aider les unités à se servir de leurs microordinateurs… – Mais Piotr, ce n'est pas de cela dont je vous parle, c'est de banques de données ! »* (Pierre Tambourin, entretien #10)

> *Le GREG a essayé de financer des études à grande échelle. Mais dans les faits, il a un peu trop saupoudré les crédits… J'en suis moi aussi responsable, puisque je faisais partie de son conseil scientifique.* (Bertrand Jordan, entretien #11)

> *On peut dire que le GREG a fait un certain nombre de choses utiles […]. Cependant il n'a pas pu, ou pas voulu, mener la même politique que l'AFM. Il n'avait d'ailleurs pas suffisamment d'argent pour cela. Cela étant, je pense qu'il aurait dû adopter une politique plus focalisée sur un grand projet de séquençage, au lieu de quoi il a surtout saupoudré ses crédits.* (Jean-Louis Mandel, entretien #02)

> *Bref, pour la levure, scientifiquement, il fallait le faire et le réseau c'était très bien. On peut déplorer par contre la manière dont cela a été décliné ensuite en France avec le GREG. Le fait de confier à un mandarin aussi peu doué pour l'organisation que Piotr Slonimski la direction opérationnelle du programme génome était une erreur d'autant plus grande qu'il a essayé par tous les moyens d'éviter de financer le Généthon.* (Charles Auffray, entretien #09)

Ce qui se dessine ici, c'est la confrontation de deux modèles d'action et deux conceptions différentes de la politique globale à mener en matière de séquençage : le modèle du GREG, qu'on peut qualifier de « fondamentaliste », axé sur la recherche académique de base, peu programmatique, et avec une forte focalisation sur le séquençage de la levure ; et le modèle AFM/Généthon, axé sur la recherche biomédicale, avec un fort programme de séquençage et d'étude du génome humain. On assiste donc durant cette période à la coexistence problématique de deux mécanismes de coordination de l'action publique, ce qui segmente institutionnellement les politiques scientifiques en matière de sciences de la vie entre la génétique médicale et la recherche génomique « fondamentale ». En effet, en refusant d'accéder aux demandes des promoteurs de la politique scientifique du Généthon, le GREG choisit en outre d'ignorer tout un pan important de la communauté scientifique autour de la génomique, c'est-à-dire la recherche clinique :

> *[Piotr Slomniski] a délibérément refusé de prendre en compte la demande médicale. Lorsque je suis allé voir Jacques Demaille, qui était le président du conseil scientifique du GREG, pour lui dire qu'il me semblait absurde de limiter les ambitions du GIP selon une configuration aussi étroite que le voulait Slonimski, il m'a répondu : « Pierre, tu as raison, mais tant que Piotr sera en place, je ne ferai jamais rien qui puisse lui nuire. […] » Piotr Slonimski, comme ***, sont l'exemple des mandarins inamovibles. […] Il faut voir comment réagit le milieu mandarinal ! […] À un certain niveau, les pressions dans les*

> *milieux académiques sont inimaginables... Dans le cas du GREG, on a vu le résultat.* (Pierre Tambourin, entretien #10)

> *[Il] y a eu le problème de la génétique médicale : cela ne rentrait pas vraiment dans les attributions du GREG, dirigé vers les travaux à grande échelle. Mais en 1995, quand l'AFM a décidé de retirer ses billes du Généthon pour se réorienter vers des recherches à visées directement thérapeutiques, les équipes de génétique médicale se sont tournées, sans grand succès, vers le GREG, ce qui a suscité beaucoup de frustrations.* (Bertrand Jordan, entretien #11)

> *[Les] médecins ne nous aimaient pas. Plutôt que les médecins, je devrais d'ailleurs dire les cliniciens. […] Pourquoi ? Parce que pour les cliniciens, génome cela voulait dire génome humain, applications thérapeutiques et c'est tout. Pourtant on avait subventionné le programme de cartographie du génome humain au CEPH : ce dernier avait reçu le quart de notre première subvention, soit 20 MF. […] En revanche, j'ai toujours été contre le financement des projets appliqués, en particulier en médecine, notamment les thérapies géniques. [Je] n'avais pas voulu financer le Généthon. Je ne voulais pas mélanger argent public et argent privé. De plus, fort de son financement privé, cet organisme gardait toutes ses données pour lui. Évidemment par rapport à lui, la présence médiatique du GREG était nulle. Le Généthon bénéficiait de la charité télévisée du Téléthon. On amène des petits enfants paralysés sur les plateaux de télévision et on fait pleurer les gens.* (Piotr Slomniski, entretien #12)

La politique menée par le GREG est remise en cause par le ministère de la Recherche dès 1993, au moment où François Fillon succède à Hubert Curien, suite à un changement de majorité gouvernementale. Deux phénomènes se combinent alors : d'une part, le nouveau ministre de la Recherche introduit une nouvelle structure de financement de la recherche – les Actions Concertées Coordonnées – qui dans le cas de la génomique viennent annuler et remplacer les actions du GREG.

> *Il faut dire qu'il y a aussi une responsabilité politique dans l'affaire. En France, chaque fois qu'on change de ministre, on invente de nouvelles structures de financement de la recherche. Cela n'a pas manqué lorsque François Fillon a succédé à Hubert Curien, et on a décidé de remplacer le GREG par des actions concertées...* (Jean-Louis Mandel, entretien #02)

D'autre part, cette nouvelle donne électorale est l'occasion pour les acteurs du ministère et des EPST concernées par la génomique (le département des sciences de la vie du CNRS, l'INSERM, l'INRA, mais aussi le CEA) de réévaluer et renégocier la politique française en matière de programme de séquençage. Ces réorientations signent *de facto* l'arrêt de mort du GREG, dont la dissolution est prononcée en octobre 1996, et qui est remplacé par un projet de construction d'un « Très Grand Centre de Séquençage » français, à l'image des infrastructures américaines et britanniques à succès que sont le NHGRI américain et le Sanger Center du Wellcome Trust.

> *Au moment des élections de 1993 et du changement de majorité, […] on a eu quelques réunions dans lesquelles on a évalué les trois thèmes du programme du GREG tels que voulus initialement par Piotr. En fait, les gens du ministère avaient l'impression d'avoir été blousés et ils ont cherché à récupérer leur mise. […] Le débat portait déjà sur l'opportunité de créer un centre de séquençage et un autre de génotypage. Le CNRS en tant que tel s'avérait incapable de piloter une opération pareille, surtout limitée à ses moyens propres. […] En 1994, après consultation de Bernard Barataud et de Jean Weissenbach, le ministère avait donc pris la décision de remplacer le GREG par un centre national de séquençage. Mais il y avait un problème de financement. L'AFM, qui avait contribué massivement à l'élaboration des cartes du génome, expliquait qu'elle n'était pas là pour continuer* ad aeternam *à soutenir la recherche fondamentale française. Piotr ne voulait pas entendre ce langage.* (Pierre Tambourin, entretien #10)

Les réflexions sur la pertinence d'un tel centre dans le contexte français sont lancées en 1995 par Elisabeth Dufourcq, Secrétaire d'État à la Recherche. Un comité d'experts, présidé par Francis Galibert, directeur-adjoint des sciences de la vie au CNRS, est chargé de se prononcer sur la création d'un centre national destiné d'une part à produire à très grande vitesse des données de séquences de différents génomes, choisis pour leur intérêt fondamental, médical ou industriel, et d'autre part à améliorer les technologies de séquençage, notamment grâce à des collaborations avec l'industrie. Le comité est chargé d'évaluer précisément les conséquences qu'aurait pour la recherche et l'industrie françaises l'absence d'une telle infrastructure, ou des délais dans sa construction.

Le rapport Galibert se prononce en faveur du projet, anticipant des retombées positives de l'utilisation des connaissances génomiques sur l'émergence d'un tissu industriel autour des biotechnologies, sur le développement de la recherche informatique et la bioinformatique, ainsi que sur les développements scientifiques futurs (on pense déjà à une biologie de l'« après-gène »). Le comité d'experts recommande que les activités du centre s'articulent autour de trois missions : assurer une veille technologique et développer des méthodologies bioinformatiques ; poursuivre une activité de recherche propre ; proposer une activité de services en matière de séquençage, *via* des appels d'offres, et sous la forme de collaborations avec des équipes extérieures, provenant de la recherche académique et de l'industrie. La nécessité d'établir des relations avec le monde industriel est particulièrement soulignée, à la fois en amont, avec les équipementiers et les fournisseurs de produits intermédiaires, et en aval, avec les différents acteurs industriels potentiellement bénéficiaires des retombées du séquençage génomique (industrie pharmaceutique, médecine, secteur agroalimentaire…) Le comité conseille la création d'une structure répartie en trois pôles, disposant d'une capacité totale de séquençage de 30 millions de paires de bases par an, gérés par une entité disposant du statut de fondation ou

de groupement d'intérêt économique (GIE), afin de garantir l'indépendance des dépenses liées au personnel et au fonctionnement. Il propose également que soient associés au centre des laboratoires de recherche académique aux thématiques de recherche similaires.

> *La première étude menée par Francis Galibert […] arrivait à la conclusion qu'il fallait un certain nombre de moyens pour mettre en place un grand programme de séquençage. Il apparaissait qu'aucun organisme public ne pouvait le faire à lui tout seul, même en s'associant avec un autre. Pourquoi ? En fait, les évaluations montraient que pour faire un centre de séquençage, il fallait recruter rapidement de l'ordre de 80 à 100 personnes, ce qui semblait parfaitement irréaliste si on faisait appel au CNRS. […] Ce qu'il nous fallait, c'était des postes d'ingénieurs, de techniciens, d'administratifs... Il fallait donc faire passer la pilule à Bercy. […] Francis Galibert préconisait donc un programme de séquençage massif qui aurait dû être réparti entre trois unités […] mais le ministère s'y est opposé. Il craignait l'éparpillement des moyens. De plus, Bercy nous disait qu'il ne voyait pas pourquoi il fallait encore rallonger la sauce : « Vous avez déjà une action génome qui s'appelle GREG, pourquoi n'y mettez-vous pas votre centre de séquençage ? » Compte tenu des critiques de fond adressées à la politique de Piotr Slonimski, il ne pouvait en être question. La Recherche a alors nommé un deuxième rapporteur, […] qui a finalement conclu, en 1996, en faveur d'un Centre National de Séquençage.* (Pierre Tambourin, entretien #10)

C'est ainsi qu'est créé en janvier 1997, avec l'aide de l'AFM, le Centre National de Séquençage (CNS), ou Genoscope, sous la forme d'un GIP associant le ministère de la Recherche, le CNRS et la société France Innovation Scientifique et Transfert (FIST[53]). Le budget du CNS provient principalement de l'État, à travers une ligne budgétaire ministérielle directe, hors BCRD, d'un montant de 80 MF (12 M€) par an sur dix ans. Le CNS est logé gratuitement par l'AFM dans les locaux de Généthon à Evry pendant cinq ans (12 MF, soit 1,8 M€). L'AFM finance également les travaux d'aménagement des locaux (15 MF, soit 2,3 M€). Les effectifs du CNS – environ 120 personnes, dont 20% de chercheurs et 80% techniciens – fusionnent de fait avec les structures et les équipes déjà en place à Généthon (une trentaine de salariés). Le CNS s'engage dans le HGP, pour lequel il séquence le chromosome 14. Jean Weissenbach, qui dirigeait l'unité du CNRS implantée en 1995 au Généthon, est nommé directeur du Genoscope :

> *Je me souviens d'avoir participé au milieu des années 1990 à un débat au sein du conseil scientifique du GREG. Le thème était : que peut-on faire en matière de séquençage ? Va-t-on faire comme les Anglais qui étaient alors en train de monter le Sanger Center, ou s'orienter vers des solutions plus hexagonales du type saupoudrage des crédits entre des petits centres à droite, à gauche. Je m'étais opposé à cette solution, je venais de Généthon et je savais ce que permettait la concentration des moyens, mais j'étais très minoritaire. Puis la décision de monter un seul centre fut prise. Pour le Centre national de séquençage,*

53 Cette société de valorisation est une filiale du CNRS et de l'ANVAR.

> *j'ai pu récupérer un noyau de gens qui venaient de Généthon.* (Jean Weissenbach, entretien #13)

Fin 1997, une deuxième structure est créée, avec l'aide de l'AFM : le Centre National de Génotypage (CNG), GIP associant le ministère de la Recherche, l'INSERM, le CNRS et la société FIST, doté d'un budget annuel de 50 MF (7,6 M€) provenant en ligne directe du ministère, et d'un effectif d'une soixantaine de personnes (une vingtaine de chercheurs et d'ingénieurs). Le CNG a pour mission d'appliquer les techniques de génotypage à l'identification des gènes impliqués dans les maladies héréditaires et les grandes pathologies à composante génétique, en identifiant les variations dans les séquences génomiques et en établissant l'implication de ces dernières dans les maladies. Le CNG est également installé à Evry, à côté du Genoscope, et est dirigé par Mark Lathrop, chercheur de l'INSERM qui, au début des années 1990, travaillait au CEPH sur l'existence de gènes de l'obésité. En mars 1994, durant la crise autour de « l'affaire Millenium » qui affecte le CEPH, et suite à des dissensions avec Daniel Cohen, Mark Lathrop décide de quitter le CEPH[54], et part au Royaume-Uni diriger le prestigieux Wellcome Trust Centre for Human Genetics à Oxford. Il réintègre ensuite la région parisienne, suite à l'offre du gouvernement, pour diriger le CNG français. L'activité de génotypage préalablement assurée par l'AFM est transférée au CNG en 1998, l'association se concentrant désormais sur la thérapie génique et la production de vecteurs à usage préclinique et clinique. Le CNG poursuit des programmes internes de recherche sur les facteurs génétiques impliqués dans les maladies héréditaires ou à composante génétique, mais met également à disposition d'équipes de recherche académique externes ses outils et compétences, sur appels à propositions.

La bioinformatique génomique est également réorganisée. En 1994, Guy Vaisseix (INRIA) propose « Genespace », un programme destiné à développer un réseau de services en bioinformatique en France, se basant sur des serveurs locaux. Mais le ministère a déjà un projet alternatif, sous une forme plus centralisée, développé avec l'AFM : la structure BISANCE (hébergée à CITI2) est transférée à Villejuif, et le Groupement d'Intérêt Scientifique (GIS) INFOBIOGEN (Informatique appliquée à l'Étude des Biomolécules et des Génomes) y est créé. Guy Vaisseix en assurera la direction. Les partenaires du GIS

54 Voir RABINOW, 2000, *op. cit.,* pour un récit de cette crise, notamment le chapitre 6 (p. 207-232), qui relate le devenir des différents protagonistes à l'issue de cette rencontre avortée entre le grand capital américain et « l'ADN français ». Cette affaire est également rapidement abordée au chapitre 4.

sont le CNRS, l'INSERM, l'INRA, l'INRIA, quatre universités parisiennes (V, VI, VII, XI), Généthon et le ministère de la Recherche.

Les missions dévolues à INFOBIOGEN sont :

1°) de développer des activités de transfert et de service visant à assurer la production, la maintenance, la normalisation, et la mise en ligne des logiciels et banques de données thématiques produits par l'ensemble des équipes françaises travaillant dans le domaine des génomes et de la structure des molécules ; permettre à l'ensemble de la communauté scientifique française d'avoir accès aux bases de données (accès aux séquences quotidiennes de l'EMBL et des autres grandes bases de données internationales) ; fournir une assistance informatique aux équipes françaises dans leurs projets de cartographie, d'analyse de séquences et des macromolécules biologiques ; mettre à leur disposition des programmes d'analyse et de recherche rapide de similitudes dans les séquences de biomolécules et de génomes ;

2°) d'exercer des actions de formation ; de coordonner le réseau national des activités de bioinformatique ; de favoriser la valorisation des logiciels et des banques de données biologiques produites en France ;

3°) d'avoir une activité de recherche propre comportant en particulier la création de logiciels d'analyse des génomes et de biomolécules, la recherche sur les modalités de mise en relation de bases de données et le développement d'outils d'acquisition de données, de stockage et d'analyse ;

4°) et de proposer des méthodes d'expertise et d'évaluation dans le domaine de la bioinformatique.

En juin 1999, INFOBIOGEN est reformaté en un centre national de ressources informatiques (CRI), (re)créé par le ministère de la Recherche et l'Université d'Evry, et doté de moyens supplémentaires (un budget annuel de 15 MF, soit 2,3 M€). INFOBIOGEN (toujours dirigé par Guy Vaisseix) est transféré de Villejuif à Evry, mais son installation sur le nouveau site n'est effective qu'en 2001.

Ce que l'on voit se dessiner ici, c'est une série de réorientations affectant la manière dont se reconfigure en France l'espace de la génomique. Avec la dissolution du GREG, la dotation budgétaire annuelle du groupe, d'un montant de 80 MF (12 M€), est récupérée par le ministère de la Recherche pour alimenter les 180 MF (27 M€) investis dans la création du Genoscope. Cette réorientation des flux financiers n'est cependant

qu'une dimension des transformations à l'œuvre. Bien plus qu'une réaffectation des budgets, on assiste à la mise en place d'une nouvelle politique en matière de génomique : la structure de financement du GREG, finançant *via* des appels d'offres une large série de programmes décentralisés et peu coordonnés autour des recherches génomiques est remplacée par la création d'un grand instrument national – le Genoscope, premier grand instrument dont sont dotées les sciences de la vie en France – c'est-à-dire un dispositif fortement centralisé en termes d'équipes, d'équipements et de programmes, mais aussi de gestion. Il s'agit là d'un déplacement important, qui stabilise fortement la définition et l'orientation de l'effort national en matière de génomique, qui se focalise désormais sur le programme de séquençage du génome humain, se manifeste à travers la création d'infrastructures – et non plus simplement par l'attribution de crédits à des équipes existantes – et fait émerger le pôle d'Evry comme un lieu central dans la mise en œuvre de ce programme. Ces effets de réorientation, de stabilisation et de renforcement sont également visibles dans les trajectoires professionnelles des acteurs impliqués. Le chapitre suivant, consacré à la naissance de la génopole d'Evry, tente d'analyser en détail ces différentes dimensions.

Notes et documents du Chapitre 3

Fig. 3.1 – Chronologie succincte du chapitre

Année	
1951	Création des laboratoires de génétique à Gif-sur-Yvette (CNRS)
1966	Création du Centre de Recherche en Biologie Moléculaire (CNRS)
1971	Antoine Danchin et Jean-Pierre Changeux fondent un groupe de travail sur les réseaux neuronaux
1984	Jean Dausset et Daniel Cohen créent le Centre d'études du polymorphisme humain (CEPH)
1985	Henry Soldano fonde l'Atelier de BioInformatique (ABI)
1987	L'AFM organise son premier Téléthon
1988	« LABIMAP 2001 », programme Eurêka (CEPH, Bertin, Amersham, ICRF)
1990	Avril : Le NIH et le DoE aux USA présentent leur premier plan quinquennal de séquençage du génome humain (première tranche du budget : 200 M$) 7 avril : L'AFM décide de créer Généthon à Evry 8 décembre : Inauguration de Généthon, par Hubert Curien, ministre de la Recherche et de la Technologie Programme européen de séquençage du génome de *Bacillus subtilis* (Institut Pasteur)
1991	Juin : Hubert Curien annonce l'intention du gouvernement d'ouvrir un programme de recherche sur le génome (lancement d'un GIP « Génome » avec un financement proposé de 50 MF)
1992	25 janvier : le GIP « Génome » devient le « Groupement de recherches et d'études sur les génomes » (GREG) Avril : GDR « Informatique et génomes » 18 septembre : Première carte physique couvrant 40% du génome humain 2 octobre : Première carte physique du chromosome 21 humain 29 octobre : Carte génétique comportant 813 marqueurs microsatellites
1993	15 décembre : Première carte physique de l'ensemble du génome humain
1994	6 juin : Nouvelle carte génétique comportant 2 066 marqueurs microsatellites
1995	1er janvier : Création au sein de Généthon du laboratoire de maladies génétiques humaines, dirigé par Jean Weissenbach (URA CNRS 1922) 23 février : Lancement de Généthon II pour localiser et identifier les gènes impliqués dans les pathologies Installation de la société de biotechnologies Genset dans les locaux du Généthon, et lancement du programme de très grand séquençage (TGS) 28 septembre : Publication d'une carte intégrée physique et génétique de 2^{e} génération, réalisée par les chercheurs de la Fondation Jean Dausset-CEPH en collaboration avec l'équipe de Généthon
1996	Octobre : dissolution du GREG
1997	1er janvier : Création de Genoscope - Centre National de Séquençage (CNS) Août : Installation de Genoscope à Evry 31 décembre : Création du Centre National de Génotypage (CNG) à Evry Publication du premier génome eucaryote intégralement séquencé, celui de la levure

Fig. 3.2 – Quelques dates clés de l'histoire de la bioinformatique en France

Année	
1951	Première séquence protéique (insuline, Sanger)
1957	Débuts de la taxonomie numérique (Sneath)
1960	Perutz établit le lien entre séquence et structure en étudiant la famille des globines
1965	Premiers ordinateurs IBM/360 Zuckerkandl et Pauling publient un article sur la convergence et la divergence évolutionnaire des protéines (phylogénie moléculaire)
1967	Travaux de Fitch et Margoliash sur la construction d'arbres phylogénétiques
1968	*Atlas of Protein Sequences* (première compilation de protéines) Mini-ordinateurs DEC PDP-8
1970	Needleman et Wunsch mettent au point un algorithme pour rechercher les similitudes entre deux protéines
1971	Premiers travaux sur le repliement des ARN
1971	Microprocesseur Intel 8008
1975	Intel 8080
1977	Ordinateurs DEC-VAX Micro-ordinateurs : Apple, Commodore, Radioshack Séquençage d'ADN (Sanger, Maxam, Gilbert)
1978	Premiers développements sur la base de données PIR
1980	Accès téléphonique à la base PIR Base de données de l'EMBL
1981	Micro-ordinateur IBM-PC (8088) Programme d'alignement local des séquences
1982	Base de données nucléiques GenBank
1983	Micro-ordinateur IBM-XT à disque dur BISANCE, service de bioinformatique (hébergé à l'Université de Paris V)
1984	MacIntosh : interface graphique et souris
1985	Logiciel Fasta (recherche d'alignements locaux de séquences dans une banque) ACNUC, première base de données relationnelle pour interroger des banques de séquences nucléiques (Lyon)
1989	INTERNET succède à ARPANET et BITNET
1990	Programme BLAST (recherche d'alignements locaux dans une banque) Clonage positionnel
1991	GRAIL, programme de localisation de gènes
1993	Création de SRS, logiciel d'interrogation multi-banques accessible sur Internet
1998	Publication de *phrap* et *phred*, deux programmes d'assemblage et d'interprétation automatisés des séquences génétiques

Fig. 3.3 – Principales installations et équipements financés par l'AFM entre 1990 et 1996

Année	Installations et équipements
1990	Amélioration de l'unité 12 de l'INSERM à l'hôpital Necker (Paris) Installation des laboratoires des Pr Weissenbach, Avner, Danos et Heard à l'Institut Pasteur Équipement du laboratoire du Pr Auffray (Villejuif)
1991	Installation d'un laboratoire de RMN sur le site d'Evry Aménagement du laboratoire P3 de l'Institut Gustave Roussy à Villejuif Équipement du laboratoire de Biochimie Génétique à l'hôpital Cochin Équipement du Pavillon Rissler de l'hôpital de la Pitié-Salpétrière (Paris)
1992	Installation du laboratoire de « génétique moléculaire de la neurotransmission et des processus neurodégénératifs » de l'hôpital de la Pitié-Salpétrière (Paris) Equipements de 2 laboratoires à l'hôpital Necker (Paris)
1993	Installation d'un *beta imager* dans le laboratoire du Pr Privat (Montpellier)
1994	Soutien aux Centres de Recherche en Thérapie Génique dans le cadre de l'appel d'offres national « CRTG » Aménagement du laboratoire de J.-P. Behr (Illkirch, Strasbourg)
1995	Projet de création du centre de d'exploration métabolique par RMN (laboratoire Cozzone, CHU de La Timone, Marseille)
1996	Soutien financier au centre de thérapie génique du CHU de Nantes Équipement et aménagement du centre de RMN au CHU de La Timone à Marseille Équipement des laboratoires des Pr Peschanski (hôpital Henri Mondor, Créteil) et Munnich (hôpital Necker, Paris)

(source : AFM)

Fig. 3.4 – Principaux développements technologiques soutenus par l'AFM entre 1990 et 1997

Année	Développements technologiques
1990	Début d'un projet de collaboration sur un *beta imager* (IBPC, Charpak)
1991	Aide à l'acquisition d'un nouvel aimant destiné à la RMN (Orsay) Subvention pour la mise au point de microscopes à effet tunnel et à force atomique (Marseille)
1993	Développement de méthodes statistiques et d'outils informatiques pour les analyses de liaison (CEPH, Dausset)
1995	Développement d'outils innovants en matière d'imagerie médicale (*beta imager*, RMN) (IBPC, Charpak)
1996	Développement de l'électrophorèse capillaire pour le diagnostic des maladies orphelines (hôpital Necker, Paris)
1997	Développement de la microscopie confocale (Villejuif)

(source : AFM)

Fig. 3.5 – Collaborations industrielles de l'AFM entre 1992 et 1996

Année	Collaborations
1992	Début des collaborations de l'AFM avec Transgène et Rhône-Poulenc-Rorer
1993	Relations avec Viagene pour la mise au point de vecteurs Relations avec Ipsen Beaufour, Synthélabo et Servier (pharmacologie des molécules CTQ)
1994	Programme de collaboration avec Protéine Performance : « Étude de la structure et production de dystrophine » Début de la collaboration avec Genset sur le programme « Très Grand Séquençage »
1995	Collaboration avec Transgène (première phase 1995-1998) : conception, production et optimisation d'un vecteur pour transférer le gène de la dystrophie humaine en vue de futurs essais de thérapie génique

	Engagement d'une collaboration avec Oncogene Sciences (essai robotisé de 200 000 molécules susceptibles de stimuler l'expression de l'urotrophine – première phase réalisée avec 20 000 molécules testées)

(source : AFM)

Chapitre 4 – Une *« genomics valley »* dans le « désert »…

Généalogie de Genopole Evry

> Evry, ses barres de béton, sa cathédrale en brique et… ses start-up de biotechnologies. […] C'est ici, à quarante kilomètres de Paris, entre lotissements glauques et bretelles d'autoroutes que pousse le plus gros vivier hexagonal de start-up du secteur, entouré des plus importants laboratoires sur le génome humain. Sorti de terre au milieu de nulle part, dans un immense désert, le Génopole a été inventé par l'AFM, l'Association française contre les myopathies, qui gère les dons du Téléthon […], puis arrosé à grands coups de seau d'argent public.
> « Du no man's land à la Genome Valley », *Libération*, 8 décembre 2001.

> « Certes, c'était un désert, mais au moins on pouvait bâtir. »
> (Pierre Tambourin, entretien)

Introduction

La plupart des récits consacrés à la naissance de Genopole sur le site d'Evry, qu'ils soient de nature journalistique, qu'ils proviennent des principaux acteurs impliqués dans sa création ou encore d'analyses sociologiques, insistent sur la métaphore du territoire d'Evry comme un « désert ». L'histoire de Genopole Evry apparaît comme un accident, voire une « aberration », parce qu'il n'y a *a priori* pas de lien entre les ressources territoriales que cet espace géographique a à offrir et le choix opéré par les pouvoirs publics d'y implanter l'essentiel de l'effort national en matière de politique génomique, à commencer par le Genoscope (premier grand instrument des sciences de la vie) et le Centre national de génotypage.

Ce chapitre tente d'élucider cette concentration paradoxale, à la fin des années 1990, de ressources autour du pôle d'Evry. Il s'attache à la période qui couvre l'installation de l'AFM à Evry (participation de l'association à la recherche académique et pharmaceutique, avec en particulier le lancement du laboratoire Généthon en 1990) jusqu'à la création de l'association Genopole au même endroit (1998). Il montre en particulier que la concentration des moyens donnant naissance au projet Genopole, et l'impact de ce dernier sur le paysage de l'action publique autour des biotechnologies, sont indissociablement liés à la trajectoire particulière de l'AFM, acteur clé dont les modalités d'intervention et le modèle d'action forment à bien des égards la *matrice* de la future

Genopole. Quels sont les éléments qui permettent à l'AFM de reconfigurer l'espace génomique vers le séquençage du génome humain et la thérapie génique ?

On peut en repérer quelques uns : au moment où émerge le projet d'une « *genomics valley* » consacrée aux biotechnologies, l'AFM a réussi à mettre en place une configuration particulière liant État, milieu industriel, recherche publique et groupes de malades. Cette configuration s'appuie sur la construction d'un ensemble de puissants dispositifs de traduction entre les intérêts de ces acteurs hétérogènes. Ces dispositifs contribuent alors à équiper le territoire d'Evry et à le rendre incontournable dans la carte de l'espace génomique français, par des effets d'accumulation et d'irréversibilité. Cette première « reconfiguration » des relations entre acteurs, par la circulation des ressources qu'elle organise, fait émerger un réseau inédit et complexe, articulé autour de l'enjeu de la génomique, qui jouera un rôle déterminant dans le processus d'implantation des principales infrastructures orientant la politique nationale autour des biotechnologies.

1 – Traduire et reconfigurer : l'AFM, entre l'État et l'industrie

Les associations de malades ont entretenu dès le début du 20e siècle, mais surtout à partir de la fin de la Seconde Guerre Mondiale, des liens significatifs avec l'appareil de recherche biomédicale et le système de santé. L'histoire de ces relations est bien documentée, comme le montrent par exemple les études sociohistoriques consacrées aux campagnes de lutte contre la poliomyélite[1], ou le cancer[2]. Au début des années 1990, on assiste à un renouvellement de cette thématique, à la suite d'une inflexion indiscutablement provoquée par l'irruption de l'épidémie du sida. Ce sont alors principalement le domaine du sida, mais également celui des maladies génétiques rares, qui sont explorés, dans des travaux qui s'intéressent à la construction du mouvement associatif autour de maladies particulières, et qui montrent par exemple comment les relations entre acteurs associatifs et professionnels (médecins, chercheurs, etc.) façonnent la définition collective de la maladie, ou la recomposition du système de soins[3].

Ces travaux initiaux ont montré le rôle de plus en plus important et diversifié joué par les associations de malades, et ont permis de mesurer l'impact grandissant de leur action. Les études suivant cette piste pointent une importante rupture par rapport aux modalités d'intervention traditionnelles des acteurs associatifs dans la recherche. L'innovation vient principalement du fait que l'implication de certaines associations de malades, loin de se cantonner à l'aval de la recherche, remonte désormais très loin en amont pour « empiéter » sur le territoire jusqu'alors indiscuté des spécialistes, et remettre en question – avec d'importants moyens politiques, financiers, scientifiques et

1 Voir notamment S. BENISON, 1972, "The History of polio research in the United States: appraisal and lessons", *In:* G. HOLTON (dir.), *Twentieth Century Sciences: Studies in the Biography of Ideas*, New York, W. Nortob ; J. SMITH, 1990, *Patenting the Sun: Polio and the Salk Vaccine*, New York, Anchor Books ; et surtout l'étude que consacre Angela Creager à la « guerre contre la polio » aux États-Unis entre 1930 et 1965 dans "The War Against Polio", chapitre 5 de A. CREAGER, 2001, *The Life of a Virus: Tobacco Mosaic Virus as an Experimental Model, 1930-1965*, Chicago, University of Chicago Press.

2 J. PATTERSON, 1987, *The Dread Disease: Cancer and Modern American Culture*, Cambridge, Harvard University Press ; P. PINELL, 1992, *Naissance d'un fléau : histoire de la lutte contre le cancer en France, 1890-1940*, Paris, Métailié.

3 Il convient de citer parmi ces travaux initiaux les articles suivants : D. CARRICABURU, 1993, « L'Association française des hémophiles face au danger de contamination par le virus du sida : stratégie de normalisation de la maladie et définition collective du risque », *Sciences sociales et santé*, 11 (3-4), p. 55-81 ; F. PATERSON, C. BARRAL, 1994, « L'Association française contre les myopathies : trajectoire d'une association d'usagers et construction associative d'une maladie », *Sciences sociales et santé*, 12 (2), p. 70-111 ; S. ROSMAN, 1994, « Entre engagement militant et efficacité professionnelle : naissance d'une association d'aide aux malades du sida », *Sciences sociales et santé*, 12 (2), p. 113-139 ; M. A. BACH, 1995, « La sclérose en plaques entre philanthropie et entraide : l'unité introuvable », *Sciences sociales et santé*, 13 (4), p. 5-44 ; S. EPSTEIN, 1995, "The construction of lay expertise: AIDS activism and the forging of credibility in the reform of clinical trials", *Science, Technology and Human Values*, 20 (4), p. 408-437.

technologiques – le monopole de ces derniers sur l'orientation de la recherche et les modalités de son organisation.

En France, l'association de malades la plus emblématique de ces transformations est sans conteste l'AFM, amplement étudiée (entre autres) par Laurence Schaffar[4], Florence Paterson et Claude Barral[5], Bernard Kahane[6], et surtout Volona Rabeharisoa et Michel Callon[7]. Ces derniers ont montré le rôle majeur joué par l'association dans la structuration de l'espace génomique français, en analysant la politique scientifique de l'AFM comme une forme radicalement nouvelle d'organisation et de mobilisation de la recherche, qu'ils nomment « modèle de l'apprentissage mutuel », dans lequel on assiste à une véritable co-construction des savoirs. L'AFM réussit en effet à la fin des années 1980 à assumer une position monopolistique dans la représentation des malades souffrant de dystrophies neuromusculaires dégénérantes, et parvient surtout à se constituer, dans ce domaine particulier, en interlocuteur incontournable entre l'État et l'industrie. La thèse centrale du *Pouvoir des malades* consiste à considérer que l'AFM, en tant que vecteur d'une nouvelle forme de mobilisation de la recherche scientifique, a reconfiguré le paysage politique français, et redéfini les rôles respectifs des pouvoirs publics, de l'industrie et du mouvement associatif dans le domaine de la génomique. Ce faisant, l'AFM a également reconfiguré l'espace génomique français lui-même. Dans une configuration où le soutien et l'orientation de la recherche génomique ne pouvaient être entièrement assumés ni par l'État, ni par le marché, le tour de force entrepris par l'AFM a consisté à se faire la promotrice de la génomique « envers et contre tous », et à jouer un rôle central de coordination entre des acteurs-ressources aux logiques hétérogènes, en mettant en place d'efficaces « opérateurs de traduction »[8], définissant ainsi un modèle hybride d'action publique, entre l'État et le marché.

Dans cette section, nous voulons comprendre comment et pourquoi la cartographie et le séquençage du génome humain, ainsi que la thérapie génique et les applications biomédicales du génome, qui occupaient une place somme toute marginale dans les politiques scientifiques et industrielles nationales au début des années 1990, acquièrent à la fin de la décennie une indiscutable centralité. À cet effet, nous suivons la progressive

4 L. SCHAFFAR, 1994, « Associations, fondations et recherche publique », *In* : A. ESTERLE, L. SCHAFFAR (dir.), *Organisation de la recherche et conformisme scientifique*, Paris, PUF, p. 183-210.
5 PATERSON et BARRAL, 1994, *art. cit.*
6 KAHANE, 2000, « *Charity business* et politiques de recherche… », *art. cit.*
7 RABEHARISOA et CALLON, 1999, *Le Pouvoir des malades*, *op. cit.*
8 *Ibidem*, p. 124.

constitution de l'AFM en point de passage obligé et architecte majeur de l'espace de la génomique, en nous focalisant sur la manière dont les interactions entre l'association, les organismes de recherche, les pouvoirs publics et l'industrie contribuent à la reconfiguration et à l'équipement de cet espace. L'AFM, du fait de ses ressources spécifiques et de sa position particulière par rapport aux instances étatiques, aux organismes publics de recherche et aux acteurs industriels, a pu bénéficier d'un espace d'opportunité inédit pour assurer un rôle incontournable d'intermédiaire entre ces différents acteurs, et façonner une vision particulière de l'espace génomique, influant ainsi sur son déploiement ultérieur. Nous pouvons ainsi espérer mettre au jour les premiers éléments de compréhension sur les conditions d'émergence, à Evry, d'une structure comme Genopole.

1.1 – L'AFM : une certaine conception de l'espace génomique

Nous avons vu au chapitre précédent que c'est principalement sous l'impulsion de l'AFM qu'est lancée et soutenue, avec la création du laboratoire Généthon, la participation française au programme de cartographie et de séquençage à grande échelle du génome humain. Selon Schaffar, l'AFM engage à elle seule 553 des 748 millions de francs[9] dépensés par la France dans le Programme Génome Humain entre 1988 et 1991, soit 74% du volume financier total engagé durant la phase décisive d'amorçage du programme[10]. Ceci contraste par exemple avec les moyens dont est doté ensuite le GIP GREG pour financer des études sur le génome (environ 80 MF par an), et encore faut-il préciser que ce financement est destiné à des recherches larges, non spécifiquement dévolues au génome *humain*. Si des opérations comme le GREG marquent la volonté de participation publique à la construction de l'espace génomique, il apparaît cependant clairement que durant la première moitié des années 1990, les pouvoirs publics et les organismes publics de recherche sont quasiment absents du programme génome humain. Plusieurs facteurs peuvent être invoqués pour rendre compte d'une telle situation.

Un premier niveau d'interprétation pourrait renvoyer au manque de ressources financières de la recherche publique, lui interdisant ainsi de prendre en charge un tel programme :

9 Environ 80 M€ et 110 M€ respectivement.
10 SCHAFFAR, 1994, *op. cit.*

> *On imagine un projet de recherche en fonction des moyens dont on dispose : si vous avez un budget de 500 KF, vous aurez des idées à 500 KF… En revanche, si vous avez un budget de 50 MF, vous allez avoir des idées à 50 millions. Et comme ce sont les moyens financiers qui ont déclenché le programme génome, on comprend aussi pourquoi celui-ci n'a pu surgir dans la recherche publique !* (Daniel Cohen, entretien #07)

L'AFM, par contre, grâce aux dons récoltés à partir de 1987 lors des campagnes du Téléthon[11], a pu disposer de ressources financières importantes. La relative indépendance dont elle jouit dans la répartition de ces fonds lui a permis de promouvoir sa vision de l'espace génomique. Il est intéressant de rapprocher cette indépendance financière de l'AFM de celle du CEPH (grâce au don privé fait à Jean Dausset), dont les crédits de fonctionnement et d'équipement sont trois à quatre fois supérieurs à ceux d'un laboratoire classique de taille comparable. L'association de ces deux sources de financements indépendantes et centralisées explique en grande partie qu'un laboratoire comme Généthon, consacré à un ensemble restreint de programmes de recherche, ait pu voir le jour :

> *[La] décision initiale de lancer Généthon n'a pas été prise de manière démocratique. Le choix retenu par l'AFM fut de concentrer les moyens sur deux à trois programmes en un lieu unique, au détriment d'autres programmes qui émanaient de nombreux demandeurs, [même si] une telle politique n'est jamais populaire.* (Jean Weissenbach, entretien #13)

Une telle situation contraste fortement avec les contraintes budgétaires et leurs corollaires institutionnels dans des organismes comme l'INSERM ou le CNRS (inertie des orientations thématiques, difficulté à salarier du personnel supplémentaire…). Elle tranche aussi avec les aléas dans la répartition des crédits de recherche du côté de la recherche publique :

> *Il faut bien voir d'où venait le poids de [l'AFM]. Par exemple, sait-on que le budget annuel de l'AFM est supérieur au budget annuel du département des sciences de la vie du CNRS, hors salaires évidemment… ? Quand j'étais en charge du département, je recevais ma dotation annuelle pour les labos, mais mon problème était de répartir la pénurie. La partie du budget réservée à la programmation représentait peut-être 10 MF – quand l'AFM en dispose de plus de 150 – pour essayer de monter une opération scientifique à caractère structurant. Moi, quand je répartissais mes 10 MF dans mes 300 labos, les gens se marraient. De même, on imagine la réaction de Philippe Lazar[12] à l'INSERM quand Barataud venait lui proposer de financer ses équipes !* (Pierre Tambourin, entretien #10)

---

11 Les mécanismes de fonctionnement du dispositif Téléthon ont été étudiés de manière approfondie dans D. CARDON, J.-P HEURTIN, O. MARTIN, A.-S. PHARABOD, S. ROZIER, « Mais qui fait bouger le compteur du Téléthon ? Une construction télévisuelle de la solidarité », 1998, *Sciences sociales et santé*, 16 (3), et « Les formats de la générosité. Trois explorations du Téléthon », 1999, *Réseaux*, 17.

12 Directeur de l'INSERM de 1982 à 1996.

> *Si le séquençage n'est pas un travail très compliqué sur le plan théorique, il nécessite une organisation à laquelle ni l'INSERM ni le CNRS n'étaient capables de s'adapter rapidement. Une UR INSERM s'inscrit dans un cadre extrêmement rigide de renouvellement tous les quatre ans, elle dispose d'un personnel permanent, etc., ce qui ne se prête pas aux réorientations rapides et surtout à un programme de recherche par essence provisoire. On imagine d'ailleurs mal comment l'institut aurait pu évaluer ses chercheurs lancés sur un programme génome. Faudrait-il les juger sur le nombre de bases qu'ils auraient séquencées ? C'était évidemment absurde, puisque leur carrière dépendait de l'appréciation de commissions scientifiques, fondée sur ce qu'ils avaient publié les deux années précédentes dans les meilleures revues scientifiques. […] Donc l'un des problèmes de l'INSERM était de savoir comment rémunérer un personnel non permanent, par exemple les informaticiens nécessaires au séquençage, dans un cadre de service public où l'on sait qu'on est limité par le montant des salaires…* (Jacques Hanoune, entretien #05)

À un deuxième niveau, cette absence des pouvoirs publics est interprétée par les responsables de l'AFM ou les membres de son Conseil scientifique comme le symptôme de l'incapacité des ministères à définir une stratégie et poursuivre un plan de recherche cohérent et de grande envergure sur le génome humain, ceci pour des raisons « politiciennes » : incapacité à saisir les enjeux fondamentaux de la génomique, dissensions internes, vue à court terme des acteurs…[13]

Alors que l'AFM est persuadée que la participation française au programme génome humain a un intérêt stratégique pour ses retombées thérapeutiques, économiques et technologiques, les organismes publics de recherche (l'INSERM et le CNRS principalement) auraient quant à eux refusé de s'engager sur le terrain du séquençage du génome humain pour un faisceau de raisons : sur un plan scientifique, ces organismes sont peu convaincus de l'intérêt d'un tel programme, ce qui se traduit par une stratégie de recherche préférant adopter une attitude suiviste par rapport aux avancées américaines dans le domaine. De plus, le CNRS et surtout l'INSERM (en la personne de son directeur Philippe Lazar) sont décrits comme farouchement déterminés à défendre l'autonomie des chercheurs et des programmes de recherche, et à résister à toute orientation extérieure face à la pression des groupes de malades, perçue comme une menace pour une politique scientifique démocratique :

> *Au début des années 1990 […] les réactions ont été particulièrement vives, que ce soit avec l'INSERM ou le CNRS. L'INSERM n'a jamais voulu mettre un centime dans le CEPH, j'ai personnellement fait plusieurs demandes d'unités, toutes ont été refusées. Les conversations avec Philippe Lazar étaient orageuses : « Ce que vous faites, ce n'est pas de la science, c'est du privé. Vous voulez nous imposer vos programmes et moi je vais être obligé de créer des postes, or je n'en ai pas ! » Mais il avait aussi des arguments scientifiques, puisqu'il ajoutait : « D'ailleurs mon conseil scientifique me dit que le*

13 RABEHARISOA et CALLON, 1999, *op. cit.*, p. 112.

génome n'est pas intéressant. » Effectivement, dans son rapport de l'année 92-93, un moment pourtant crucial dans l'histoire de la génomique, on peut lire que le génome humain n'a aucun intérêt ! […] La politique de l'INSERM c'était : « Laissons faire les Américains, puisque de toute façon la séquence sera publiée. On viendra après et on fera mieux », ce qui n'est pas complètement idiot, mais le problème est qu'on reste ainsi le numéro deux, sans parler du retard que l'on prend dans le développement des nouvelles technologies ! (Daniel Cohen, entretien #07)

Du côté de l'INSERM, c'est peu dire qu'on a loupé le virage du génome humain ! Il y avait dans l'entourage de la Direction Générale de l'époque des gens qui ont freiné des quatre fers et qui exprimaient leur scepticisme quant à l'intérêt scientifique du programme génome. D'autres disaient : « Cela coûte trop cher, laissons faire les Américains. Quand les données seront publiques, nous les utiliserons... » Certains ajoutaient : « D'ailleurs, on peut faire de la biologie sans la séquence. » Ce qui est vrai bien sûr. Mais quand on a la séquence, c'est tout de même autre chose ! (Jean Weissenbach, entretien #13)

C'est très étonnant : bien que l'INSERM ait participé à des réalisations importantes, en hématologie par exemple avec le laboratoire de Jean Dausset, la direction de cet organisme s'est montrée très réticente aux débuts de Généthon. Son directeur, Philippe Lazar n'était pas convaincu de l'intérêt de la génétique humaine. J'ajoute qu'en homme de la fonction publique, Lazar se méfiait des initiatives privées, les opérations de type Téléthon le hérissaient. Il nous reprochait de bousculer la stratégie de l'INSERM, établie de manière démocratique, c'est-à-dire par les pouvoirs publics, ce à quoi Barataud rétorquait qu'il n'était pas là, lui, pour faire progresser la science française, mais pour guérir des malades. (Robert Manaranche, entretien #08)

À l'époque de Philippe Lazar, l'INSERM s'était enfermé dans la science pure et désincarnée, au détriment de la santé. […] Au lieu de nous donner une vraie place dans la discussion, Philippe Lazar nous a toujours considérés comme des adversaires. Pourquoi ? Parce qu'on menaçait son pouvoir. Il passait son temps à répéter : « Le génome humain, c'est l'affaire des fonctionnaires de l'État ! » On sait ce que ça a donné ! […] Pourtant, au fond j'aimais bien Philippe Lazar, mais c'est un doctrinaire, il fait partie de ces gens qui n'aiment pas qu'on bouscule leurs certitudes. Sa politique pour l'INSERM, c'était l'excellence... C'est de la poésie ! « L'argent ne doit pas servir à orienter la recherche… » Tu parles ! Faire comme si l'activité scientifique n'était pas aussi une question de moyens, c'est soit très hypocrite, soit complètement idiot. (Bernard Barataud, entretien #06)

Bernard Kahane[14] pointe lui aussi à l'issue de son enquête l'asymétrie évidente entre les capacités stratégiques de l'AFM et celles du CNRS : le département des sciences de la vie de ce dernier apparaît simplement comme un « partenaire conjoncturel » avec lequel il faut négocier ponctuellement (l'implantation ou la restructuration d'unités, l'attribution de candidats, etc.), ou une « entité administrative » perçue comme « distante et lente », un acteur en tout cas dépourvu d'autonomie et de stratégie propre en matière de recherche génomique (du moins entre 1991 et 1995).

14 KAHANE, 2000, *art. cit.*

Rabeharisoa et Callon replacent ces interprétations dans une perspective sociohistorique, en faisant remarquer que « les programmes mobilisateurs d'envergure nationale, décidés et lancés au cours des cinquante dernières années, ont été portés, chaque fois, par une alliance entre un grand corps technique, des scientifiques et des décideurs politiques convaincus. »[15] Or une telle alliance fait ici défaut : il n'existe pas de grand corps technique unique dans le domaine fragmenté de la santé, et les politiciens semblent tout ignorer de la génomique. D'autre part les chercheurs académiques voient d'un œil inquiet les réorientations financières potentielles du programme génome humain, et craignent que la recherche de base en souffre. L'AFM apparaît ainsi comme une entité transgressive à plus d'un titre par rapport au monde de la recherche publique : en s'adressant directement à l'opinion et la générosité publiques via le Téléthon, elle court-circuite le recours à la puissance étatique comme financeur traditionnel de la recherche fondamentale ; en mobilisant tout à la fois cliniciens, chercheurs, malades et organismes publics de recherche, elle transgresse les normes implicites d'autonomie du monde de la recherche académique ; enfin, en s'adressant directement aux producteurs de science (par son système de financement via des appels d'offres) et en se dotant de ses propres infrastructures de recherche, elle s'affranchit des règles et du contrôle des institutions publiques de recherche[16]. Pour Rabeharisoa et Callon, il s'agit là d'une raison supplémentaire expliquant pourquoi les pouvoirs publics ne pouvaient intervenir comme promoteur et pilote légitime d'un tel programme : c'eût été rompre le contrat liant les chercheurs et l'État, autour de l'autonomie de la communauté de chercheurs.

Plus important encore, les scientifiques, même les plus convaincus de l'intérêt des approches génétiques, sont divisés sur la signification et la place à accorder à un programme de séquençage, ainsi que sur l'organisation concrète qu'il convient d'adopter pour sa mise en place. Ces clivages se manifestent sous la forme d'oppositions binaires, qui sont les mêmes que celles rencontrées au moment de la mise en place du HGP aux États-Unis[17].

La première dichotomie est celle qui oppose « fondamental » et « appliqué », la génomique étant le plus souvent associée à une activité proche des démarches appliquées, ce qui explique que la plupart des scientifiques restent moyennement intéressés par un

15 RABEHARISOA et CALLON, 1999, *op. cit.*, p. 113.
16 Ce qui explique par exemple les inquiétudes du département des sciences de la vie du CNRS quant à l'impact de ces acteurs extérieurs sur sa stratégie de recherche, donnant lieu à des audits d'acteurs comme l'AFM. L'enquête de Bernard Kahane (KAHANE, 2000, *art. cit.*) en est une bonne illustration.
17 Je renvoie ici aux analyses du chapitre 1.

programme trop immédiatement éloigné des approches fondamentales les plus gratifiantes :

> *Dans les milieux de la recherche académique on n'aimait pas la génomique. Pourquoi ? Parce qu'un programme de séquençage, c'est avant tout de l'acquisition de données, cela n'a pas ce côté élégant qui motive tant les fondamentalistes. Il est vrai que de superbes travaux, comme le modèle de l'opéron lactose […] sont plus satisfaisants pour l'esprit. Pourtant, même dans le milieu académique aujourd'hui, ce type de recherche semble avoir quelque peu disparu au profit d'une recherche qui prend de fait un tour beaucoup plus laborieux ! […] Intellectuellement, séquencer un génome n'est peut-être pas la manière la plus élégante de faire de la biologie, mais est-elle vraiment la moins pertinente ?* (Jean Weissenbach, entretien #13)

Cette même opposition « fondamental »/« appliqué » clive également les scientifiques génomiciens, ce qui se traduit à la fois dans leurs spécialisations, et dans les objets de recherche qu'ils jugent légitimes. Pour les biologistes « fondamentalistes », la génomique est une discipline qui étudie le fonctionnement et le développement des génomes pour leur intérêt propre, et cherche à répondre à des questions comme : « À quoi sert le génome, organisé comme il l'est ? » Ceci explique une focalisation sur des organismes modèles faciles à séquencer (bactéries, levure). Pour les spécialistes de recherche clinique et les autres chercheurs travaillant au Généthon, on repère une attitude beaucoup plus « utilitariste » vis-à-vis du génome, la génomique étant un moyen efficace pour repérer les anomalies génétiques humaines et mettre au jour les gènes responsables des quelques 7 000 maladies génétiques répertoriées, d'où l'importance de la cartographie et du séquençage du génome *humain* comme voie pour le développement thérapeutique.

La deuxième dichotomie, corrélative à la première, oppose approches « artisanale » et « industrielle » de la biologie. L'industrialisation de la génomique opérée au Généthon grâce aux innovations technologiques en matière de cartographie et de séquençage, pour passer à une activité de grande échelle et de haut débit reposant sur des équipements lourds[18], marque une profonde rupture avec le fonctionnement traditionnel des laboratoires de biologie moléculaire classiques. Cette rupture reste parfois incomprise par des scientifiques, ou est perçue comme une menace remettant en cause leurs propres activités de recherche :

> *[…] Par exemple la réaction de Jean-Claude Kaplan, l'un de nos meilleurs spécialistes de la génétique médicale : « Avec votre Généthon, vous allez construire un hypermarché,*

18 Le rôle du programme Labimap dans cette phase d'industrialisation a été évoqué au chapitre précédent.

mais moi avec ma petite épicerie qu'est-ce que je vais devenir ? » (Robert Manaranche, entretien #08)

Il faut se rappeler que le fonds de commerce de la biologie moléculaire dans les années 1980 était de cloner des gènes, de les séquencer, d'étudier leur expression et de publier gène après gène… D'où peut-être la réaction de certains : « Si on fait tout d'un seul coup, qu'est-ce qui nous restera après ? » (Jean Weissenbach, entretien #13)

La plupart des chercheurs n'avaient pas perçu que la recherche biologique devait connaître une mutation en profondeur, un véritable changement d'échelle, principalement dû au développement des technologies. […] Moi-même, je partageais le scepticisme des biologistes. Je suis physicien de formation, j'ai une thèse de physique des particules, mais j'avais choisi de faire de la biologie parce que cette discipline m'apparaissait comme un domaine où l'on pouvait faire de la recherche sans mobiliser des moyens énormes, c'est-à-dire une expérience toutes les semaines, et non pas une fois par an comme en physique des particules. J'ai commencé à raisonner autrement beaucoup plus tard, c'est-à-dire lorsque, après une année sabbatique en 1991 consacrée à faire le point des programmes Génome à travers le monde, j'ai introduit des approches génomiques au Centre d'immunologie INSERM-CNRS de Marseille-Luminy. J'ai commencé la recherche à grande échelle quand on s'est lancé sur l'analyse « en grand » des ADNc avec des équipements qui coûtaient 2 MF. Mais je me souviens des réactions horrifiées de mes collègues… L'idée que l'on puisse dépenser autant pour équiper un labo de biologie avec un robot leur paraissait incongrue. (Bertrand Jordan, entretien #11)

Ces couples d'oppositions illustrent bien la manière dont se déclinent en France les attitudes et les actions face au séquençage du génome humain. Ceci est particulièrement spectaculaire au moment où le HGP américain commence à prendre de l'ampleur, tandis que, sur le territoire national, deux dispositifs – le GIP GREG et le Généthon – poursuivent en parallèle et de manière déconnectée des thématiques génomiques traduisant des conceptions radicalement différentes de l'espace génomique et plus largement du modèle de l'activité scientifique. Les extraits d'entretien suivants, provenant de deux acteurs principaux du programme européen de séquençage de la levure – que le GIP GREG contribua à financer en priorité – sont à cet égard particulièrement éclairants :

L'intérêt du programme levure, c'est précisément qu'on n'avait pas besoin d'usine à séquencer pour démarrer, puisque j'avais eu l'idée de faire fonctionner tous ces petits laboratoires qui accepteraient de travailler sur notre programme. Plus tard, lors d'un colloque à Paris, alors qu'on essayait de réunir nos petits groupes pour monter le programme, Jim Watson, qui venait présenter le Human Genome Project a qualifié le programme levure européen devant des centaines d'auditeurs de « cottage industry *».* (André Goffeau, entretien)

À l'époque, j'ai pas mal discuté avec [Watson]. Il voulait absolument que les Européens participent à son programme. « OK, Piotr, votre levure est un bon matériel. Mais est ce qu'on ne pourrait pas concentrer nos efforts sur l'homme ?

– Non, Jim. Si on veut étudier le génome humain, il faut d'abord commencer par des modèles plus simples, les exploiter à fond, les pousser dans leurs derniers

retranchements. Je n'ai rien contre le séquençage du génome humain, simplement, ça ne m'intéresse pas parce que c'est trop lourd sur le plan scientifique.

– Mais vous verrez, le séquençage du génome humain est parfaitement réalisable. »

Il n'avait pas tort […] mais je lui ai répondu : « Non, le génome de l'homme est particulièrement mal adapté pour démarrer, il est beaucoup trop complexe. Commençons par un modèle simple. Pourquoi pas la levure ? » Évidemment, derrière le HGP, il y avait des enjeux médicaux, les maladies génétiques, les thérapies géniques, etc., ce dont Watson ne faisait d'ailleurs pas mystère. Même ici en Europe, de bons apôtres nous poussaient à considérer l'aspect humain de la génomique comme une pompe à fric. Or, cette manière de fonctionner m'est complètement étrangère. Si une recherche doit être financée, elle doit l'être pour elle-même, et non pas en se préoccupant à l'avance des éventuels débouchés. (Piotr Slomniski, entretien #12)

1.2– Devenir un intermédiaire incontournable

Ce qui rend spécifique la position qu'occupe l'AFM dans l'espace génomique va au-delà de ses ressources financières ou de ses orientations stratégiques. Un élément crucial va en effet servir à construire et à mettre à la disposition des chercheurs les outils qui leur permettront d'accélérer la découverte des gènes. Il vient s'ajouter aux investissements financiers, technologiques et scientifiques : il s'agit de l'accès quasi exclusif que détient l'association au « corps » des malades, grâce aux matériaux biologiques issus des groupes de familles, aux banques d'ADN auxquels l'AFM a accès et qu'elle contribue à constituer progressivement. Les malades sont ainsi construits en point de passage obligé pour la recherche génomique, tout comme Jean Dausset avait réussi à construire ses groupes de familles de référence comme point de passage obligé pour la communauté internationale de chercheurs travaillant sur le système HLA[19]. Les techniques de séquençage, les ressources de thérapie génique (vectorothèques, etc.), les modèles animaux et les animaleries que l'association participe à créer et/ou à maintenir vont également servir à cette entreprise[20].

L'AFM occupe également une position spécifique et irremplaçable dans le champ des génothérapies, position que ni les pouvoirs publics, ni les acteurs industriels ne peuvent assumer en supportant la totalité du soutien et de l'orientation des actions. Même si un programme de thérapie génique peut se traduire par des actions proches du marché (développement industriel de vecteurs pouvant servir de « médicaments » pour guérir

19 Voir les développements du chapitre 3 et CASSIER, 2002, *art. cit.*

20 Les principales contributions de l'AFM au financement des installations, des équipements et des développements technologiques entre 1990 et 1997 sont récapitulées à la fin du chapitre 3 (figures 3.3 et 3.4). On remarquera qu'elles se déploient sur un espace géographique qui est loin de se limiter au territoire d'Evry.

certaines maladies génétiques), justifiant des investissements de la part d'entreprises, encore faut-il que les malades soient organisés pour les longues séquences d'essais thérapeutiques que cela suppose. Plus encore que l'accès organisé au « corps » des malades, ce qui est requis pour réussir, c'est la coordination de tous les acteurs impliqués (cliniciens, chercheurs, malades, organismes multiples) avec, sur ce segment précis, la recomposition du système de soins dans son ensemble. Il faut donc un acteur qui ait les compétences et les ressources pour assurer ces coûts de coordination et assembler les différents savoirs et savoir-faire, auxquels ni les pouvoirs publics ni les firmes n'ont accès dans leur intégralité. En coordonnant par exemple des centres de recherche en vectorologie et des centres de thérapie génique cet acteur permettra aux firmes de travailler à la mise au point de nouveaux traitements. Nous avons ainsi un premier aperçu de la position particulière qu'occupe l'AFM dans l'espace génomique, entre les pouvoirs publics, les organismes publics de recherche et le monde industriel. À partir de cette position l'association va tenter de reconfigurer l'ensemble des relations entre ces différents acteurs, en s'appuyant sur les ressources irremplaçables dont elle dispose.

Rabeharisoa et Callon parlent au sujet des relations entre l'AFM, les pouvoirs publics et l'industrie, de la constitution progressive d'une « triple alliance », par une stratégie consistant pour l'AFM à « tenir les industriels et les pouvoirs publics »[21].

L'association s'engage en effet dès la fin des années 1980 dans de longues négociations avec les instances étatiques pour tenter d'émerger progressivement comme un partenaire privilégié des pouvoirs publics dans le domaine de la génomique. Les pouvoirs publics et l'AFM sont ainsi pris dans des jeux répétés, ancrés dans la longue durée, au cours desquels commence à se construire une complémentarité des rôles : par exemple, l'association négocie pour que l'État assure la prise en charge du financement du dépistage génétique des maladies. De même, l'association intervient pour financer des investissements – installation et équipement de laboratoires publics, campagnes cliniques, etc. – qui exigent des soutiens complémentaires de la part des pouvoirs publics en matière de maintenance des équipements et de maintien des postes[22]. L'enjeu de ces négociations concerne, on le voit, la délimitation des frontières qui circonscrivent les responsabilités et les rôles de chacun. Cependant, comme le rappelle Pierre Tambourin, les organismes

21 RABEHARISOA et CALLON, 1999, *op. cit.*, p. 118 et 133.
22 Voir pareillement les figures 3.3 et 3.4.

publics de recherche ont fortement tendance à refuser ce rôle de partenaire aux associations :

> *[Les] organismes publics ont toujours vu dans l'AFM, dans l'ARC, ou la Ligue contre le cancer, des aides pour conforter les budgets de leurs laboratoires, mais certainement pas un partenaire pour piloter la recherche. […] Barataud et l'AFM étaient perçus par le CNRS ou par l'INSERM comme des éléments perturbateurs, voire dangereux.* (Pierre Tambourin, entretien #10)

On observe une situation quasi symétrique dans les relations que l'association entretient avec les industriels. L'AFM a une longue expérience de relations avec l'industrie, ayant débuté par des interactions avec de petits inventeurs et de petites firmes, spécialisés principalement dans la mise au point et la fabrication d'équipements pour les malades. Elle s'engage ensuite, via Labimap, dans des collaborations avec l'équipementier Bertin et l'entreprise pharmaceutique Amersham (Grande-Bretagne) afin de mettre au point les robots de séquençage et autres dispositifs techniques qui serviront à équiper Généthon[23]. Les collaborations de l'AFM avec l'industrie concernent également la thérapie génique[24], car l'association doit en effet passer par les industriels, en aval, pour faire aboutir son programme de thérapie génique.

La situation est ici d'autant plus délicate que la propension aux controverses dans ce domaine est forte. Plusieurs membres de la communauté scientifique considèrent en effet que puisqu'à travers les dons du Téléthon, c'est de l'argent public que l'AFM collecte, il serait légitime que ce soit la recherche publique qui en profite, et non des laboratoires pharmaceutiques privés. D'autre part, les attentes des malades en matière de mise au point rapide de solutions thérapeutiques par les industriels sont souvent en décalage avec les calendriers d'activité de ces derniers et la logique propre au cycle de développement des médicaments.

Les relations entre l'AFM et les entreprises partenaires se caractérisent également souvent par des négociations tendues et des conflits latents autour de questions concernant l'implémentation des projets industriels financés par l'association, les conditions d'accès à l'information, et les droits de propriété. Au niveau des problèmes d'appropriation, il s'agit par exemple de savoir qui, de l'AFM ou du partenaire industriel, va détenir les brevets sur les gènes de maladies découverts. Cette question se pose par exemple lors des accords conclus entre Généthon et le groupe Rhône-Poulenc-Rorer, dès 1992. Ce qui intéresse

23 Cf. chapitre 3.

24 Les partenaires principaux industriels étant Transgène, Rhône-Poulenc-Rorer, Viagene, Synthélabo, Servier, Protéine Performance, Genset, et Oncogene Sciences (voir la figure 3.5 à la fin du chapitre 3).

Rhône-Poulenc dans cette collaboration, c'est la perspective de pouvoir transposer au domaine des grandes pathologies les connaissances et compétences acquises sur la base des expérimentations sur les maladies génétiques rares, ce qui lui ouvrirait des marchés potentiellement plus rentables. Or l'intérêt de l'AFM réside en la diffusion large de ces savoirs et savoir-faire, afin d'accélérer le développement des thérapies permettant la guérison des malades qu'elle représente. L'association se heurte donc à la tendance à l'appropriation privée des biens issus de la collaboration par les industriels, qui se cristallise autour des questions de contrôle des droits de propriété intellectuelle et des conditions d'accès aux connaissances produites. C'est pourquoi, afin de protéger les droits d'exploitation de l'ensemble de l'industrie pharmaceutique, l'AFM finit par prendre des brevets sur les gènes des maladies découverts. La solution de compromis qui émerge, en accord avec l'INSERM, consiste alors à accorder une licence non exclusive à Rhône-Poulenc-Rorer et à Transgène sur un procédé de vectorologie[25], ce qui entérine le principe visant à inciter les partenaires industriels à développer des programmes différenciés à partir d'une même invention.

Les rapports avec les partenaires industriels peuvent se traduire par des contentieux juridiques et des conflits entre collaborateurs au sein même du Génethon. « L'affaire Millenium », qui a des répercussions importantes sur l'économie générale des relations entre acteurs sur le site d'Evry, illustre bien ces tensions.

Au début des années 1990, Philippe Froguel, chercheur au CEPH, avait mis au point une banque de données médicales et génétiques relatives à des familles de diabétiques non insulinodépendants (5 500 individus). Cette opération avait été menée grâce à la collaboration de nombreux médecins, et à l'entremise de l'AFM pour le lancement d'une campagne publique, intitulée « 200 familles pour vaincre le diabète ». Cette collection permit en 1991 à Philippe Froguel d'identifier les premiers gènes de susceptibilité au diabète[26]. En 1994, une start-up de biotechnologies américaine récemment créée, Millenium Pharmaceuticals Inc., se déclare intéressée par cette collection du CEPH sur le diabète. Daniel Cohen, alors directeur scientifique du CEPH – et membre fondateur de Millenium – négocie un projet d'accord qui prévoit d'attribuer à Millenium un droit

25 Créée en 1979, sous l'impulsion de Pierre Chambon et Philippe Kourilsky, la société biopharmaceutique Transgène (qui devient une filiale de BioMérieux) se spécialise en thérapie génique en 1992, et collabore avec l'AFM pour le développement (entre autres) de vecteurs pour le traitement de la mucoviscidose et la myopathie de Duchenne.

26 P. FROGUEL *et al.*, 12 mars 1992, "Close linkage of glucokinase locus on chromosome 7p to early-onset non-insulin-dependent diabetes mellitus", *Nature*, 356, p. 162-164.

d'accès exclusif pour l'exploitation de cette banque, en vue de trouver la base génétique de certaines formes de diabète et de développer des applications thérapeutiques. Un vif conflit oppose alors Daniel Cohen et Philippe Froguel, ce dernier s'estimant spolié du fruit de son travail, et désirant pouvoir négocier directement des accords de collaboration avec des laboratoires pharmaceutiques intéressées. Ce conflit se transforme rapidement en une vive polémique dans l'arène politique, le gouvernement français finissant par intervenir dans la controverse pour invalider l'accord, en faisant valoir qu'il est hors de question de céder à une entreprise américaine l'exploitation commerciale du « patrimoine public » français, à savoir ces milliers d'échantillons de matériel génétique, collectés par le CEPH au nom de l'avancée de la médecine auprès de familles françaises volontaires[27]. L'échec de ce projet de collaboration entre le CEPH et Millenium se traduit par une dispersion des compétences de recherche du CEPH/Généthon : Daniel Cohen quitte en effet le Généthon pour rejoindre Genset[28], à la suite de négociations tendues sur les conditions de son départ (qui durent de 1994 à 1996) ; Philippe Froguel quitte également le CEPH pour aller poursuivre ses travaux sur la génétique du diabète et de l'obésité à l'Institut Pasteur de Lille :

> *Cela a d'ailleurs fait toute une histoire, cette affaire Philippe Froguel évoquée par Paul Rabinow dans son livre. Pour le diabète, l'AFM avait utilisé l'expérience acquise avec le Téléthon pour placarder des affiches dans le métro. Pour discuter avec le directeur de la RATP, il valait mieux s'appeler Barataud que Manaranche. Nous avons donc pu aider Philippe Froguel à collecter de l'ADN de familles de diabétiques. Pendant quelque temps, il a même eu un laboratoire à Généthon. En 1994, lorsque Daniel Cohen a quitté le CEPH pour aller chez Millenium, Froguel lui a vivement reproché d'avoir emmené les échantillons de diabétiques qu'il avait réussi à collecter. L'affaire est remontée jusqu'au Professeur Pompidou, alors conseiller à Matignon. En définitive, Froguel est allé s'installer à l'Institut Pasteur de Lille, où il travaille sur les prédispositions génétiques à l'obésité. Quant à Cohen, après Millenium, il a dû quitter le CEPH vers 1995 pour participer à la création de Genset, une entreprise qui a d'ailleurs été aidée par l'AFM.* (Robert Manaranche, entretien #08)

> *Mon idée était de faire un deal CEPH-Millenium pour terminer l'inventaire du polymorphisme humain. Mais les gens de Millenium m'ont répondu que ça ne représentait pas d'intérêt industriel, ce qui est d'ailleurs exact. Et puis, ça a été le fameux scandale où l'on m'a accusé de vendre l'ADN français aux Américains. C'est du moins ce que Paul Rabinow a écrit dans son livre, par ailleurs truffé d'erreurs. En fait, il s'est passé que Philippe Froguel, l'un des chercheurs du CEPH, a pensé que si je réussissais à faire financer le Centre par Millenium, il perdrait le pouvoir. Bref, ça a été la rupture.* (Daniel Cohen, entretien #07)

27 Cette affaire sert de point de départ à la réflexion anthropologique de Paul Rabinow sur « les formes de la modernité » révélées par les biotechnologies : RABINOW, 2000, *op. cit.*
28 D. BUTLER, 8 février 1996, "Genome Pionneer Goes Private", *Nature*, 379, p. 478.

> *Lorsque [Daniel Cohen] est passé à Genset, je n'ai pas apprécié la manière dont il a lancé une OPA très inamicale à notre égard. Comme je m'y étais opposé, l'AFM s'est retrouvée dans un contentieux tendu avec Genset…* (Charles Auffray, entretien #09)

Ce type de conflits est topique, comme le prouve une autre affaire, qui éclate deux ans plus tard, et dans laquelle l'AFM est moins directement impliquée. Le CEPH avait initié en 1991 un projet intitulé « Chronos », consistant à collecter (grâce également à une campagne publique reposant sur le volontariat des citoyens) l'ADN de Français âgés de plus de 90 ans, en vue de mettre en évidence les mécanismes génétiques de la longévité, et les gènes prédisposant à une meilleure défense contre les maladies associées au vieillissement. Le projet permit de constituer une banque de plus de 800 échantillons (contenant notamment de l'ADN provenant de Jeanne Calment, la doyenne des Français), et de découvrir des premiers gènes. En avril 1996, François Schächter, responsable et initiateur du projet Chronos, apprend que la direction du CEPH a signé à son insu un contrat avec Genset portant entre autres sur la banque d'ADN Chronos. Ce contrat prévoit une contribution financière de 32 MF[29] de la part de Genset, en échange d'un droit exclusif à la valorisation industrielle des résultats issus de l'exploitation de la banque Chronos. Le contrat interdit en outre au CEPH de divulguer toute information sur les recherches concernant le vieillissement à toute tierce partie – y compris lors de conférences scientifiques – sans l'autorisation de Genset. La controverse éclate lorsque Schächter est renvoyé en novembre 1996 du CEPH, pour non respect des clauses de confidentialité stipulées dans le contrat avec Genset. Schächter soutient que son renvoi est la conséquence de son opposition à l'accord avec Genset, qui entrave ses collaborations scientifiques avec d'autres groupes de recherche, et il s'estime lésé dans son droit d'accès à ses propres matériaux de recherche sur le vieillissement. La controverse se double d'une deuxième polémique, liée au fait que les centenaires ayant fait don de leur matériel génétique à la recherche fondamentale n'ont pas été informés de – et n'ont donc pas pu donner leur accord à – l'utilisation de ce matériel à des fins commerciales[30].

29 Environ 5 M€.
30 D. BUTLER, 19 février 1998, "Tensions grow over access to DNA bank", *Nature*, 391, p. 727.

1.3– Traduire pour reconfigurer

Comment, alors, « tenir » les pouvoirs publics et les industriels ? Rabeharisoa et Callon ont montré que l'AFM a trouvé la solution à ce double problème en mettant en place des « opérateurs de traduction » puissants et efficaces, couplés à une doctrine légitimant les positions de l'association. La dimension « doctrinale » consiste pour l'association à légitimer le tracé des frontières et la répartition des tâches entre acteurs associatif et étatique – pour savoir ce qui, en matière de recherche, doit être financé, soutenu et orienté par les pouvoirs publics, et ce qui est de l'ordre des actions privées – en affirmant le caractère par essence privé de l'action de l'association : l'AFM clame haut et fort qu'elle n'a pas pour but de produire un bien collectif ou de défendre l'intérêt général. Cependant, dans un même mouvement, l'association parvient à démontrer que son action participe au bien-être collectif, et que la poursuite de ses intérêts propres est compatible avec l'intérêt général, pointant ainsi une configuration de complémentarité entre son action et celle des pouvoirs publics.

C'est que, forte de sa position particulière et de ses atouts irremplaçables, l'AFM a su entreprendre un important travail de traduction entre l'intérêt particulier des myopathes, l'intérêt des industriels, et l'intérêt général. Par exemple, la manière dont l'AFM réussit à « tenir » les industriels repose sur la traduction des gènes des myopathes en actifs complémentaires pour les firmes : le travail de coordination entrepris par l'AFM rend possible et rentable le passage par les maladies orphelines, car ce détour permet aux entreprises de développer à peu de frais une expérience et des savoir-faire qui leur procureront un indéniable avantage comparatif lorsqu'il s'agira de pénétrer plus tard des marchés plus massifs (maladies à composante génétique comme l'obésité ou le diabète.) L'AFM sollicite également les pouvoirs publics pour qu'ils mettent en place des mécanismes incitatifs à l'égard des entreprises, afin que ces dernières acceptent de se lancer dans la thérapie génique. La rhétorique employée se cristallise alors autour du thème du « retard français » en matière de biotechnologies[31]. Il s'agit là encore d'un exemple de traduction entre les intérêts de l'AFM et « l'intérêt national », traduction qui a des effets concrets : c'est suite à une telle exhortation par exemple que l'INSERM accorde en 1994 à Rhône-Poulenc-Rorer et à Transgène une licence non exclusive sur un procédé de

31 Ce point sera développé au chapitre 5.

vectorologie, permettant de transférer le gène de la dystrophie humaine en vue de futurs essais de thérapie génique.

Ce travail de traduction repose avant tout sur le gène, objet de recherche central, construit par l'AFM comme « un puissant et durable opérateur de traduction qui établit un lien solide et objectif entre [les] myopathes et […] d'autres patients […] dont les maladies ont une origine génétique supposée »[32]. Elle s'appuie tout autant sur toute l'infrastructure technologique et le réseau de recherche mis en place par l'association, qui agissent donc comme un dispositif concret de traduction : « Le gène, mais également l'ensemble des instruments, dispositifs et institutions qui permettent de l'identifier et de le maîtriser, établissent un lien entre particularisme et généralité, entre une collection d'individus confrontés à des problèmes spécifiques et l'intérêt général. […] L'AFM met en place un réseau de recherche et d'instrumentation qui assure matériellement et pratiquement ce lien. »[33]

Cette politique d'investissements dans la technologie et de construction d'infrastructures, qui traduit une véritable « obsession de l'instrumentation », est relevée par Rabeharisoa et Callon comme un leitmotiv ancien et perdurable de l'AFM[34]. Ce besoin impérieux de construire et d'instrumenter l'espace génomique renvoie avant tout aux contraintes matérielles nécessaires pour constituer des groupes de familles, organiser des prélèvements, mettre en place et maintenir des banques de ressources biologiques, cartographier et séquencer à grande échelle les gènes, identifier les protéines exprimées et leurs fonctions, tester les modèles animaux pour la thérapie génique. Si l'action de l'AFM se manifeste à travers cette forme spécifique de traduction, c'est parce que ce qui assure sa cohérence, c'est la constante préoccupation du malade : « C'est le malade qui lie et rend commensurables le détour par la recherche fondamentale en génétique, la mise au point de modèles animaux, l'exploration de nouvelles pistes pharmacologiques, mais aussi la recherche technique sur les appareillages. »[35]

On voit bien ici ce qui sépare, en matière de génomique, les modes de traduction de l'AFM de ceux du GREG :

Les actions du GREG visaient avant tout à fédérer et ancrer une communauté scientifique multidisciplinaire autour du génome, ce qui s'est principalement traduit par le

32 RABEHARISOA et CALLON, 1999, *op. cit.*, p. 124.
33 *Ibidem*.
34 *Ibidem*, p. 21.
35 *Ibidem*, p. 32.

souci de faire émerger des carrières de bioinformaticiens, en encadrant et coordonnant les diverses activités scientifiques et technologiques de groupes préexistants. D'autre part, nous avons vu au chapitre précédent que la conception de la génomique défendue par le GREG, correspondant à un modèle « fondamental », privilégiait le *génome* (et non pas le gène, et encore moins le gène humain) comme objet de recherche central, pour ses effets de connaissance, et non pas pour ses applications thérapeutiques en santé humaine. Contrairement à l'AFM, le GREG n'a pas été un « constructeur » : en dehors des réalisations en bioinformatique, il n'a pas réussi à faire émerger d'innovations technologiques autour du génome, les technologies ne représentant que 6% des financements du GREG sur la période 1993-1995[36]. Les responsables du GREG expliquent cette absence de projets reposant sur des innovations technologiques par la mauvaise qualité des propositions déposées par les PME, mais il est probable que ceci renvoie également à la structure des thématiques favorisées par le GIP (axées autour d'opérations de recherche fondamentale sur des organismes modèles comme la levure ou *B. subtilis*), et au fait que, contrairement au cas de l'AFM avec Labimap, le GREG, composé essentiellement de chercheurs académiques, n'a pas développé de partenariats industriels avec des équipementiers ou des industries pharmaceutique, susceptibles de faire émerger des projets d'innovation technologique.

Au-delà des aléas politiques (transition ministérielle), une des raisons expliquant l'échec du GREG provient sans doute du fait que l'AFM, forte de ses opérateurs de traduction spécifiques, réussit à inciter les pouvoirs publics à réorienter leurs actions en matière de génomique vers des projets à application semi-industrielle, par le transfert et la valorisation des connaissances académiques dans le domaine de la santé humaine, et ce dans un contexte de concurrence entre l'AFM et le GREG pour la répartition des financements. Ces déplacements convergent également avec les grandes tendances américaines liées à l'expansion du HGP, et s'effectuent dans un contexte de plus en plus marqué par la « logique de l'urgence », l'AFM exhortant les pouvoirs publics à ne pas laisser disparaître les avantages concurrentiels acquis grâce aux succès du Généthon.

L'AFM réussit ainsi dans les années 1990 à se rendre incontournable dans les réseaux de coordination nécessaires à l'assemblage des divers composants des opérations

36 Voir la figure 4.2, ainsi que A. BRANCIARD, 1999, *Espace d'innovation dans la biologie et recomposition d'espaces productifs : analyse des processus institutionnels et politiques en œuvre*, Rapport LEST, Programme CNRS « Enjeux économiques de l'innovation ».

génomiques (cartographie, séquençage, thérapie génique…) Elle devient un irremplaçable intermédiaire, chef d'orchestre ou encore architecte de réseaux, liant des groupes d'acteurs qui 1°) ne peuvent avoir accès à certaines ressources sans son intervention, et 2°) sont dans l'incapacité de parcourir, seuls et d'un bout à l'autre, les séquences de coordination nécessaires à l'accomplissement des actions qu'ils entreprennent.

Ni les organismes publics de recherche, ni les ministères et ni les firmes n'étaient donc capables d'entreprendre seuls des programmes de séquençage et de thérapie génique. Seule l'AFM avait accès aux réseaux sociotechniques cruciaux (malades, cliniciens, équipements, etc.) dans leur intégralité, et pouvait par conséquent organiser les circulations d'un bout à l'autre de ces réseaux. On a vu sur quelques exemples comment l'AFM s'est acquittée concrètement de cette tâche de coordination. Cela a permis de mettre en lumière le rôle qu'a joué l'association dans la reconfiguration de l'espace de la génomique, avant de « passer le relais ».

2 – Passer le relais

L'installation à Evry d'une infrastructure technologique et scientifique autour des deux thèmes majeurs que sont le séquençage du génome humain et la thérapie génique est une première étape dans la reconfiguration d'un réseau d'acteurs hétérogènes, composé de malades, de cliniciens, de chercheurs, d'organismes publics de recherche, d'instances ministérielles et industrielles. Vers le milieu des années 1990, l'AFM a réussi la construction d'un réseau d'alliances, certes traversé de conflits potentiels, et qui doit faire en permanence l'objet d'un travail de stabilisation. Mais elle est désormais positionnée comme un véritable partenaire de l'action publique en matière de génomique, grâce au rôle moteur qu'elle a joué dans la mise en place des dispositifs de traduction dont il a été question plus haut.

C'est vers cette période que se renverse la forte asymétrie de départ, entre une association apparaissant comme unique acteur institutionnel et des pouvoirs publics quasi absents. On assiste à un changement d'échelle de la recherche génomique, et à un relatif et progressif désengagement de l'AFM de la recherche génomique fondamentale, pour se consacrer de manière quasi exclusive à la thérapie génique. D'autres acteurs vont alors prendre le relais, le CNRS par exemple, qui crée en 1995 une unité au sein de Généthon et va assurer trois ans plus tard, à la demande de l'État et avec son aide, la responsabilité du fonctionnement du Centre national de séquençage (CNS) et du Centre national de génotypage (CNG), tous deux installés à Evry. Sur un laps de temps assez restreint (2 ou 3 ans), une série de transformations cruciales se produisent, qui donneront naissance à Genopole Evry, incontestable manifestation territoriale de ce travail de coordination, de traduction et de reconfiguration entrepris entre la fin des années 1980 et 1995. Cependant, si la création de Genopole en 1998 sur le site d'Evry marque l'accomplissement d'une certaine mise en forme de l'espace génomique français, celle-ci n'est pas sans paradoxe : le choix d'Evry – un « désert » dépourvu d'atouts – comme site unique d'implantation des infrastructures de dimension nationale comme le CNS et le CNG laisse en effet plusieurs acteurs perplexes.

Dans cette section, nous nous concentrons sur les transformations qui s'opèrent entre le milieu des années 1990 – moment où l'AFM exprime le souhait de « passer le relais » aux pouvoirs publics – et l'inauguration en 1998 de l'association Genopole Evry.

En moins de trois ans, on observe une série de changements dans les trajectoires financières des crédits accordés aux programmes de recherche en génomique, dans les trajectoires professionnelles de certains acteurs clés et dans les trajectoires instrumentales et organisationnelles des infrastructures (création de nouvelles facilités, relocalisations). Ces trajectoires concourent toutes à renforcer la place centrale occupée par le site d'Evry sur la carte de l'espace génomique. En nous focalisant sur cette série de transformations, nous serons sans doute mieux armés pour élucider ce que l'on pourrait appeler « le paradoxe du désert suréquipé ».

2.1 – « L'État doit prendre le relais »

Après avoir fortement contribué à créer à Evry un début de technopole autour de Généthon, et financé un ensemble d'opérations pour promouvoir la génomique « envers et contre tous », l'AFM estime avoir accompli la tâche d'impulsion qu'elle s'était donnée, et souhaite désormais que les pouvoirs publics prennent la relève, et jouent un rôle beaucoup plus central au sein de l'espace génomique. Plus précisément, l'association entend recentrer ses actions vers la thérapie génique, et demande à l'État d'investir davantage dans la recherche génomique fondamentale.

Cette décision n'a pas que des fondements stratégiques propres à l'association. Certes vers le milieu des années 1990, on constate des débuts de divergence entre l'agenda de l'AFM – qui a comme intérêt premier d'organiser la guérison de ses malades – et la dynamique propre du programme de cartographie et de séquençage du génome humain. Toutefois, une telle divergence était inscrite dès le départ dans le dispositif infrastructurel lui-même. Cette décision de « passer le relais » se fonde en fait plus largement sur des considérations d'ordre scientifique et organisationnel. En effet, si l'AFM a pu à elle seule, et avec grand succès, assurer le soutien de la phase de cartographie du génome humain, les étapes suivantes nécessitent de passer à des opérations de séquençage approfondies, ayant recours à une instrumentation coûteuse[37] et à des modèles animaux et bactériologiques, ce qui demande de mobiliser des ressources scientifiques et financières auxquelles l'association n'a pas accès :

37 Les innovations technologiques en matière de séquençage, développées entre 1995 et 1999, rendent plus ou moins obsolètes les équipements de la première génération, issus de Labimap. Il s'agit principalement de la mise au point du séquenceur à capillaire, qui permet une accélération considérable de la vitesse de séquençage (multipliée par 10 entre 1995 et fin 1997, et à nouveau par 10 entre fin 1997 et fin 1999).

> *L'AFM a financé la phase préliminaire au séquençage du génome humain, la cartographie du génome, parce qu'elle avait compris l'intérêt de disposer de bonnes cartes. La carte génétique établie à Généthon a été extrêmement utile, notamment pour localiser les gènes responsables de maladies héréditaires. La suite logique, c'était le séquençage. Lorsque la question s'est posée vers 94-95, Bernard Barataud a décidé de retirer l'AFM de l'entreprise : « Nous avons financé la cartographie. Nous avons largement contribué au programme génome, l'État doit prendre le relais, notre objectif premier reste de guérir les malades. » Un argument d'autant plus recevable que Barataud savait que le séquençage dépassait les moyens dont disposait l'AFM. Surtout à l'époque, où le devis était probablement dix fois ce qu'il serait aujourd'hui. La question de l'organisme à séquencer se posait aussi. Tout le monde savait que le génome humain se prêtait mal à un travail expérimental, et qu'il était nécessaire d'avoir en parallèle un certain nombre de systèmes modèles sur lesquels on puisse travailler. Le mammifère le mieux connu sur le plan de la génétique, de la virologie, de l'immunologie, etc., c'est la souris. Il était donc clair qu'il faudrait aussi séquencer le génome de la souris. De leur côté, les agronomes et les biologistes des plantes avaient leur modèle, l'*Arabidopsis thaliana*. Quant aux biologistes du développement, ils étaient intéressés par les organismes faciles à faire muter, des eucaryotes multicellulaires comme la drosophile ou le nématode, ou unicellulaires comme la levure. Et puis il y avait aussi un certain nombre de bactéries qui intéressaient beaucoup les microbiologistes et les biologistes moléculaires, comme* Escherichia coli *[…] par exemple, sans compter tous les pathogènes qui sont incontournables.* (Jean Weissenbach, entretien #13)

Le souhait de « passer le relais » à l'État ne signifie nullement que l'AFM veuille sortir complètement du jeu. Elle souhaite plutôt voir les pouvoirs publics prendre à leur compte le pilotage et le financement des opérations touchant à la recherche génomique fondamentale, tandis que l'association se consacrerait exclusivement aux opérations de thérapie génique.

Dès la fin des années 1980, une « vision » particulière du devenir du site d'Evry commence à se construire localement par les acteurs, à laquelle contribuent en particulier Bernard Barataud et Daniel Cohen. Cette vision se précise au fil des ans, et fait l'objet de divers projets soumis aux pouvoirs publics :

> *Logiquement, Bernard Barataud voulait orienter l'AFM vers la thérapie génique. Moi, je voulais continuer à faire de la génomique au CEPH. Nous sommes alors allés voir le président Mitterrand pour lui dire que le CEPH n'avait plus d'argent et que Généthon n'avait été construit que pour une période limitée. Bref, comme cela ne marchait pas avec l'INSERM et le CNRS, Mitterrand et Curien ont finalement décidé de créer une ligne budgétaire directe pour alimenter le Généthon. Avec Barataud, on se disait : « C'est quand même idiot ! On ne peut pas abandonner toute une structure qui marche bien… Regarde l'exemple de l'université de Stanford. Il y a un très bon enseignement, des sociétés privées, des universités de recherche, des passerelles entre les deux secteurs… » On s'est alors mis à gamberger sur le projet d'une sorte de Stanford français. Je suis donc allé voir Chirac – alors Premier ministre – pour créer un Génopôle. Je me rappelle avoir rédigé un projet, puis… plus rien. Je suis donc retourné au CEPH, je me disais que cela allait encore traîner, que cela ne se ferait jamais, comme d'habitude.* (Daniel Cohen, entretien #07)

La vision que cherchent à promouvoir Bernard Barataud et Daniel Cohen est de transformer le site d'Evry en un pôle rassemblant, sur un lieu unique, la plus importante banque d'ADN et la plus importante puissance de génotypage existant en Europe. Ce pôle concentrerait les savoirs et savoir-faire de séquençage, les industries de biotechnologies, serait doté d'un incubateur de nouvelles entreprises et d'un ensemble dédié à la thérapie génique (avec notamment une vectorothèque comme instrument fédérateur). Ce « génopôle » jouerait un rôle de coordination au sein des réseaux courts locaux, en organisant par exemple l'échange de compétences entre Rhône-Poulenc-Rorer et Généthon II en matière de génotypage et de bioinformatique ; il est question d'organiser un service de génotypage « à façon » pour les équipes académiques et les laboratoires industriels. Ce pôle coordonnerait également les réseaux longs hors du site d'Evry, par exemple entre le CHU de Nantes, l'Institut Paoli Calmettes de Marseille, et l'Institut Gustave Roussy à Villejuif.

Les contours de cette première vision d'une « génopole » se dessinent dans une proposition détaillée faite par l'AFM dans un document adressé au président de la République Jacques Chirac en 1996. Quelques passages de ce document sont particulièrement éclairants pour ce qu'ils révèlent des articulations d'une telle vision. Par exemple, l'AFM y recommande :

> *[un] engagement des plus hautes instances de l'État pour marquer son intérêt tout particulier pour les initiatives de l'AFM visant à accélérer la recherche sur le génome et les thérapies géniques et plus généralement la lutte contre les maladies génétiques rares [en apportant] son soutien à la promotion du développement d'une génopole à Evry, organisée autour des meilleures compétences, afin de perpétuer le rôle prépondérant de la France dans ce domaine.*
> […]
> *Il s'agit de rassembler sur un même lieu, à Evry dans l'Essonne, la plus importante banque d'ADN d'Europe, la plus importante puissance de génotypage (identification des gènes), une culture et une connaissance en matière de très grand séquençage, un Institut des Maladies Génétiques, un centre national d'hébergement des duplications d'ADN des maladies humaines, une université qui s'oriente vers ces terrains de conquête, un incubateur d'entreprises financé par le Conseil Régional d'Île-de-France et par la CCI de l'Essonne, facilitant l'implantation de biotechs qui font cruellement défaut au tissu industriel français, et un centre de conférences financé par le Conseil Général de l'Essonne.* (Programme Génopole, proposition pour la création d'un pôle national scientifique et industriel de génétique, document remis au président de la République le 11 septembre 1996*)*

L'AFM demande aux pouvoirs publics de construire un grand centre de génotypage, qui profite à toutes les maladies génétiques (intitulé « Institut des Maladies Génétiques » dans le Programme, et qui sera de fait créé sous la forme du CNG en décembre 1997), et de mettre en place des mécanismes d'incitation à l'égard des industriels

dans ce domaine. L'association se propose d'assurer la mise en réseau et la coordination de cet ensemble de structures différentes, s'articulant autour de diverses entités :

> *- Généthon, complété par une unité de développement de vecteurs performants (confiée au Docteur Olivier Danos) afin d'accélérer les applications cliniques de la thérapie génique ;*
> *- le Centre National de Séquençage (Docteur Jean Weissenbach) ;*
> *- Genset, entreprise française leader dans la recherche sur le génome ;*
> *- un vivier de PME françaises et étrangères spécialisées en biotechnologies, et dont la première sera créée conjointement par l'AFM et Rhône-Poulenc*[38].
> *La Génopole permet un échange d'informations et un transfert rapide de savoir-faire entre le Public et le Privé avec l'objectif d'accélérer les applications vers les malades. Ces synergies sont développées de manière cohérente grâce à un maillon associatif, l'Association Française contre les Myopathies.* (Programme Génopole, proposition pour la création d'un pôle national scientifique et industriel de génétique, document remis au président de la République le 11 septembre 1996)

Ce qui s'esquisse dans ce programme, c'est la constitution d'un ensemble infrastructurel différencié, dédié à la production, la mise en circulation et l'exploitation de données génomiques à des fins thérapeutiques (la guérison de maladies génétiques humaines). La « génopole » se définit comme une structure hybride, mêlant recherche et innovation industrielle dans le champ de la génomique et des génothérapies (thérapie cellulaire, thérapie génique), organisé autour d'une composante recherche (CNS), d'un pôle de thérapie génique (laboratoire de vectorologie d'Olivier Danos au Généthon), d'un pôle de formation adossé à l'Université (le programme prévoit la création de filières en biologie et dans les disciplines connexes), et d'un pôle industriel consacré de manière large aux biotechnologies, afin d'obtenir une masse critique d'entreprises installées sur le site. Une place cruciale est accordée dans ce programme au rôle de la « génopole » comme vecteur de création d'entreprises, grâce au soutien financier des membres partenaires[39] et d'un fonds d'amorçage auquel participerait la Caisse des Dépôts et Consignations, ainsi qu'à la présence d'un incubateur d'entreprises et d'une structure de conseils juridiques, financiers et d'aide au recrutement de managers pour les firmes nouvellement créées.

38 Il s'agit de l'entreprise Gencell.
39 Le projet prévoit comme partenaires fondateurs l'État, le Conseil Régional, le Conseil Général, la Ville d'Evry, la Chambre de commerce et de l'industrie de l'Essonne, et l'AFM.

2.2 – De Génopole à Genopole® Evry

En 1998, après avoir pris la décision d'installer à Evry le CNS, puis le CNG, le ministère de la Recherche impulse la création d'un organisme fédérateur sur le territoire d'Evry, afin d'assurer la coordination des différentes actions entreprises sur le site autour des biotechnologies. Une version du projet Génopole imaginé par Bernard Barataud et Daniel Cohen va ainsi voir le jour, à quelques différences près. C'est à Pierre Tambourin, ex-directeur du département des sciences de la vie du CNRS, que le ministre Claude Allègre confie en janvier 1998 une mission ayant comme objectifs principaux : l'implantation sur le site d'Evry d'unités de recherche en génomique, génétique, bioinformatique et disciplines connexes, avec la réorientation de l'Université d'Evry vers ces discipline prioritaires ; le développement industriel du site, grâce à l'implantation d'entreprises de biotechnologies ; et la coordination des divers acteurs présents sur le territoire et participant à l'émergence du pôle. Ces objectifs sont récapitulés dans la lettre de cadrage de la mission de Pierre Tambourin, qui a pour tâche :

> *d'assurer la cohérence des efforts de l'ensemble des partenaires […] [et d']étudier les mesures incitatives de diverses natures propres à faciliter la création, l'installation et le développement d'entreprises de biotechnologie sur le site. […] Mission [qui] devra déboucher dans les meilleurs délais sur une structure juridique légère et dynamique, conférant à la Génopole un statut lui permettant de fédérer les forces de l'État, les collectivités territoriales, des industriels et de l'AFM.* (Lettre de cadrage de la mission du directeur de Genopole, Pierre Tambourin, 20 janvier 1998)

> *En fait l'élément déclencheur, c'est un appel téléphonique de Bernard Barataud début 1998, peu de temps après que j'aie quitté le DSDV-CNRS et par lequel il me proposait de venir à Evry installer le Genopole. […] Le concept de génopôle avait été élaboré dès 1988 et par lui et par Daniel Cohen (Eric Molinié a gardé un enregistrement de cette conversation…) Mais c'est moi qui ai empêché l'AFM d'abandonner le Genopole. Je tenais impérativement à bénéficier du poids d'une association qui commençait à avoir des résultats scientifiques, dont on parlait dans le monde entier, et qui avait la prétention de guérir des maladies. […] Enfin, il y a une autre raison pour laquelle j'ai accepté la proposition de Bernard Barataud : c'est le financement prévu pour lancer le Genopole. Au CNRS, j'avais rencontré des difficultés […]. Là, le chèque prévu par le Conseil général de l'Essonne pour le chargé de mission du ministre de la Recherche (moi-même) s'élevait à 15 millions de francs. De janvier à juillet 1998, j'ai donc passé plusieurs mois à consulter, à rencontrer des gens pour leur demander comment ils voyaient les choses. […] Le préfet Mutz a mis la puissance de l'État à notre service. Ainsi, il a organisé une réunion déterminante, juste après les élections au Conseil général. Ces élections furent d'ailleurs une vraie surprise. Au printemps 1998, le Conseil Général de l'Essonne, qui avait toujours été de droite, basculait à gauche, ce que personne n'avait prévu, pas même les socialistes… C'est l'époque où j'ai rencontré Thierry Mandon, qui est devenu depuis premier vice-président du Genopole, chargé des affaires économiques. Puis Luc d'Auriol, l'un des fondateurs de Genset, qui travaillait au CNS, est venu me rejoindre. J'ai pu aussi avoir une secrétaire et j'ai échafaudé un plan de développement, un document que j'ai*

> *remis à Claude Allègre en juillet 1998. Peu après […] Claude Allègre me donnait donc carte blanche.* (Pierre Tambourin, entretien #10)

En juillet 1998, Genopole Evry est créé sous la forme transitoire d'une association de type loi 1901 à but non lucratif. Il compte comme membres fondateurs l'AFM, le Conseil général de l'Essonne, la Ville d'Evry[40], et compte l'État comme membre associé[41]. On constate quelques déplacements par rapport aux visions initiales de l'AFM et du CEPH quant aux objectifs scientifiques, technologiques et industriels de ce nouveau Genopole :

Tout d'abord, les thématiques scientifiques, axées dans les versions initiales du projet sur des programmes de recherche à visée strictement thérapeutique, sont désormais davantage diversifiées. Elles s'ouvrent à des pans plus « fondamentaux » de la génétique et de la génomique structurale et fonctionnelle, et s'étendent à la génomique végétale, la bioinformatique, l'automatisme, et les nanobiotechnologies. Il est prévu d'installer dans un délai de trois ans une masse critique d'équipes de recherche dans ces domaines, représentant un millier d'individus provenant d'organismes publics de recherche et de laboratoires associées à l'Université.

La dimension industrielle gagne également en amplitude : outre l'installation et la création d'entreprises innovantes de biotechnologies sur le site, et l'ouverture d'une pépinière d'entreprises de 2 500 m², la mission de Genopole est de conclure des partenariats avec de grandes entreprises biopharmaceutiques, et d'inciter l'installation de filiales de ces grands groupes sur le territoire d'Evry.

Enfin, à l'échelle nationale, Genopole Evry doit participer à la constitution, la coordination et l'animation d'un réseau de recherche génomique plus large que le réseau spécialisé en thérapie génique et cellulaire mis en place par l'AFM.

Le choix d'Evry comme lieu d'implantation des structures comme le Genoscope, le CNG et finalement Genopole – cette dernière étant perçue à l'époque comme une sorte de « vaisseau-amiral » de l'effort national en matière de biotechnologies – suscite bien des surprises et des interrogations, même parmi les acteurs qui en sont directement bénéficiaires. On sait que le choix d'Evry comme site d'installation du Généthon au début

40 À travers l'Établissement public d'Evry, EPEVRY.

41 D'autres acteurs viendront se greffer ensuite sur la structure initiale : le Conseil régional d'Ile-de-France ; la Chambre de commerce et de l'industrie de l'Essonne, qui investit dans la pépinière d'entreprises, et gère les implantations industrielles ; la Direction régionale de la recherche, qui finance un incubateur d'entreprises ; la Caisse des dépôts et consignations, et l'ANVAR. Tous ces acteurs contribuent au financement du fonds de pré-amorçage pour les entreprises de biotechnologies candidates à l'implantation sur le site d'Evry. Ces considérations seront explorées dans le prochain chapitre.

des années 1990 répondait en partie à la volonté de l'AFM de s'isoler d'un milieu académique « parisien » farouchement opposé dans sa grande majorité à la recherche génomique, du moins telle que conçue par l'AFM. Elle correspondait cependant plus fondamentalement à des stratégies immobilières de l'association :

> *Pourquoi est-ce que j'ai décidé de nous installer à Evry ? Précisément pour ne pas avoir sur les bras les donneurs de leçons qui n'avaient pas l'intention d'entrer dans la génomique avec les moyens qu'il fallait. En étant ici, tout seul, je savais qu'on ne viendrait pas nous emmerder. Le bâtiment a été acheté parce que le conseil d'administration m'avait demandé de reloger l'AFM qui étouffait dans des locaux parisiens. Il m'avait ouvert pour cela un crédit de 30 MF, grâce auxquels j'avais la possibilité de construire 2 000 m² dans la capitale. Mais c'était insuffisant au point de vue surface, de plus il y avait une question de délais, tout cela nous poussait à sortir de Paris… J'ai donc trouvé ce bâtiment, 10 000 m² à Evry. Au début on a gelé trois niveaux, on n'en habitait qu'un seul en se réservant les autres pour de futurs projets. Et c'est comme ça qu'on a installé les labos du Généthon.* (Bernard Barataud, entretien #06)

Mais que les pouvoirs publics décident ensuite de localiser à Evry la quasi-totalité de leurs efforts en matière de politique nationale en génomique, voilà qui peut sembler « aberrant ». Surtout quand on sait que le site cumule, malgré la présence de l'AFM et du Généthon, des handicaps qui n'en font pas (à l'époque) la candidate idéale pour l'implantation d'une technopole en biotechnologies : l'Université d'Evry est jeune, ne possède pas d'équipes de recherche en sciences de la vie, et enseigne uniquement des rudiments de biologie[42] ; les industries de biotechnologies sont peu implantées sur le territoire, à l'exception d'un centre de recherche en génomique du groupe Rhône-Poulenc (Core Genomics) et de Genset (installé à l'époque dans les locaux de Généthon) ; les ressources de bioinformatique (le GIS Infobiogen) sont implantées à Villejuif[43] ; enfin, les collectivités locales semblent bien peu enclines à faire émerger une « *genomics valley* » en Essonne. Les réactions de Jean Weissenbach sont particulièrement éclairantes à ce sujet :

> *Quant à l'installation à Evry, c'est une aberration, un accident de l'histoire ! Que Bernard Barataud ait créé Généthon à Evry parce qu'il y disposait des surfaces pour installer un grand laboratoire, on le comprend bien. Cela nous embêtait plutôt de venir à Evry, mais c'étaient les moyens de l'AFM, et donc leur liberté de décider ainsi. Mais qu'ensuite il réussisse à induire des financements publics très importants pour que l'on y installe le Genoscope, le CNG, la Génopole etc., c'est quand même difficilement compréhensible !* (Jean Weissenbach, entretien #13)

42 Lors de la création de l'Université d'Evry en 1991, il avait été décidé de ne pas la doter d'un département de biologie. Celui-ci va cependant voir le jour en 1998.
43 En juin 1999, le ministère de la Recherche décide de transférer Infobiogen à Evry, sous la forme du CRI (Centre de Ressources Infobiogen.)

Alors que l'on pouvait présumer que les réorientations de l'AFM entraîneraient des effets centrifuges, se traduisant par exemple par la réaffectation des chercheurs du Généthon impliqués dans des programmes de recherche fondamentale par des réaffectations au sein d'unités de recherche réparties sur le territoire, il se passe exactement l'inverse. Les pouvoirs publics centralisent sur le site même d'Evry l'ensemble des moyens consacrés à la génomique, contre le souhait général de la plupart des chercheurs. Cet épisode, mal vécu par la communauté scientifique, constitue une épreuve qui illustre bien tout le poids pris par l'AFM dans l'orientation des décisions politiques :

> *Après la fin du GREG, Bernard Barataud et les gens de l'AFM se sont battus pour que le Centre National de Séquençage, initialement appelé de « très grand séquençage » s'installe à côté du Généthon à Evry, et non rue des Saints-Pères à Paris ou à Gif-sur-Yvette comme il en avait été question.* (Bertrand Jordan, entretien #11)

> *Au moment de la fermeture de Généthon, une grande partie de notre personnel qualifié a été affectée d'autorité au Centre national de séquençage et une autre partie au CEA et à Genset. On s'est fait complètement piller. Il n'y pas d'autre mot. […] Le paradoxe de l'histoire est qu'au début du Généthon, Jean Weissenbach était contre l'idée de créer un centre de séquençage, sur l'argument qu'on allait travailler pour les Américains. Il n'avait d'ailleurs pas tout à fait tort. Et puis, il a été nommé directeur du CNS à Evry. C'est un grand scientifique, qui a fait une brillante carrière à l'Institut Pasteur […]. Cela dit, j'avoue ne pas comprendre comment quelqu'un comme lui peut trouver son compte dans l'administration d'un centre de production, d'un laboratoire de service inséré dans une structure sans âme. C'est vrai qu'il s'est fait forcer la main. Il voulait développer son centre rue des Saints-Pères, à la faculté de médecine. Je lui avais d'ailleurs posé la question : « Jean, si tu n'es d'accord ni sur la stratégie ni sur la localisation, pourquoi acceptes tu ? – Bah… Tu sais, à Pasteur on me pousse dehors. » Ce n'est pas quelqu'un de vindicatif. Cela dit, quand on est confronté à des choix de ce genre, on assume. Je le lui ai dit. Du coup, nos rapports se sont un peu rafraîchis. Par la suite, a été créé à Evry un Centre National de Génotypage, ce que l'on aurait dû commencer par faire dès le début. On a mis à sa tête Mark Lathrop, quelqu'un de très bien. Mais c'est la même chose : on n'arrive pas à savoir ce que fait ce centre. Même les gens qui l'ont créé trouvent curieuse la manière dont il fonctionne.* (Charles Auffray, entretien #09)

Il est intéressant de noter que même Pierre Tambourin, qui estime être pour beaucoup dans la décision finale d'installer Genopole à Evry, met l'accent sur le caractère contingent de ce choix d'implantation, jouant dans son explication du thème d'Evry comme espace vierge, que des entrepreneurs pionniers pourront façonner :

> *Quant au choix du site, ce fut aussi une histoire rocambolesque. La direction du CNS devait revenir à Jean Weissenbach, un chercheur CNRS originaire de Strasbourg, mais aussi le directeur de l'un des laboratoires du Généthon à Evry. On a éliminé Strasbourg parce que l'on s'est dit que personne ne suivrait. On a alors envisagé Paris, le directeur de la recherche au ministère […] a essayé d'œuvrer en ce sens. Il a prospecté la rue des Saints-Pères, on a aussi envisagé d'utiliser des locaux du département SHS… Mais tout était à refaire. Jean Weissenbach préférait Paris, tandis qu'il y avait aussi des manipulations des gens de Necker, qui ne voulaient pas aller trop loin, mais on voyait*

> *surtout poindre des querelles de clocher. Un jour j'envoie une note confidentielle au ministre Alain Devaquet : « Cher Alain, je pense qu'à un certain moment il faut arrêter de s'interroger sur tout. Il me semble que, compte tenu de tout ce qui a été envisagé, le site d'Evry serait probablement l'un des meilleurs endroits pour ce que l'on veut faire. » J'avais visité Evry un peu auparavant. Certes, c'était un désert, mais au moins on pouvait bâtir.* (Pierre Tambourin, entretien #10)

À l'époque où Pierre Tambourin propose d'installer Genopole à Evry, le site est pourtant loin d'être un désert, ne serait-ce qu'en raison de la présence des deux centres nationaux que sont Genoscope et le CNG. Si on écarte la thèse du choix du site d'Evry comme contingence absolue, peut-on se contenter des explications qui font d'Evry un territoire vierge, où des structures nouvelles et efficaces vont pouvoir rapidement émerger pour peu que cette opportunité d'innovation soit saisie par des entrepreneurs dotés d'un esprit pionnier, qui y trouveront un espace libre des contraintes présentes sur des territoires « historiques »[44] – relations de pouvoir, pesanteurs organisationnelles, rivalités entre disciplines et communautés scientifiques ? Nous défendrons plutôt la thèse selon laquelle, s'il est vrai que le site d'Evry ouvre un indéniable espace d'opportunité à une série d'acteurs en pleine « reconversion » dans leurs trajectoires professionnelles, sa sélection renvoie à la construction, activement poursuivie pendant plus de quinze d'années, d'un réseau d'interdépendances entre ces acteurs, plutôt qu'aux propriétés intrinsèques d'un territoire « vierge ».

2.3 – Genopole Evry : la manifestation d'un réseau thématique d'action publique ?

Dans son analyse de Genopole Evry comme dispositif d'action publique, Gilles Massardier utilise le concept de « réseau thématique d'action publique » afin de théoriser ce que nous appelons ici la progressive mise en forme de l'espace génomique autour du territoire d'Evry[45]. Ce concept fait référence aux travaux de Rhodes et Marsh, qui empruntent à Hugh Heclo la notion d' « *issue network* » (traditionnellement traduit en français par « réseau thématique ») pour examiner certains types de réseaux d'action publique en Grande-Bretagne, dans le but de comprendre comment se stabilisent, entre des

44 En Île-de-France, les sites d'excellence traditionnels d'enseignement et de recherche en sciences de la vie sont Paris, le plateau de Saclay-Massy-Orsay et Gif-sur-Yvette.
45 G. MASSARDIER, 2003, *Politiques et action publiques*, Paris, Armand Colin, collection « U / Science Politique ».

acteurs différents, aux intérêts différents voire divergents, des relations d'échange et de partage, et des représentations du monde, de sorte que ces acteurs agissent de manière concertée et coordonnée pour négocier et mettre en œuvre des dispositifs d'action publique[46]. Les réseaux thématiques peuvent donc être vus comme une forme particulière de *policy networks*, renvoyant à des assemblages d'acteurs aux logiques hétérogènes, mais qui partagent *a minima* un même enjeu.

On résume ci-dessous en quelques traits les principales caractéristiques de ces « réseaux thématiques d'action publique », afin de faire ainsi ressortir leur pertinence pour l'analyse de notre cas précis.

1°) Une des particularités des réseaux thématiques réside en la nature le plus souvent informelle de leurs règles de fonctionnement, qui se formulent dans l'action. Ceci peut par exemple être illustré à travers les séquences de négociations informelles entre l'État et l'AFM sur la répartition des responsabilités et le tracé des frontières, évoqués dans la première section de ce chapitre, dont Rabeharisoa et Callon nous rappellent le caractère *ad hoc* lorsqu'ils évoquent les caractéristiques du modèle de « l'apprentissage mutuel » : « La mise en place de ce modèle s'opère de manière progressive. […] Cette répartition des rôles et des compétences n'est inscrite dans aucune charte, elle n'est prévue par aucun cahier des charges. Elle s'invente et se négocie en fonction des événements, des problèmes

46 R. RHODES, D. MARSH, 1992, *Policy Networks in British Government*, Clarendon Press, citant H. HECLO, 1978, "Issue Networks and the Executive Establishment"*, In:* A. KING (dir.), *The New American Political System*, Washington D.C., American Enterprise Institute for Public Policy Research. Le concept d'*issue network* a connu depuis Heclo un étrange destin. Il est d'abord utilisé par ce dernier pour capter, problématiser, voire critiquer un phénomène nouveau à la fin des années 1970, à savoir la participation croissante d'organisations diverses aux politiques publiques (« *the broadening of organisational participation in policy-making* »). La version « élitiste » de l'analyse des relations entre gouvernements et groupes de pression telle qu'elle se donne à voir dans les travaux américains des années 1950-1960 aux États-Unis (par exemple chez T. LOWI, 1969, *The End of Liberalism*, Norton, pour ce qui concerne les politiques industrielles), qui raisonne en termes de « triangles de fer » (avec à chacun des sommets les représentants des groupes d'intérêt, les agences d'État, et le Congrès), semble alors inapte à rendre compte de la croissance considérable du nombre des intérêts en compétition (correspondant à un nombre beaucoup plus important d'acteurs que ne le décrivent les analyses « élitistes »), se déployant dans espaces sociaux beaucoup moins fermés. Pour Heclo, il s'agit de théoriser l'implication d'alliances souples de militants et d'experts, rassemblés autour d'un enjeu controversé, dans des réseaux au sein desquels sont définies des politiques grâce à l'échange de ressources (en particulier le partage des informations.) Ce travail de définition, de « formatage » ou de cadrage des problèmes (*framing of issues*) est réalisé bien avant que les instances gouvernementales, les politiciens, ou la société civile en général ne soient impliqués, ce qui pour Heclo est problématique. Le concept est passé d'un statut ambivalent, plutôt négativement connoté, à un concept positif, servant aujourd'hui à décrire des formes de participation à l'action publique jugées légitimes et pertinentes au sein des démocraties contemporaines.

rencontrés et du cours pris par les négociations visant à trouver des solutions acceptables. »[47]

Le caractère souple et souvent dérogatoire des actions qui donnent naissance à des structures comme le CNS, le CNG et Genopole Evry sont également révélateurs de cette dimension. Alors que le contexte est plutôt marqué par le souci général de « contracter le train de vie de l'État », l'État accorde dans le cas d'Evry une série de dérogations permettant aux partenaires d'agir en dehors des cadres du droit administratif, ce qui produit des effets en termes de subventions, d'effectifs, et de rapidité d'exécution dans l'implémentation des décisions. Le schéma initial présidant à l'installation du Genoscope prévoyait par exemple que l'ensemble des organismes de recherche concernés par ce grand équipement (le CNRS, l'INSERM, l'INRA, le CEA et l'Université d'Evry-Val-d'Essonne) siègeraient au conseil d'administration. Cependant, le CNRS finira par être le seul acteur présent dans le GIP, par le biais de sa filiale de valorisation de droit privé, FIST[48]. Cet arrangement permet d'échapper aux contraintes de la comptabilité publique, et de recruter du personnel sur des contrats de droit privé. La création ultérieure du Centre national de génotypage sous la forme d'un GIP dérogatoire permet également des arrangements similaires. L'INSERM, qui avait été exclu du conseil d'administration du Genoscope, obtient ainsi le co-pilotage de l'organisme. Le ministère de la Recherche peut offrir au brillant chercheur Mark Lathrop, directeur de l'INSERM alors en poste à l'étranger[49], un poste de directeur libéré des contraintes liées à la grille de rémunération des chercheurs de l'INSERM[50].

2°) L'interdépendance entre membres d'un réseau thématique est fondée sur les relations d'échange qui s'établissent entre eux : les *issue networks* sont des espaces d'échange de ressources. On peut interpréter en ce sens les réorientations dans la circulation des ressources financières : de l'AFM vers le Généthon, la recherche académique et industrielle dans une première séquence ; des ministères et des institutions publiques de recherche vers le Genoscope, le CNG, et Genopole ensuite (réaffectation des efforts investis dans le GREG).

47 RABEHARISOA et CALLON, 1999, *op. cit.*, p. 118.
48 Voir les développements du chapitre 3.
49 Au Wellcome Trust Centre for Human Genetics (voir le chapitre 3).
50 Ces arrangements sont relevés de manière répétée (de 2000 à 2003) par la Cour des Comptes, dans son rapport public annuel, au chapitre consacré à la recherche biomédicale.

On assiste également à la circulation des grands équipements et des équipes de recherche. En 1996, Généthon II se transmue en Genoscope : Jean Weissenbach « récupère » un noyau de chercheurs et de techniciens venus de Généthon, et l'AFM héberge gratuitement le CNS dans les locaux de Généthon.

Cet échange de ressources se donne également à voir dans la circulation des personnes entre les organisations : Mark Lathrop, ancien chercheur du CEPH devient le directeur du nouveau CNG ; Jean Weissenbach, ancien disciple de Jean Dausset et collègue de Daniel Cohen au CEPH, devient directeur de programme à Généthon, puis directeur du Genoscope ; Daniel Cohen, directeur général du CEPH, puis directeur de programme au Généthon, devient directeur scientifique de Genset ; le directeur de la communication de l'AFM est détaché à l'association Genopole Evry ; Pierre Tambourin, ancien directeur de la section Biologie à l'Institut Curie, puis directeur du département des sciences de la vie du CNRS, devient directeur de Genopole Evry. Cette circulation des personnes est la manifestation des liens unissant les différents acteurs du réseau. Ces liens sont complexes car ils renvoient à plusieurs dimensions (scientifique, politique, administrative, associative, etc.) Par exemple, si on s'intéresse aux liens entre Bernard Barataud et Pierre Tambourin, on voit que ceux-ci parcourent un large spectre au cours du temps. Au début des années 1990, l'AFM, qui a soutenu très tôt certains travaux sur le cancer, propose à Pierre Tambourin (alors directeur à l'Institut Curie) d'accueillir une équipe travaillant sur l'approche génétique des cancers :

> *Lorsque j'étais directeur de la biologie à Curie, probablement en 1990, Barataud m'a dit que le Généthon pourrait accueillir une équipe qui s'intéresserait au cancer (il m'avait contacté parce qu'il savait que j'avais été un défenseur de l'approche génétique des cancers et en même temps il cherchait des soutiens institutionnels). Je dois reconnaître que je n'avais pas perçu à l'époque toutes les implications d'une approche génétique dans les pathologies humaines. Aujourd'hui ça paraît clair, mais le monde scientifique se divisait encore entre des maladies génétiques (par exemple la myopathie) et les autres dans lesquelles la génétique avait une part, mais dans lesquelles la génétique n'apparaissait pas comme un élément d'élucidation déterminant. Mais, après réflexion, j'ai donné mon accord à Barataud. L'affaire ne s'est pas faite parce que les gens de Curie […] se sont opposés au rapprochement. « Pas question d'aller à Evry, » disaient-ils, « Qu'est-ce que ce Généthon va donner sur le plan scientifique ? On n'en sait rien… »* (Pierre Tambourin, entretien #10)

Entre 1993 et 1997, c'est en tant que directeur des SDV au CNRS que Pierre Tambourin est en interaction avec l'AFM. En 1998, Pierre Tambourin négocie avec l'AFM en qualité de chargé de mission mandaté par le ministère de la Recherche.

3°) Le système d'interactions et d'échanges, une fois constitué, renforce l'interdépendance des acteurs investis dans le réseau thématique. On voit naître une forme de convergence des intérêts, et le travail de définition et de cadrage autour de l'enjeu produit certaines irréversibilités. Cependant tous les acteurs ne sont pas obligés de partager une vision unique et consensuelle des actions à mener autour de l'enjeu en question[51]. Cet aspect correspond bien à la situation de la génomique, puisque les acteurs ne semblent partager qu'une conception assez relâchée du secteur des biotechnologies et de l'action publique, comme en témoignent les tensions et oppositions sur le rôle à donner à la génomique, ou encore sur le lieu d'implantation idéal des infrastructures génomiques, ce qui transparaît dans les doutes exprimées par Jean Weissenbach :

> *Personnellement, je pense qu'il eût mieux valu installer le Genoscope et le CNG à Orsay, c'est-à-dire à proximité d'un pôle universitaire conséquent. Je crois que la recherche fondamentale reste la motivation première d'un jeune chercheur – heureusement d'ailleurs. Les bonnes idées en matière d'application viennent toujours de la recherche de base, et ce qui manque le plus de tout temps, me semble-t-il, est certes l'argent, mais surtout les bonnes idées. Or, statistiquement, les bonnes idées d'application, celles qui sont originales, ont les meilleures chances d'émerger dans des endroits où fourmillent les idées, c'est-à-dire les grandes universités. Une bonne recherche appliquée ne se construit qu'à partir d'une bonne recherche fondamentale […].* (Jean Weissenbach, entretien #13)

4°) Les *issue networks* traversent les frontières institutionnelles et la distinction entre public et privé. La mise en forme de l'espace génomique en France pendant les années 1990 illustre parfaitement cette circulation des ressources dans une coalition complexe qui traverse les segments de l'État, les institutions publiques de recherche, les laboratoires industriels, les infrastructures privées, et les dispositifs hybrides.

Considérer la généalogie de la génopole d'Evry comme l'histoire de la mise en place d'un réseau thématique autour de la génomique permet ainsi de comprendre comment des logiques d'actions différentes, émanant d'une multiplicité d'acteurs, sont articulées. Le concept de réseau thématique rend toute son importance à la mobilisation, l'accumulation et l'échange de ressources hétérogènes entre les membres du réseau au fil des ans, dans une succession de séquences où les acteurs (AFM, CEPH, instances ministérielles, institutions de recherche, firmes…) restent inertes ou au contraire mobilisent

51 Cet aspect est à rapprocher des travaux de Sabatier et Jenkins-Smith sur les « *advocacy coalitions* ». Pour ces auteurs, les acteurs entrent dans des alliances en se basant sur des croyances et valeurs partagées. Sabatier et Jenkins-Smith évoquent la variabilité des « croyances secondaires », ce qui renvoie au fait que différents groupes au sein d'une coalition peuvent avoir des conceptions différentes des moyens à mettre en œuvre pour atteindre le but partagé. P. SABATIER, H. JENKINS-SMITH, 1993, *Policy Change and Learning: An Advocacy Coalition Approach*, Westview Press.

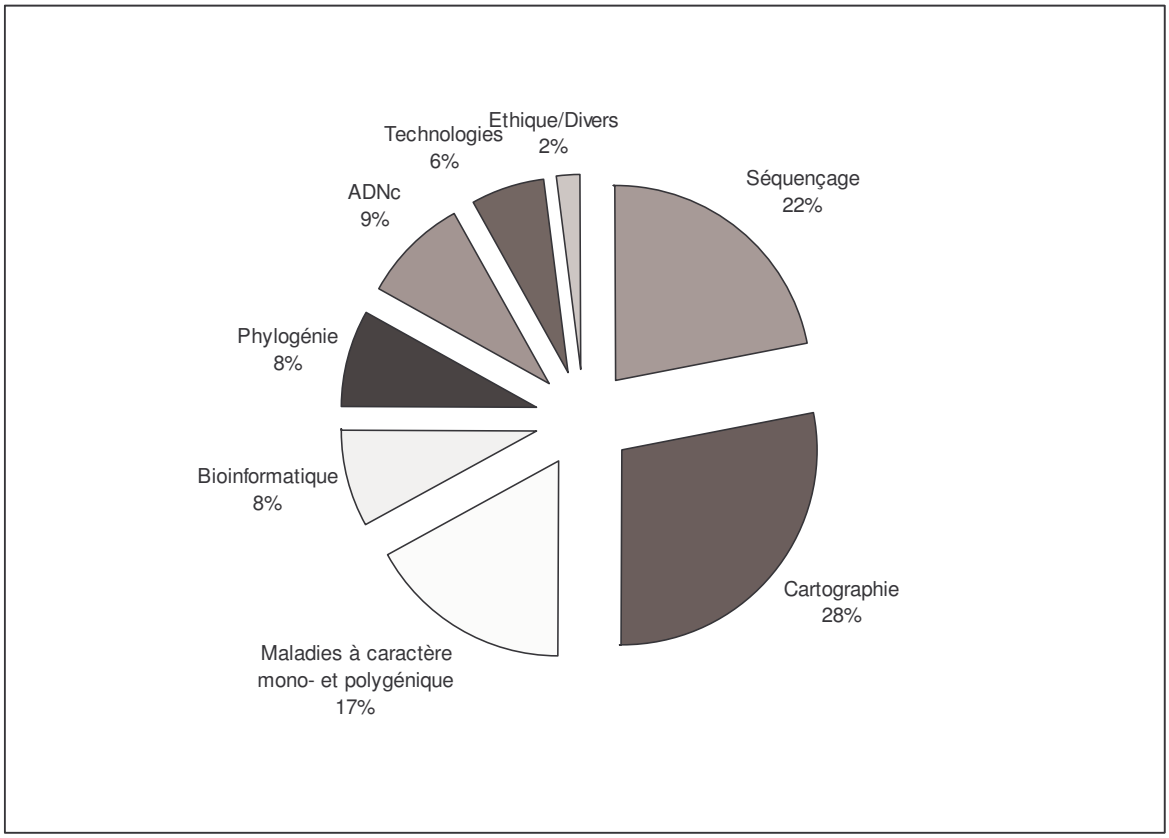
les ressources incontournables en leur possession pour peser sur la construction du réseau. Il fournit ainsi un cadre d'interprétation pour analyser par exemple le renversement opéré vers 1995, lorsque des acteurs institutionnels restés jusqu'alors inactifs (le CNRS, le ministère de la Recherche) semblent se « réveiller », ou encore pour comprendre le poids joué par l'alliance AFM/CEPH à travers le Généthon sur le déroulement ultérieur des politiques génomiques de 1998 (concentration des infrastructures et des flux financiers sur Evry).

Notes et documents du Chapitre 4

Fig 4.1 – Repères chronologiques[1]

Année	
1994	Février-avril/mai : « Affaire Millenium »
1996	Juin : Installation de Genset dans ses propres locaux à Evry après une introduction au Nouveau Marché et au NASDAQ de plus de 100 M$ Novembre : « Affaire Chronos »
1998	20 janvier : Lancement de la mission Genopole par Claude Allègre, ministre de l'Éducation Nationale, de la Recherche et de la Technologie 6 juillet : Création de l'Association Genopole 22 octobre : Installation de Neurotech dans l'incubateur d'entreprise CCIE-Genopole Industries 23 octobre : Lancement de Genopole Evry en présence des ministres Claude Allègre et Dominique Strauss-Kahn
1999	Lancement de Généthon III, laboratoire de l'AFM qui se consacre exclusivement à la mise au point et à la production de vecteurs pour la thérapie génique

Fig. 4.2 – Répartition thématique des financements de la recherche génomique par le GREG entre 1993 et 1995 (budget cumulé de 142,82 MF)



(source : BRANCIARD, 1999)

1 Se reporter également à la chronologie du chapitre 3 (figure 3.1).

Chapitre 5 – Idéogrammes et intermédiaires

Introduction

Au fil des chapitres précédents, nous avons pu décrire et analyser quelques uns des mécanismes structurant la construction d'un espace génomique en France. Nous avons ainsi mis en évidence la manière dont réussit à émerger et à se stabiliser un réseau porteur d'une vision spécifique de la génomique, principalement articulée autour de la cartographie et du séquençage du génome humain, de la santé et des applications thérapeutiques. Nous avons montré comment ce réseau aboutissait à l'implantation sur le site d'Evry de l'essentiel des infrastructures nationales matérialisant l'espace génomique, autour du projet de faire émerger un pôle combinant formation, recherche et création d'entreprises dans les domaines de la génomique et des biotechnologies.

Ces mécanismes sont à comprendre dans le contexte de la construction de l'espace génomique (et plus largement de l'espace des biotechnologies) comme *espace vital* pour la croissance économique et l'emploi, construction qui se met en place à partir du milieu des années 1990, et qui s'accentue à la fin des années 1990. C'est à l'explicitation ce contexte qu'est consacré l'essentiel de ce chapitre.

Nous nous intéressons dans un premier temps à la manière dont des notions comme l'innovation, la valorisation et la mobilité des chercheurs sont constituées en « idéogrammes », et encastrées dans un dispositif rhétorique qui cherche à articuler recherche scientifique, croissance économique et emploi, dans le but de mobiliser les énergies sociales autour de nouvelles formes d'engagement en faveur de ces thèmes. Nous analysons Genopole Evry comme une institution intermédiaire emblématique de ces transformations, tout en soulignant plusieurs de ses caractéristiques originales (la mise en place d'un incubateur dédié aux biotechnologies, l'articulation de formes d'expertises scientifique, économique et managériale, la constitution d'une « armada » de start-up d'envergure internationale, etc.) Le reste du chapitre montre comment les politiques publiques ont cherché à étendre l'expérience de Genopole Evry à l'ensemble du territoire français, en créant en 1999 un réseau national de génopoles. Nous suggérons que cette

extension s'est opérée non pas sur le mode d'une réplication à l'identique du modèle d'Evry, mais plutôt sous la forme d'une politique visant à favoriser l'émergence sur le territoire français de « plateformes génomiques », conçues comme des équipements de recherche mutualisés, destinés à diffuser les outils et les savoir-faire indispensables à l'exploration des nouveaux objets de recherche dessinés par l'ouverture de l'espace génomique.

1 – Génome, croissance et emploi

L'intérêt que portent les analystes des politiques de recherche et d'innovation aux transformations des régimes de production scientifique repose en grande partie sur le fait qu'à partir des années 1980, on assiste à ce que Larédo et Mustar nomment « la redécouverte de la recherche publique comme instrument de politique », portée par une vision de la science comme moyen de trouver des solutions à des problèmes socioéconomiques, touchant à l'emploi, la croissance, la santé, l'environnement, la sécurité, etc.[1]

Cette redécouverte s'accompagne d'un renouveau de la politique industrielle française. Celle-ci se déploie autour de l'idée de faire émerger de nouveaux secteurs industriels de haute technologie, et de développer de nouvelles activités intégrant les résultats de la recherche académique dans des produits et des services. Dans ce cadre, les actions sont réorientées vers les petites et moyennes entreprises *high tech*, qui deviennent la cible privilégiée des politiques industrielles.

Nous nous intéressons dans cette section à la progressive mise à l'avant-plan des biotechnologies comme priorité des politiques industrielles, couplée à la mise à l'avant-plan de la génomique comme priorité de recherche, en analysant les mécanismes qui lient génomique et biotechnologiques aux préoccupations socioéconomiques plus larges. Nous mettons en particulier en évidence la construction d'un dispositif rhétorique articulant de manière originale les thèmes de l'innovation, de la valorisation de la recherche et de la mobilité des chercheurs, termes que nous analyserons comme des « idéogrammes » destinés à susciter des formes d'engagement spécifiques. Ces idéogrammes s'expriment sous diverses formes au sein de l'espace public (mesures législatives, actions ministérielles, programmation scientifique, etc.) et manifestent à bien des égards un désir de rompre avec les anciens schémas colbertistes.

1 P. LARÉDO, P. MUSTAR, 2004, "Public Sector Research: A Growing Role in Innovation Systems", *Minerva*, 42 (1), p. 11-27.

1.1 – <Innovation>, <Valorisation>, <Mobilité>… un nouveau faisceau d'« idéogrammes » pour l'action publique ?

En juillet 1997, le ministre de l'Éducation nationale, de la Recherche et de la Technologie Claude Allègre, et le ministre de l'Économie, des Finances et de l'Industrie Dominique Strauss-Kahn confiaient à Henri Guillaume (vice-président de l'ERAP et président d'honneur de l'ANVAR) la tâche d'évaluer le dispositif national en faveur de la recherche technologique et de l'innovation, et de formuler des propositions pour pallier ses faiblesses. Le « rapport Guillaume », publié en 1998[2], parvenait à la conclusion que : « La France n'utilise pas avec l'efficacité souhaitable son potentiel de recherche pour dynamiser l'ensemble de son tissu économique et pour créer de nouvelles entreprises dans des secteurs où sa spécialisation est la plus faible », conclusion qui confortait et faisait écho au diagnostic que les ministres établissaient déjà dans le préambule de la lettre de mission : « Notre pays dispose d'un potentiel scientifique de premier plan, mais le couplage de ces découvertes et de ces connaissances avec les activités industrielles s'effectue moins facilement qu'aux États-Unis et au Japon. » Plusieurs facteurs handicapants furent identifiés par le rapport au sein du dispositif français : le cloisonnement encore marqué entre l'enseignement supérieur et les organismes de recherche, entre les organismes de recherche eux-mêmes, et entre les universités et les écoles d'ingénieurs ; un dispositif de transfert et de diffusion de technologie trop complexe et trop peu lisible par les PME ; des investissements en capital-risque jugés insuffisants et inaptes à couvrir efficacement les premiers stades de la création d'entreprises de haute technologie ; une absence de stratégie véritable de la part de l'État vis-à-vis du financement de la recherche industrielle (coordination, suivi, et évaluation) ; et des financements publics beaucoup trop concentrés sur un nombre limité de groupes industriels et de secteurs.

Les recommandations formulées par Henri Guillaume assignent alors aux politiques ministérielles des missions qui se résument par les slogans suivants : « renforcer le couplage recherche-industrie », « assurer un réel suivi de la politique de valorisation », « inciter davantage à la mobilité des chercheurs statutaires », « prendre en compte d'autres critères qu'académiques dans l'évaluation des chercheurs », « renforcer le dispositif en faveur de l'emploi scientifique et technique », « clarifier les priorités de la politique de la

2 H. GUILLAUME, 1998, *Rapport de mission sur la technologie et l'innovation*, rapport présenté au ministre de l'Economie, des Finances et de l'Industrie, Paris, La Documentation française.

technologie », « simplifier le dispositif de transfert de technologie », « donner un nouvel essor au capital risque », « clarifier le financement public de la recherche industrielle »…

Le rapport Guillaume offre une excellente illustration de la manière dont se manifeste à la fin des années 1990 en France le dispositif rhétorique de l'action publique autour des politiques nationales de recherche et d'innovation[3]. Ce dispositif rhétorique, axé autour des relations entre la science, l'industrie et l'État, et qui construit la science et la technologie comme solutions à un ensemble de problèmes économiques, fait son apparition au moins à partir des années 1970 avec la crise énergétique, et se perpétue dans le contexte de récession et de chômage des années 1980, et finalement des années 1990. On constate alors l'émergence et la réorganisation d'un certain nombre de thèmes, de présupposés, et de représentations générales à propos du fonctionnement de l'économie mondialisée, qui acquièrent un statut quasi axiomatique, et semblent conduire tout logiquement les programmes d'action vers des orientations particulières. Le mécanisme général de ce dispositif rhétorique peut être sommairement décrit de la manière suivante :

La lutte contre le chômage est une lutte pour la création d'emplois. Or, les principaux agents économiques susceptibles de constituer une source d'emplois stables et ayant une capacité de croissance et d'exportation sont aujourd'hui (et seront demain) les entreprises *high tech*, investissant des marchés à forte croissance, et les entreprises des secteurs traditionnels qui auront pu intégrer des innovations technologiques issues de la recherche scientifique. Au sein de cet ensemble, les « PME innovantes » jouent un rôle essentiel, en tant que moteurs de la croissance dans les nouvelles technologies, et viviers d'emplois nouveaux. Les secteurs émergents de haute technologie et les entreprises qui les portent sont soumis à une concurrence mondiale sans précédent. Face à ces concurrents (Europe, États-Unis, Japon, nouveaux pays industrialisés…), seul le maintien de l'avance technologique constitue une solution dans la course pour la compétitivité et l'innovation[4].

---

3 L'utilisation que je fais du concept de « dispositif rhétorique » est proche de celui d' « espace rhétorique » utilisé par Van Lente et Rip, pour lesquels les politiques de la science « ont créé un 'espace' dans lequel des promesses peuvent être lancées […] en direction de *sponsors* de la R&D qui ont un intérêt dans des domaines prometteurs de la science. » (Van LENTE et RIP, 1998, *art. cit.*, p. 222) Jon Guice a une approche similaire lorsqu'il étudie les dispositifs d'argumentation visant à faire émerger et à promouvoir de nouvelles tendances scientifiques et technologiques. Pour lui, le travail argumentatif « peut contribuer à l'institutionnalisation de nouveaux concepts, et poser les fondations de nouvelles technologies et entreprises. » (J. GUICE, 1998, "Designing the Future: the Culture of New Trends in Science and Technology", *Research Policy*, 28 (1), p. 81-98.

4 Benoît Godin a étudié les impacts de « l'obsession de la compétitivité » sur les statistiques, à travers la construction d'indicateurs de haute technologie comme symboles d'une économie « avancée ». Ces indicateurs émergent dans un contexte de compétitivité entre les nations, où les efforts pour maintenir et

Ce dispositif rhétorique véhicule une représentation en cercles concentriques des entreprises innovantes : on trouve au centre les petites entreprises innovantes *high tech*, dont la spécificité provient de ce que les produits et services qu'elles cherchent à développer sont directement issus des résultats les plus récents des laboratoires de recherche. Ces entreprises jouent un rôle crucial dans le processus de diffusion de l'innovation technologique, qui part du centre (petites entreprises innovantes *high tech*) vers la périphérie (« PME adultes innovantes »), en passant par des entreprises innovantes non spécifiquement *high tech*. Au cours de ce processus de valorisation circulent non seulement des technologies, des équipements ou d'autres produits intermédiaires, mais également des personnels, des compétences et des connaissances.

Dans un tel dispositif, des termes tels que « innovation », « recherche », « valorisation » ou « mobilité » fonctionnent comme ce que Van Lente, à la suite du rhétoricien Michael McGee, nomme des « idéogrammes »[5]. McGee définit un idéogramme (*ideograph*) comme « un terme du langage ordinaire (…) une abstraction qui représente un engagement collectif vis-à-vis d'un but normatif particulier, mais mal défini et ambigu. [L'idéogramme] justifie l'utilisation du pouvoir, cautionne certains comportements et certaines croyances (…) et les canalise dans des voies qui peuvent être facilement identifiées comme acceptables et louables par une communauté. »[6] Les idéogrammes sont ainsi des entités discursives douées d'un fort pouvoir normatif, capables de condenser en un terme une orientation politique particulière, et de créer de l'engagement autour de cette dernière : « [Ils] signifient et "contiennent" un engagement idéologique spécifique »[7]. Van Lente affirme que les dispositifs d'action publique reposent à long terme sur l'efficacité légitimante de telles entités, qui finissent par acquérir une certaine autonomie fonctionnelle. Le pouvoir performatif et mobilisateur des idéogrammes repose sur leur nature par essence polysémique : s'ils peuvent en effet *signifier* et *contenir* une forme

---

améliorer des positions dans le commerce mondial sont cruciaux. Godin regarde en particulier l'évolution de l'utilisation d'indicateurs comme le rapport R&D/produit – qui émerge au cours des années 1950, et commence à être utilisé au cours des années 1960 – comme indicateurs de l'intensité de la recherche et de la technologie. Il repère également l'institutionnalisation de tels indicateurs à travers des organismes comme l'OCDE : B. GODIN, 2004, "The Obsession for Competitiveness and its Impact on Statistics : the Construction of High-Technology Indicators", *Project on the History and Sociology of S&T Statistics*, Working Paper n° 25 ; B. GODIN, 2001, "The Emergence of Science and Technology Indicators: Why Did Governments Supplement Statistics With Indicators ?", *Research Policy*, 32 (4), p. 679-691.

5 Van LENTE, 1993, *Promising Technologies…*, *op. cit.*

6 M. McGEE, 1980, "The 'ideograph': A link between rhetoric and ideology", *Quarterly Journal of Speech*, 66, p. 1-16 (traduction de l'auteur). J'emprunte à McGee sa manière typographique d'indiquer le statut d'idéogramme de certains termes en les incluant entre les signes "<" et ">".

7 *Ibidem*, p. 7.

d'engagement, la signification et le contenu spécifiques accordés à cet engagement peuvent varier en fonction des situations et des différents acteurs concernés. Les idéogrammes fonctionnent ainsi comme des « connecteurs sociaux », qui mettent en relation des acteurs autour de ressources symboliques, suscitant et structurant les attentes et les formes d'engagement, et mobilisant les énergies sociales. Ils ouvrent par ce biais la mobilisation de ressources matérielles, justifiant par exemple des financements spécifiques, ou diverses formes d'investissements (économique, politique, législatif).

Pour Arie Rip, les idéogrammes sont nécessaires à la survie et à la stabilité des espaces sociocognitifs (comme l'espace génomique). Ils doivent être vus comme des *sponsors* abstraits, venant s'ajouter aux *sponsors* réels, qui permettent de circonscrire et de protéger ces espaces en définissant des périmètres et en établissant des frontières (même si à l'intérieur de tels espaces, il y a bien entendu de la place pour des conflits).

Dans le cas qui nous intéresse, sont ainsi réactivés à la fin des années 1990 un ensemble d'idéogrammes, comme <innovation>, <valorisation de la recherche>, <mobilité des chercheurs>, ou encore <retard français>. Une telle réactivation se fait dans le cadre de ce que nous avons appelé dans l'introduction de cette thèse le régime de la « science stratégique » – ce terme fonctionnant lui aussi, à un certain niveau, comme un idéogramme – caractérisé principalement par la pleine légitimité acquise par l'injonction de pertinence (*relevance*) faite à la science contemporaine, ce qui se traduit par l'ajout à la notion d'excellence scientifique de critères complémentaires, comme l'utilité et l'efficacité pour des usagers et des marchés. Ces idéogrammes suscitent des formes d'engagement et légitiment l'orientation des énergies sociopolitiques vers des actions comme : la réforme de l'appareil législatif consacré à la recherche et l'innovation ; la stimulation des collaborations entre laboratoires de recherche publics et PME ; l'aide à la valorisation des produits et procédés innovants ; l'incitation à l'émergence de jeunes entreprises *high tech* ; le développement de fonds de capital-risque ; la création d'incubateurs au voisinage immédiat des campus de recherche, etc.

Les travaux que consacre Maurice Cassier aux formes de « l'engagement des chercheurs vis-à-vis de l'industrie et du marché », avec une focalisation sur les biotechnologies et la génomique[8], fournissent une illustration particulièrement appropriée

8 M. CASSIER, 2002, « L'engagement des chercheurs vis-à-vis de l'industrie et du marché : normes et pratiques de recherche dans les biotechnologies », *In* : N. ALTER (dir.), *Les Logiques de l'innovation. Approche pluridisciplinaire*, Paris, La Découverte, coll. Recherches, p. 155-182 ; M. CASSIER, 1996, « Les

aux développements qui précèdent. Cassier s'intéresse en effet à la sollicitation croissante faite aux chercheurs pour qu'ils se positionnent directement sur le marché en endossant une figure entrepreneuriale, dans le cadre d'un régime d'innovation associant étroitement découvertes scientifiques et contextes d'application et d'usage. L'auteur s'intéresse particulièrement à la nouveauté supposée du mode d'engagement des chercheurs dans le monde économique. Il est certes indéniable que l'engagement commercial ou industriel des chercheurs est un phénomène relativement ancien, remontant par exemple à des figures célèbres de la fin du 19e et du début du 20e siècles, comme Pasteur ou Ehrlich. Mais les « *Pasteur-like activities* », pour reprendre la terminologie qu'utilisent Nelson et Romer[9], ou encore Stokes (qui évoque le « quadrant Pasteur » [10]), n'épuisent pas la variété des modes possibles d'engagement des chercheurs face au monde industriel et à l'injonction de pertinence et d'efficacité. On peut construire, comme le fait Stokes, une typologie articulant les engagements des chercheurs face aux critères d'excellence scientifique (intérêt exclusif ou non pour la connaissance fondamentale) et de pertinence (importance des considérations concernant l'application et l'usage, que Stokes appelle « *considerations of use* »). On obtient alors (figure 5.1) une typologie mettant en évidence trois « quadrants », associés à trois figures historiques représentatives : le « quadrant Pasteur » (recherche fondamentale inspirée par l'utilisation), le « quadrant Bohr » (recherche fondamentale pure, avec mise à distance de tout intérêt pour le contexte d'application), et le « quadrant Edison » (activités scientifiques et technologiques dans un contexte entièrement commercial). Ces quadrants font écho à leurs équivalents en termes *d'activities* chez Nelson et Romer (*Edison-like*, *Bohr-like*, ou *Pasteur-like activities*).

---

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*, 38 (3), p. 377-390 ; M. CASSIER, 1998, « Le partage des connaissances dans les réseaux scientifiques : l'invention de règles de "bonne conduite" par les chercheurs », *Revue Française de Sociologie*, 39 (4), p. 701-720 ; CASSIER et GAUDILLIÈRE, 2000, *art. cit.*

9 R. NELSON, P. ROMER, 1994, "Science, economic growth, and public policy", *In* : B. SMITH, C. BARFIELD (dir.), *Technology, R&D, and the Economy*, Washington DC, The Brookings Institution Press, p. 49-74.

10 D. STOKES, 1997, *Pasteur's quadrant: Basic science and Technological innovation*, Washington DC, Brookings Institution Press.

		Centralité des considérations d'application ? (critères de pertinence et d'efficacité)	
		Non	Oui
Centralité de la quête pour la connaissance fondamentale ?	Oui	Recherche fondamentale pure Quadrant BOHR	Recherche fondamentale inspirée par l'utilisation Quadrant PASTEUR
	Non		Recherche appliquée pure Quadrant EDISON

(D'après STOKES, 1997, p. 73)

FIG. 5.1 – UNE TYPOLOGIE DES ENGAGEMENTS SCIENTIFIQUES

Maurice Cassier relève dans la configuration contemporaine des formes spécifiques et une variété de normes et de pratiques, exprimant la diversité des formes et des degrés d'engagement des chercheurs face au marché. Les exemples qu'il développe montrent des chercheurs différemment inscrits au sein de réseaux intégrant science et industrie, et qui utilisent différents outils pour mettre en place des arrangements plus ou moins inédits, afin de coopérer et/ou négocier avec l'industrie et formuler des règles d'appropriation de la recherche qui ne se réduisent pas simplement à la norme mertonienne de divulgation, ni au seul brevet. Ainsi, les chercheurs peuvent jouer sur des éléments comme l'antériorité des résultats (éventuellement attestée par un dépôt chez le notaire), la définition de bornes au droit de rétention des partenaires industriels, le découpage de l'objet des contrats, l'organisation en parallèle d'un domaine de recherche public, ou des négociations sur ce qui relève du « publiable » et du « technique secret », etc. En outre, l'auteur observe que s'inventent des règles de circulation des connaissances permettant tant bien que mal de concilier les impératifs industriels de confidentialité et ceux, académiques, de publication. De nouvelles catégories émergent alors pour gérer la propriété intellectuelle et de nouveaux types de données (« données collectives », « données de réseaux »…)[11]

On peut ainsi relever chez les chercheurs académiques l'existence de plusieurs degrés d'engagement face à l'univers industriel, allant d'une posture de retrait par rapport au marché au passage dans le secteur privé (start-up ou laboratoire de R&D), en passant par diverses formes de collaborations industrielles. On a également un aperçu de la diversité des arrangements qui produisent de nouvelles normes et pratiques de recherche, et/ou adaptent les normes et pratiques préexistantes. Ces observations apportent à notre

11 Ainsi, dans le cadre d'un projet européen sur des lipases (enzymes) d'intérêt industriel, réunissant 22 grandes entreprises et laboratoires industriels, une « règle de bonne conduite » établit que les connaissances produites par le consortium changent progressivement de statut : d'abord *team data,* réservées aux seuls membres qui les ont produites, puis *pooled data*, accessibles à l'ensemble des membres du consortium, elles finissent par devenir *public data.* (CASSIER, 1996, *art. cit.* ; CASSIER, 1998, *art. cit.*)

avis une illustration particulièrement pertinente de la manière dont des idéogrammes comme <innovation>, <valorisation de la recherche>, voire <science stratégique> opèrent, en définissant un espace légitime des engagements possibles (« acceptables et louables »), au sein duquel il reste cependant de la place pour une grande diversité en fonction des contextes, et des acteurs concernés.

1.2 – <Innovation> et <Recherche> : « deux mots […] bel et bien liés »

La rhétorique ministérielle mise en place autour du Comité interministériel de la Recherche Scientifique et Technologique du 1er juin 1999 (CIRST 2) nous offre un aperçu de la manière dont les mécanismes précédemment décrits se mettent en place dans le cas des biotechnologies et de la génomique en France, à la fin des années 1990 :

> *[L']idée centrale et la priorité première de notre effort de recherche est de* ***mettre l'innovation scientifique et technique au cœur de notre politique*** *: elle est en effet le facteur prédominant de création de richesse et d'emplois.*
> *Par ailleurs, le gouvernement a décidé de développer, voire de lancer des recherches par le biais du Fonds national de la science et du Fonds de la recherche technologique dans des secteurs où l'effort par les voies structurelles habituelles est insuffisant.*
> […]
> ***La grande nouveauté est sans conteste la priorité qui est donnée pour la première fois en France aux Sciences du Vivant :*** *Elle se traduit par la priorité donnée dans les recrutements et les financements aux sciences du vivant, notamment aux études génomiques et postgénomiques, aux neurosciences et aux études portant sur la biologie du développement.*
>
> (CIRST, 1er juin 1999[12])

On constate ici la force des idéogrammes, qui viennent légitimer l'intervention des forces de l'État dans l'articulation science/innovation. La définition des biotechnologies et des sciences du vivant comme priorité de l'action gouvernementale interministérielle repose sur l'identification de ces domaines comme sources les plus prometteuses d'avantages concurrentiels et de créations d'emplois, ce qui justifie les mesures destinées à rattraper le « retard français » en la matière[13]. L'intervention ministérielle est motivée par l'insuffisance des « voies structurelles habituelles », ainsi que par le caractère fragmenté des sciences de la vie, la complexité de son organisation, et la multiplicité des acteurs qui

12 Les passages en **gras** le sont dans le texte original.
13 Le « retard français » constitue un vieil idéogramme, qui a été mobilisé dans une multiplicité de contextes historiques, en vue d'obtenir différents effets. Voir à ce sujet P. MUSTAR, P. LARÉDO, 2002, "Innovation and Research Policy in France (1980-2000) or the Disappearance of the Colbertist State", *Research Policy*, 31 (1), p. 55-72.

se consacrent à la recherche dans ce domaine (« pas moins d'une dizaine d'organismes de recherche, de fondations, d'associations caritatives, d'universités… »)

Le bilan des actions prioritaires lancées en 1999 dans le cadre du CIRST 2, ainsi que la structure des ressources financières mobilisées (figure 5.2) mettent bien en lumière la traduction matérielle de ces engagements : les sciences de la vie se voient ainsi dotées de sept actions concertées incitatives (ACI) et de trois réseaux de recherche technologique (RT), ce qui représente 40% du total des financements investis à travers le Fonds national de la science (FNS, créé en 1999) et le Fonds de la recherche technologique (FRT). Pour comparaison, de 1993 à 1996, le montant cumulé des subventions du FRT consacrées au secteur « pharmacie/sciences du vivant » atteignait 344 MF (52,4 M€), soit 14% du montant total. En 1997, le FRT consacrait 54 MF (8,2 M€) aux technologies du vivant. En 1999, ce chiffre passe à 160 MF (24,4 M€), soit une croissance triplée en l'espace de deux ans. La génomique est la cible privilégiée de ces actions, puisque 62% des financements dédiés aux sciences de la vie sont consacrées directement à des opérations génomiques (le reste concernant les technologies appliquées à la médecine, la microbiologie médicale, et des recherche sur les prions, le sida, le paludisme, et les OGM).

Financements sur le Fonds national de la science (FNS) et le Fonds de la recherche technologique (FRT) décidés par le CIRST 2 (Total : 995 MF [151,7 M€])	
Sciences du vivant (7 ACI et 3 RT)	**395 MF (60,2 M€)**
Centre de génotypage (ACI)	80 MF
Centre de séquençage (ACI)	50 MF
Infobiogen (ACI)	15 MF
Génoplante (RT)	60 MF
Technologies appliquées à la médecine (RT)	60 MF
Microbiologie médicale (ACI)	35 MF
Prions (ACI)	15 MF
SIDA et paludisme (ACI)	30 MF
Réseau de génopoles (RT)	40 MF
Impact possible des OGM sur l'environnement (ACI)	10 MF
Sciences de l'information et de la communication (3 RT)	**175 MF (26,7 M€)**
Sciences humaines et sociales (6 ACI)	**85 MF (13 M€)**
Sciences de la planète et de l'environnement (3 ACI)	**45 MF (7 M€)**
Énergie (1 RT)	**20 MF (3 M€)**
Génie civil, architecture, urbanisme et transports (2 RT)	**75 MF (11,4 M€)**
Aéronautique	**10 MF (1,5 M€)**
ACI « blanche »	**40 MF (6,1 M€)**

Eurêka	**50 MF (7,6 M€)**
Concours de création d'entreprises	**100 MF (15,2 M€)**

(source : ministère délégué à la Recherche)

FIG. 5.2 – ACTIONS PRIORITAIRES LANCEES EN 1999 DANS LE CADRE DU CIRST 2

Notes :

- Créées en 1999, les ACI (actions concertées incitatives) sont des outils de politiques publiques visant l'élaboration de programmes de recherche visant à permettre l'émergence de travaux dans des domaines pour lesquels l'appareil de recherche publique est jugée insuffisamment adapté, afin de favoriser l'apparition de disciplines nouvelles, la formation de spécialistes ainsi que le partenariat public/privé dans ces domaines. Les RT (réseaux de recherche technologique) associent acteurs de la recherche publique et industriels sur des projets considérés comme porteurs de croissance et de création d'emplois.
- L'ACI « blanche » est une action lancée pour les jeunes chercheurs, ouverte sur tous les sujets.

Le 3 juin 1999, Claude Allègre présente à l'Assemblée Nationale un projet de loi sur l'innovation et la recherche. Investissement législatif majeur, ce projet constitue une véritable pierre angulaire dans la construction du dispositif visant à favoriser le « couplage recherche/innovation ». S'appuyant sur le constat – établi entre autres par le rapport Guillaume – selon lequel les entreprises créées à l'initiative de chercheurs ont un taux de réussite relativement haut et sont très créatrices d'emplois, mais restent insuffisantes en nombre, l'objectif des dispositions de la loi est d'améliorer la diffusion des résultats de la recherche académique afin de permettre leur valorisation économique, et de transformer ainsi la science et la technologie en croissance et en emplois. Le discours de présentation que prononce à cette occasion le ministre Allègre nous offre la quintessence même du dispositif rhétorique évoqué plus haut :

> *Le projet de loi sur l'innovation et la recherche que j'ai l'honneur de vous présenter aujourd'hui porte sur un sujet qui représente un enjeu décisif pour notre pays. Il s'agit du transfert de technologie de la recherche publique vers les entreprises. Il s'agit de la diffusion des résultats de cette recherche dans le monde économique. Il s'agit tout simplement de l'accroissement de la capacité d'innovation et de création de richesses de notre pays par et grâce à la recherche publique.*
>
> *Innovation et recherche, les deux mots sont bel et bien liés. Regardons la croissance américaine de ces dernières années : elle est tirée par les nouvelles technologies de l'information et de la communication, pour environ un tiers, et pour plus de la moitié par les entreprises de haute technologie. Ces nouvelles technologies sont à l'origine d'une croissance plus soutenue et plus durable, car indépendante des fluctuations des monnaies et des cycles conjoncturels. Elles permettent d'accroître le progrès technique dans des proportions jusqu'ici inconnues, de créer de nouveaux produits, d'inventer de nouveaux procédés.*
>
> *Ce phénomène commence à se manifester en France, mais d'une façon plus timide […] Aussi faut-il accélérer le mouvement afin d'arriver à ce « nouvel âge » de l'économie mondiale que certains économistes commencent à décrire dans des revues savantes, un âge où l'innovation stimule de façon permanente la productivité, et où elle est la source d'une création ininterrompue de richesses et d'emplois.*
>
> *Dans cette « nouvelle économie » à venir, la recherche est appelée à jouer un rôle fondamental. Ne nous trompons pas : si le processus d'innovation a vocation à se diffuser*

> *dans l'ensemble de l'économie, c'est dans les résultats de la recherche qu'il puise sa source.* (Claude Allègre, 3 juin 1999, discours de présentation du projet de loi sur l'innovation et la recherche)

La valorisation de la recherche publique étant identifiée comme passant par la mobilité des chercheurs académiques et le transfert de technologies de la recherche publique vers les entreprises, la loi sur l'innovation et la recherche (adoptée au Sénat le 1er juillet 1999) vise principalement à favoriser un certain type de comportements : la création d'entreprises par les chercheurs académiques qui souhaitent y développer leurs travaux, et la multiplication des collaborations entre recherche publique et le monde des entreprises. Or, certaines dispositions institutionnelles freinaient, voire prohibaient jusqu'alors ces comportements, en faisant obstacle à la création d'entreprises par les personnels de la recherche publique et à leur collaboration avec des sociétés privées :

Premièrement, la loi n° 83-634 du 13 juillet 1983 (loi dite Le Pors, portant sur les droits et obligations des fonctionnaires), en instaurant le principe de double obligation d'exclusivité et de désintéressement, rend non conforme au statut de la fonction publique toute participation de fonctionnaires au conseil d'administration d'entreprises privées (l'article 25 interdit aux fonctionnaires de prendre des intérêts de nature à compromettre leur indépendance dans une entreprise en relation avec l'administration à laquelle ils appartiennent.) Deuxièmement, les articles 423-12 et 423-13 du code pénal, qui définissent et répriment le délit de prise illégale d'intérêt, interdisent à tout fonctionnaire d'avoir des intérêts dans une entreprise avec laquelle il a des relations. La combinaison de ces dispositions juridiques oblige de fait tout fonctionnaire qui part dans une entreprise à rompre ses relations avec son organisme d'origine. Cette rupture entre la recherche publique et le monde économique est interprétée comme constituant une contrainte forte pour des chercheurs désireux de monter leur entreprise : ne pouvant établir des liens contractuels avec l'organisme de recherche dont ils sont issus, le potentiel de développement technologique de leur entreprise en est affaibli.

Les deux volets de la loi n° 99-587 du 12 juillet 1999 sur l'innovation et la recherche consacrés aux mesures d'incitation à la mobilité et à la création d'entreprises par les personnels de recherche, et aux mesures visant le développement de collaborations entre les organismes de recherche et d'enseignement supérieur et les entreprises viennent redéfinir ces arrangements : un article (article 25) est ajouté à la loi n° 82-610 du 15 juillet 1982 (loi d'orientation et de programmation pour la recherche et le développement technologique), stipulant qu'un agent public peut participer à la création d'une entreprise

destinée à valoriser les travaux de recherche qu'il a réalisés dans l'exercice de ses fonctions. La nouvelle loi l'autorise à participer en tant qu'associé, administrateur ou dirigeant à cette entreprise nouvelle, pendant une période (de 6 ans au maximum) au cours de laquelle il est détaché ou mis à disposition, conservant donc son statut de fonctionnaire. À l'issue de cette période, il peut réintégrer le service public ou demeurer au sein de l'entreprise. Par ailleurs, l'entreprise peut entretenir des liens contractuels avec le laboratoire d'origine, ce qui facilite le transfert technologique. La loi allège les formalités administratives des structures de collaboration entre l'entreprise et les organismes de recherche ; elle facilite la gestion des contrats avec les entreprises et des activités de valorisation au sein des universités.

La nouvelle loi vise également à constituer des structures professionnelles de valorisation, et à améliorer les dispositifs juridiques et fiscaux pour les entreprises innovantes : elle prévoit une aide à la création d'entreprises au moyen d'incubateurs, clarifie le cadre juridique des conventions conclues entre les lycées technologiques et professionnels et les entreprises, étend aux entreprises innovantes le régime de la société par actions simplifiées (SAS), jugé plus adapté aux jeunes entreprises à risque et à fort potentiel de croissance, et améliore le cadre fiscal pour les entreprises innovantes[14].

1.3 – Rompre avec les schémas anciens

Henri Guillaume fait observer dans son rapport qu'en 1994, « les grands groupes liés à la Défense et leurs filiales percevaient selon l'OST 98% des crédits militaires, mais aussi 86,3% des contrats des grands programmes civils et le quart des crédits incitatifs. Ils étaient donc destinataires de 83% des 23,2 milliards de francs de financement public, alors

14 La loi assouplit le dispositif des bons de souscription de parts de créateurs d'entreprise (BSPCE) afin que les jeunes entreprises puissent en bénéficier. Elle assouplit également le régime des fonds communs de placement dans l'innovation (FCPI) afin de leur permettre d'investir dans l'ensemble des entreprises innovantes. Enfin, les dispositions de la loi en matière de crédit impôt recherche (CIR) sont censées inciter à l'embauche de chercheurs. Créé en 1982, le CIR fait partie de l'arsenal des mesures incitatives pour l'investissement des PME dans la R&D. Il s'agit d'un arrangement fiscal qui accorde aux firmes éligibles une réduction d'impôt égale à la moitié des dépenses de R&D engagées sur l'année, minorée de la moyenne des dépenses de même nature sur les deux années précédentes. Le CIR vient en déduction de l'impôt sur le revenu ou de l'impôt sur les sociétés dû par l'entreprise au titre de l'année au cours de laquelle elle a accru ses dépenses de recherche. Si le CIR est supérieur à l'impôt (ou si l'entreprise est déficitaire), le reliquat est imputé sur l'impôt à payer des 3 années suivantes et s'il y a lieu, restitué à la fin de cette période. L'innovation instaurée par la loi sur l'innovation et la recherche de 1999 est de rendre immédiatement restituables les CIR non imputés aux entreprises nouvelles (créées à compter de 1999).

qu'ils effectuaient de l'ordre du tiers de la dépense de R&D des entreprises et employaient le tiers des chercheurs en entreprises. »[15]

Le rapport Guillaume pointe ainsi la grande concentration des crédits publics de R&D comme frein important à l'innovation, puisque plus de 80% des financements publics à la recherche industrielle, provenant de l'ensemble des ministères, sont au final concentrés sur une simple dizaine de grands groupes industriels bénéficiaires (au nombre desquels Thomson, Alcatel-Alsthom, Aérospatiale, Snecma, Lagardère-Matra, et Dassault). L'auteur reconnaît que cette conclusion repose sur des données qui datent de trois ans (au moment du rapport) et que les résultats annoncés ne tiennent pas compte du rôle non négligeable joué par les phénomènes de sous-traitance envers les PMI et les collaborations avec la recherche publique. Il considère cependant que ces éléments nuancent, mais ne remettent pas en cause « la portée du diagnostic global ».

À partir de 1997, conformément à ce diagnostic, on assiste à une nette volonté de réorientation de la politique d'aides ministérielles[16] : ce sont les PME et les organismes publics de recherche qui deviennent les cibles privilégiées des mesures, afin de promouvoir les actions de partenariat entre ces acteurs. Ainsi, entre 1996 et 1999, le montant des aides attribuées aux PME via le FRT est multiplié par six, passant de 33 MF (5 M€) à 197 MF (30 M€). En pourcentage, l'évolution de la part des PME dans les aides du FRT passe de 10% en 1996 à environ 40% en 1999[17]. Du côté des aides du FRT attribuées aux établissements d'enseignement supérieur et aux organismes de recherche, les montants sont multipliés par sept entre 1996 et 1999, passant de 26 MF à 194 MF (4 M€ et 29,5 M€ respectivement). Leur part dans les financements du FRT passe sur la même période de 8% à 36%. Inversement, les aides attribuées aux grands groupes diminuent de manière significative : leur montant est réduit de moitié, passant de 220 MF (33,5 M€) en 1996 à 114 MF (17,4 M€) en 1999, et elles ne représentent plus désormais que 21% du montant total des financements du FRT, contre 70% en 1996.

Cette réorientation est modulée selon les secteurs industriels et les grandes thématiques de recherche concernés. Les effets sont particulièrement importants dans le domaine des sciences du vivant, où le soutien aux PME représente 36% des financements engagés en 1999. Au sein de cet ensemble, ce sont les technologies génomiques qui sont le

15 GUILLAUME, 1998, *op. cit.*
16 Ministère de la Recherche et de la Technologie, 2000, *Rapport sur l'état de la recherche et du développement technologique. Annexe au projet de loi de finances pour 2001.*
17 Cette part dépasse les 40% si on y ajoute les crédits du concours de création d'entreprises créé en 1999.

plus concernées : le soutien aux PME y représente 76% des financements[18]. Cet effet sectoriel s'observe également en ce qui concerne les organismes de recherche et les établissements d'enseignement supérieur : leur part dans les financements du FRT consacrés aux sciences du vivant atteignent 55% en 1999[19], alors qu'elle est nettement moins élevée sur des thématiques comme les recherches sur la pile à combustible (30%), les télécommunications (29%) ou le génie civil (18%). La logique sous-jacente à ces répartitions consiste pour les ministères à accorder un soutien direct et prioritaire en direction des laboratoires publics et des PME appartenant à des secteurs où il n'existe pas de recherche privée importante et bien structurée.

Cette volonté de rompre avec les schémas de fonctionnement antérieurs apparaît clairement si l'on compare, dans le domaine des biotechnologies, le déroulement du grand programme technologique Bioavenir (1991-1997) avec la situation à la fin des années 1990.

Lancé en 1991 à l'initiative du ministre de la Recherche Hubert Curien, Bioavenir est représentatif des grands programmes interministériels de R&D, qui visent à fédérer des entreprises et des laboratoires de recherche publique dans des domaines à fortes retombées économiques potentielles, autour de projets de grande envergure, inscrits dans la durée (cinq ans en moyenne). Bioavenir avait pour ambition d'accélérer la valorisation de la recherche dans le domaine des sciences de la vie, en intégrant les concepts et les techniques novateurs issus de la biologie moléculaire et de la génétique. Le programme associait les grands organismes de recherche (CNRS, CEA, INRA, INSERM, Institut Pasteur…) à un unique partenaire industriel : le groupe Rhône-Poulenc-Rorer, véritable opérateur du projet, auquel l'État avait délégué la définition des orientations stratégiques et la coordination des activités.

Le but du partenariat était d'une part de financer la recherche amont de Rhône-Poulenc (identification et caractérisation des nouvelles cibles biologiques pour la conception rationnelle de nouvelles molécules actives), et d'autre part de favoriser le transfert rapide de connaissances entre recherche fondamentale et développement

18 Les autres secteurs où la part du soutien du FRT aux PME est la plus importante sont : la procédure Eurêka (37% des financements), le réseau technologique consacré aux transports publics PREDIT (30% des financements) et le réseau micro-nanotechnologies (27% des financements).

19 Ceci est dû en grande partie aux opérations génomiques, en particulier la construction de la plateforme Génoplante par l'INRA. Les autres domaines où la part du soutien du FRT aux organismes de recherche est la plus importante sont : les micro-nanotechnologies (67% des financements), les recherches sur la ville (80%), et le réseau PRÉDIT (45%).

d'applications par le secteur privé, dans le domaine de la santé, et tout particulièrement en matière de thérapie génique. Bioavenir va mobiliser entre 1992 et 1997 un investissement total estimé à 1,8 milliards de francs en budget consolidé (environ 244 M€), dont près des deux tiers sont fournis par le groupe industriel, le reste provenant de subventions ministérielles (410 MF du ministère de la Recherche et 200 MF du ministère de l'Industrie[20]) et d'un apport des organismes de recherche (210 MF, principalement sous la forme de salaires et d'accès aux installations.) Le bilan global des dépenses montre que plus de 75% des financements (1,4 milliards de francs) ont été dépensés en interne sur des projets de Rhône-Poulenc-Rorer.

En 1997, à la demande de Pierre Tambourin (alors directeur du département des sciences de la vie au CNRS), un audit du programme Bioavenir est conduit par un cabinet d'audit industriel, aidé de quatre experts du CNRS, choisis pour leurs compétences scientifiques et parce qu'ils ont accès aux archives du CNRS[21]. En dépit d'un bilan jugé globalement « très positif », l'évaluation du programme met en lumière certains dysfonctionnements, faisant écho aux critiques adressées de manière générale au dispositif. En particulier, il est relevé que l'opération Biovenir « a été perçue, par les chercheurs publics au moins, comme une aide majeure de l'État à une société privée plutôt qu'à la recherche publique. »[22] L'absence de transparence dans les modalités de sélection des projets et des équipes par les experts de Rhône-Poulenc, et une mauvaise coordination générale, sont également décriées : « Le manque de transparence global dans la sélection des projets et des équipes, au sens où il n'y avait pas d'appel d'offres, a été souligné. »[23] La collaboration entre le groupe industriel et chacune des équipes de recherche est décrite comme fortement cloisonnée, sans capitalisation, intégration ou circulation des données ou des résultats : « Chacun travaillait quasiment pour soi et les équipes ne communiquaient pratiquement pas entre elles »[24]. Bioavenir est également critiqué parce qu'il a de fait renforcé le positionnement monopolistique de Rhône-Poulenc sur la totalité du segment de la thérapie génique (recherche, développement, production, voire commercialisation),

20 Respectivement 62,5 M€ et 30,5 M€. Le financement de Bioavenir par le ministère de l'Industrie se fait dans le cadre des « Grands Projets Innovants », dont la procédure est détaillée plus bas.
21 Voir B. KAHANE, 1999, *Bioavenir : impact des financements du programme Bioavenir sur la recherche publique*, Paris, CNRS, Délégation aux Études et aux Audits.
22 M. DELSENY, 2002, « Bioavenir et Génoplante : le difficile apprentissage du partenariat public-privé », *In* : *Actes du colloque « L'amélioration des plantes. Continuités et ruptures.* » Montpellier, INRA. Michel Delseny, directeur du laboratoire Génome et Développement des Plantes a participé à l'audit du programme Bioavenir.
23 *Ibidem.*
24 *Ibidem.*

freinant de manière indirecte le développement de centres plus « artisanaux » consacrés aux applications biomédicales en thérapie génique, en particulier au sein des CHU[25]. Les crispations sont exacerbées par le fait qu'à partir de 1994, Rhône-Poulenc commence à externaliser aux États-Unis (à travers sa division Gencell) ses activités liées aux applications technologiques de thérapie génique.

Dans le contexte de la fin des années 1990, on assiste à une remise en cause de la traditionnelle et typique relation colbertiste entre les pouvoirs publics et de grandes entreprises érigées en « champions industriels ». Le choix opéré en 1991 par les ministères de privilégier Rhône-Poulenc comme unique partenaire et bénéficiaire industriel du programme – au détriment par exemple du soutien à la création d'un tissu industriel de PME innovantes issues de la recherche autour des biotechnologies – est vivement critiqué, et ce modèle de fonctionnement apparaît, malgré ses succès, comme un repoussoir.

Cette volonté de rupture par rapport au modèle Bioavenir illustre bien certaines des transformations plus générales (qui ne se limitent pas au cas français) que connaissent depuis une dizaine d'années la plupart des pays d'Europe en matière de politique de la recherche et de l'innovation, tels que mis en évidence par Philippe Mustar et Philippe Larédo[26].

Le changement de cible de l'intervention publique, qui s'oriente désormais vers les PME au lieu de se concentrer sur un petit nombre de grandes entreprises, se justifie en effet par la conviction nouvelle que le potentiel innovateur et de création d'emplois (la « source de richesses et d'emplois ») s'est déplacé des grandes entreprises vers les PME. Les grandes entreprises, de moins en moins créatrices d'emplois et d'innovations radicales dans le domaine des hautes technologies, apparaissent en outre comme de plus en plus « globalisées » : leurs stratégies de développement ne sont plus forcément alignées sur les objectifs nationaux de développement industriel, ce qui peut se manifester par une externalisation à l'étranger d'une partie de leurs activités technologiques, comme dans le cas du groupe Rhône-Poulenc.

Une deuxième transformation concerne les modalités mêmes de l'intervention des pouvoirs publics dans la politique de recherche et d'innovation : les mécanismes deviennent de plus en plus incitatifs, ne passant plus principalement par des interventions

25 Voir également les problèmes d'appropriation des biens issus de la collaboration entre Généthon et Rhône-Poulenc évoquées au chapitre 4.
26 MUSTAR et LARÉDO, 2002, *art. cit.*

directes et ciblées, mais se manifestant plutôt comme la construction d'un cadre visant à favoriser la compétitivité des firmes, et à encourager les stratégies de coopération et les logiques de réseaux. Ceci se manifeste à travers la généralisation des procédures basées sur des appels à proposition nécessitant la manifestation de l'intérêt et de l'initiative des industriels et des chercheurs.

2 – De l'expérience au modèle ?

Abordant l'étude des caractéristiques institutionnelles qui définissent de manière générale les régimes contemporains de production scientifique, Barend van der Meulen et Arie Rip analysent les systèmes de recherche modernes comme des configurations au sein desquelles on peut distinguer trois niveaux[27] : à la base se trouve le niveau opérationnel, où s'effectuent les recherches (au sein d'unités de recherche, par exemple) ; le niveau supérieur est celui des organismes gouvernementaux et des centres décisionnels ; entre les deux on trouve un niveau intermédiaire, véritable écosystème peuplé d'un ensemble, variable selon les pays, de « corps intermédiaires », chargés d'assurer les traductions entre niveau opérationnel et niveau décisionnel : *research councils*, agences de moyens, diverses organisations responsables du conseil, de l'orientation et de la programmation de la recherche, etc.[28]

En accord avec la plupart des analystes des politiques de recherche et d'innovation[29], van der Meulen et Rip observent un double mouvement dans les dynamiques liant recherche académique et objectifs socioéconomiques. Le premier mouvement est une modification de l'économie des relations entre acteurs publics, à travers la multiplication et l'autonomisation des relations horizontales qu'entretiennent chercheurs, industriels et groupes sociaux divers. Le deuxième mouvement est celui du relatif retrait des pouvoirs publics en tant qu'origine et exécutant des politiques de recherche. Il convient de le croiser avec le rôle croissant des autorités publiques que sont les régions et l'Europe – mais aussi des « quasi-autorités publiques » comme l'AFM[30] – dans la définition et l'implémentation des politiques publiques, mouvement qui empêche désormais que l'on assimile simplement pouvoirs publics et politiques publiques[31].

Ces dynamiques très générales ont au moins deux conséquences importantes. La première est qu'après une période où les corps intermédiaires étaient uniquement chargés de réguler l'excellence de la production scientifique, le niveau intermédiaire devient à partir des années 1980 le lieu central où se manifestent les tensions liées à l'orientation de

27 B. van der MEULEN, A. RIP, 1998, "Mediation in the Dutch science system", *Research Policy*, 27 (8), p. 757-769.
28 Larédo et Mustar ont montré que le CNRS pouvait être considéré comme un tel corps intermédiaire, se chargeant de « façonner » les structures opérationnelles que sont les unités de recherche (LARÉDO et MUSTAR, 2004, *art. cit.*)
29 Cf. MUSTAR et LARÉDO, 2002, *art. cit.,* pour un exemple parmi bien d'autres.
30 Les quasi-autorités publiques sont des acteurs collectifs qui agissent comme des autorités publiques sur des domaines d'activité bien précis (par exemple l'AFM en génomique et thérapie génique).
31 LARÉDO et MUSTAR, 2004, *art.cit.*

la recherche scientifique vers les priorités politiques nationales. Cependant, alors même que l'on assiste à une volonté d'intervention croissante des pouvoirs publics dans l'orientation active de la science vers des visées socio-économiques, l'État se trouve dans une configuration où il dispose de moins en moins de canaux et de marges de manœuvre afin d'imposer ce nouvel objectif aux corps intermédiaires, et en dernier lieu, aux chercheurs. La deuxième conséquence est que les relations entre le monde universitaire, les organismes de recherche et le monde industriel, se manifestant auparavant à un niveau « individuel » (entre des chercheurs et des industries spécifiques) sont désormais devenus des objectifs généralisés et prioritaires de politique et de management, et situées de ce fait au niveau collectif : par exemple, l'injonction de pertinence fait de plus en plus partie intégrante de l'orientation des chercheurs et de leur système de rétribution. Dans ces conditions, le rôle des pouvoirs publics en tant que principal[32] de la politique de recherche est transformé : on peut considérer à la limite qu'il n'y a plus vraiment de principal dans le travail de liaison entre recherche scientifique et objectifs socioéconomiques, ce travail étant de toute manière entrepris, pour diverses raisons et de diverses manières, par les différents acteurs publics en présence. C'est alors davantage le rôle spécifique des pouvoirs publics en tant que créateur et fournisseur de « cadres » qui est mis en avant[33], ce qui est illustré dans le cas français par la loi sur l'innovation et la recherche de 1999, et la dimension majoritairement incitative et « encadrante » des actions des ministères de la Recherche et de l'Industrie, évoquées plus haut.

32 Je fais ici référence à la théorie du principal-agent, qui emprunte à l'économie des coûts transactions une approche contractuelle pour expliquer les relations entre institutions (ou entre membres d'une même institution). Ces relations sont décrites comme si les parties en présence avaient conclu un contrat spécifiant les droits et les devoirs de chacun. Sur l'économie des coûts de transaction voir O. WILLIAMSON, 1975, *Markets and Hierarchies: Analysis and Antitrust Implications: A Study in the Economics of Internal Organization*, New York, Free Press. Pour une présentation générale de la théorie du principal-agent, voir par exemple K. ARROW, 1991, "The Economics of Agency", *In :* J. PRATT, R. ZECKHAUSER (dir.), *Principals and Agents: The Structure of Business*, Boston, Harvard School Press, p. 33-54. La théorie du principal-agent a été employée pour conceptualiser les relations entre l'État et la science. Dans ce cas particulier, on considère que la relation à étudier est la délégation de l'autorité inhérente à la recherche publique, relation qui comporte des risques et des bénéfices inhérents pour les deux parties contractantes. Sur l'application de la théorie du principal-agent voir D. BRAUN, 1993, "Who Governs Intermediary Organizations ? Principal-Agent Relations in Research Policy-Making", *Journal of Public Policy*, 13 (2), p. 135-162 ; et D. GUSTON, 1996, "Principal-Agent Theory and the Structure of Science Policy", *Science and Public Policy*, 23 (4), p. 229-240.

33 « Les gouvernements ont encore une tâche à accomplir, non pas afin de réaliser des objectifs d'un programme en particulier, mais pour s'assurer que les nouveaux 'jeux' [associant recherche et industrie] sont productifs et pertinents. L'objectif du principal se déplace ainsi de la réalisation d'un objectif particulier à la mise en place d'interactions productives entre agents. » (Van der MEULEN et RIP, 1998, *art. cit.* Traduction de l'auteur.)

2.1 – Engagements

Avec les débuts de Genopole Evry, c'est une nouvelle séquence dans le travail d' « ingénierie hétérogène » qui commence. Il faut en effet, pour mener à bien un tel projet, réussir à manipuler localement les propriétés de l'espace génomique : étendre et stabiliser les portions déjà construites du réseau, en recrutant notamment de nouveaux représentants parmi les acteurs locaux, en suscitant et canalisant l'arrivée de nouvelles ressources, et en organisant la coordination entre tous ces éléments disparates. Cela signifie tout aussi bien parvenir à mobiliser et s'assurer l'engagement des collectivités territoriales, que construire les infrastructures (nouveaux locaux, équipements) et les dispositifs organisationnels qui vont permettre d'attirer et de maintenir sur le site les alliés indispensables (laboratoires de recherche, entreprises de biotechnologies), tout en permettant aux « synergies » tant attendues d'émerger entre « recherche » et « innovation », sous la forme, notamment, de la création de nouvelles entreprises.

Si la toute première phase d'émergence de Genopole est marquée par une certaine hésitation de la part des collectivités territoriales à s'engager dans un tel projet[34], celui-ci va toutefois très rapidement bénéficier du soutien politique et financier d'une série de promoteurs locaux, qui voient dans Genopole un formidable instrument de développement local.

C'est ainsi que se retrouve repris et exprimé au niveau de la région Île-de-France, dans le cadre des négociations du 12e contrat de plan État/région, une instance du dispositif rhétorique évoqué plus haut, associant les idéogrammes <croissance> et <emploi> au spectre du <retard français> :

> *Le Génopôle doit devenir, dans le temps du prochain contrat de plan, la tête d'un réseau national mêlant laboratoires privés et publics, qui permette à la France de rattraper son retard par rapport aux États-Unis et au Royaume-Uni dans le domaine en forte croissance des biotechnologies.* (Jean-Pierre Duport, Préfet d'Île-de-France, discours de présentation au Conseil régional des orientations pour la région, 15 octobre 1998)

34 Anne Branciard montre dans son rapport que jusque vers mai 1998, ni la mairie d'Evry, ni le Conseil régional d'Île-de-France ne sont encore engagés en faveur de Genopole. Le Conseil général de l'Essonne, qui débourse 28 MF (4,27 M€) au titre de l'année 1998 – pour financer de manière ponctuelle la création d'un centre de conférences international (14 MF), la mise en place d'une pépinière d'entreprises (5 MF) et diverses infrastructures scientifiques – n'envisage pas encore sa participation comme une collaboration régulière sur le long terme. Cf. BRANCIARD, 2001, *op. cit.*

Le département de l'Essonne, dont le développement sur une trentaine d'années s'est fait grâce à une forte implication scientifique et technologique de l'État dans le tissu économique (implantation dans le département de l'École Polytechnique, de Supelec, de la Faculté d'Orsay, du CEA, d'Ariane Espace, création de la Ville Nouvelle d'Evry, puis de l'Université d'Evry-Val d'Essonne), mise sur Genopole afin de développer des synergies entre un pôle d'excellence septentrional bien établi (autour de Saclay-Massy-Orly) et un pôle sud (autour d'Evry-Ris-Orangis-Corbeil-Bretigny) qui connaît de nombreuses difficultés. La ville d'Evry compte sur les biotechnologies pour entreprendre sa mutation économique, anticipant comme retombées la création sur cinq ans de 3 000 à 5 000 emplois[35], ainsi qu'un renouvellement démographique (arrivée de nouveaux habitants) censé impulser un dynamisme neuf à la ville.

La rapidité et l'efficacité des alignements des acteurs territoriaux s'expliquent en partie par le fait que ces derniers situent leurs nouveaux engagements autour de Genopole Evry dans la continuité historique liée à la présence de l'AFM sur le territoire. Les acteurs de la ville et du Conseil général abordent généralement l'engagement dans Genopole en rappelant l'expérience d'accueil de l'AFM et du Généthon, ainsi que les différentes interventions logistiques et financières faites par le passé dans ce cadre : organisation des campagnes du Téléthon, achat d'un local destiné à accueillir la coordination Essonne Nord du Téléthon, etc.

D'autre part, ces engagements doivent être rapportés au rôle crucial joué par certains acteurs qui servent de relais ou de catalyseurs des mobilisations. Deux personnalités notamment sont fréquemment citées comme ayant eu une influence décisive. La première est le Préfet de l'Essonne, Pierre Mutz, dont Pierre Tambourin rappelle l'action déterminante : il a « mis la puissance de l'État au service de Genopole ». Le Préfet Mutz explique son engagement quasi personnel dans le projet en expliquant que :

> *Le rôle du Préfet est un peu celui d'un chef d'orchestre qui contribuerait à la mise en synergie des partenaires locaux. C'est donc à lui de coordonner un projet de cette ampleur. […] À mon arrivée en octobre 1996, lorsque Bernard Barataud m'a fait visiter l'AFM et Généthon, j'ai acquis la conviction que je pouvais, et devais, soutenir l'association et sa cause, en l'assistant dans ses projets. En ce qui concerne Genopole, mon rôle a été essentiellement de faire prendre conscience des enjeux à tous les services de l'État dans le département et de faciliter les démarches administratives pour l'implantation*

35 Un exemple, parmi d'autres, de la circulation du dispositif rhétorique au niveau de la ville d'Evry : *« La génétique représente un choix d'avenir. Les biotechnologies dans des domaines comme l'informatique, la pharmacie et l'agroalimentaire constituent un formidable potentiel de richesses et d'emplois dans un secteur en croissance rapide. »* (Jacques Guyard, député-maire d'Evry, *Propos*, Journal municipal d'information de la mairie d'Evry, décembre 1998).

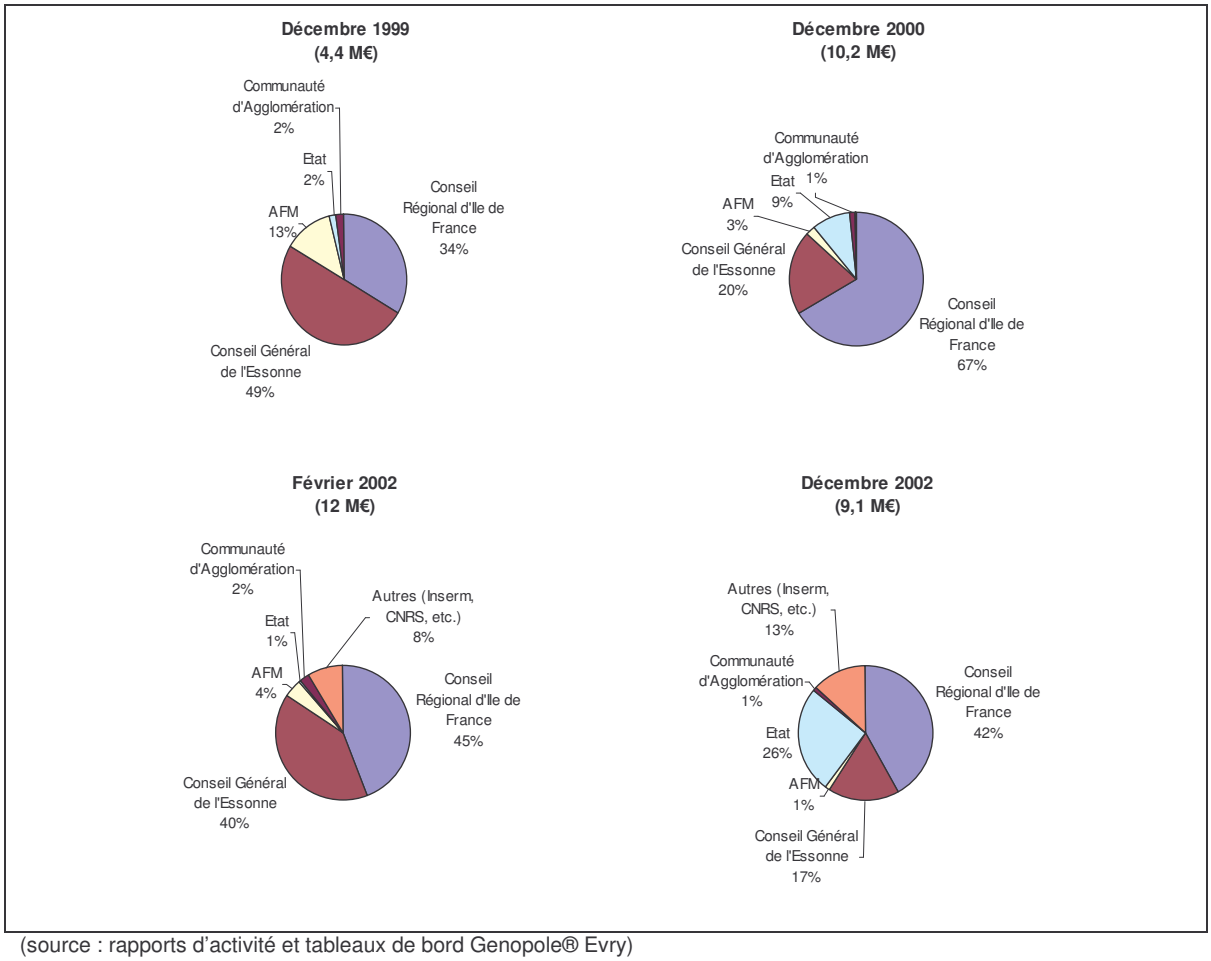
> *d'entreprises et de laboratoires ainsi que pour l'extension de l'université.* (Pierre Mutz, entretien dans *VLM*, *Journal de l'AFM*, novembre-décembre 1998)

La deuxième personnalité clé est celle de Thierry Mandon, premier vice-président du Conseil général de l'Essonne (chargé des finances et de l'action économique de mai 1998 à mars 2001, puis chargé du développement économique, des Grands Projets et de l'emploi[36]), qui est enrôlé comme président de Genopole Evry après la victoire de la gauche aux élections du Conseil général (printemps 1998).

Les figures qui suivent (5.3, 5.4, 5.5) offrent un aperçu de l'engagement financier des différents acteurs dans Genopole. C'est là une première manière de rendre compte de la co-construction de l'espace génomique entreprise localement à Evry par les pouvoirs publics, les collectivités territoriales, et un quasi-acteur public (l'AFM). En particulier, l'ampleur de l'implication des collectivités territoriales apparaît nettement : ainsi, les financements apportés par le Conseil général représentent selon les années une part du budget de Genopole comprise entre 20% et 50%, alors que ceux apportés par le Conseil régional représentent une part comprise entre 34% et 67%. La figure 5.5 montre l'importance occupée par Genopole dans la stratégie de développement scientifique et technologique du Conseil régional d'Île-de-France, à travers le financement de « grands projets structurants ». Si la part dédiée à Genopole dans le budget des grands projets décroît en pourcentage à partir de 2002 (de 75% en 1999 elle passe à 5%), cela n'est pas dû à une baisse des montants engagés (qui restent au contraire stables autour de 4,5 M€ sur toute la période), mais à une spectaculaire augmentation du budget total accordé aux grands projets (qui est multiplié par 12)[37]. Il convient également de noter que si la part des financements provenant de l'État dans le budget de Genopole semble faible, cela renvoie au fait qu'entre 1998 et mars 2002, l'État n'est que membre associé de Genopole. Il continue cependant d'avoir une forte politique d'investissements sur le campus d'Evry, en finançant les centres nationaux (CNS et CNG) ainsi que les réseaux technologiques Génoplante et Infobiogen (délocalisé de Villejuif à Evry en juin 2000) (figure 5.4).

36 Diplômé de l'IEP de Paris, Thierry Mandon est élu député de l'Essonne de 1988 à 1993. Il travaille comme consultant dans un groupe de conseil en stratégie et en ressources humaines de 1993 à 1995. Conseiller général du canton de Ris-Orangis en 1994, il est élu maire de Ris-Orangis en juin 1995.

37 Cette augmentation spectaculaire est due à la construction du synchrotron SOLEIL, dont le financement dans le cadre des grands projets structurants (GPS) représente à lui seul 88% du budget GPS de 2002, et 60% du budget de 2003.



(source : rapports d'activité et tableaux de bord Genopole® Evry)

FIG. 5.3. – ÉVOLUTION DU BUDGET DE GENOPOLE EVRY (DECEMBRE 1999-DECEMBRE 2002)

Notes : À partir de mars 2002, Genopole change de statut (d'association, il devient GIP), ce qui se reflète notamment dans la part accrue de l'État dans son budget (voir *infra*).

	1999	2000
État, dont :	**32,10 M€**	**62,16 M€**
Apport à l'association Genopole	0,08 M€	0,91 M€
Budget du CNS	14,44 M€	16,01 M€
Budget du CNG	7,58 M€	8,99 M€
Génoplante + Infobiogen	10 M€	1,03 M€
Laboratoires publics sur le site (hors CNS et CNG)		35,22 M€
Conseil régional d'Île-de-France	**7,70 M€**	**9,08 M€**
Conseil général de l'Essonne	**2,80 M€**	**2,67 M€**
Communauté d'agglomération	**0,46 M€**	**0,15 M€**
AFM, dont :	**0,69 M€**	**12,44 M€**
Apport à l'association Genopole		0,26 M€
CNS		0,29 M€
Généthon		11,89 M€
Total général	**43,75 M€**	**86,50 M€**

(source : rapports d'activité Genopole® Evry)

FIG. 5.4 – ENSEMBLE DES INVESTISSEMENTS SUR LE CAMPUS DE GENOPOLE EVRY (1999 ET 2000)

Note : Il faut également ajouter à ces chiffres la participation de la Chambre de commerce et de l'industrie de l'Essonne, qui apporte 3,15 M€ en 1998 pour financer la création de la pépinière d'entreprises.

	1999	2000	2001	2002	2003
Subventions destinées à Genopole Evry	4,45 M€ [73%]	6,26 M€ [54%]	4,3 M€ [51%]	4,58 M€ [5%]	4, 65 M€ [5%]
Total	6,12 M€	11,50 M€	8,42 M€	100,62 M€	95 M€

(source : Conseil régional d'Île-de-France)

FIG. 5.5 – LES SUBVENTIONS DEDIEES A GENOPOLE EVRY DANS LE CADRE DES GRANDS PROJETS STRUCTURANTS DU CONSEIL REGIONAL D'ÎLE-DE-FRANCE (1999-2003)

Note : Les subventions présentées ici sont principalement destinées à financer divers travaux d'aménagement de locaux en direction de la recherche publique et des entreprises. Les pourcentages entre crochets expriment la part des subventions destinées à Genopole Evry dans le total annuel.

2.2 – « Tout est à inventer »

Le caractère « pionnier » de Genopole Evry en tant qu'instance chargée d'articuler localement et matériellement <recherche> et <innovation> autour de la génomique et des biotechnologies se manifeste par la nécessité pour ses acteurs de construire et de mettre à l'épreuve les dispositifs organisationnels adéquats, qui se focalisent autour de quelques objectifs centraux : recruter des étudiants en proposant des formations dans les disciplines appropriées ; attirer les laboratoires publics de recherche et les entreprises sur le site ;

encadrer et équiper les projets de création d'entreprises ; « créer des liens » entre « le monde industriel » et « le monde académique ».

C'est surtout dans le cadre du développement d'un parc industriel autour de Genopole que le caractère expérimental des procédures et des structures à mettre en place apparaît le plus clairement. Les acteurs ont l'impression qu'en la matière « tout est à inventer » :

> *Notre finalité c'est créer une société, qui tienne la route, qui soit pérenne, qui arrive sur le marché un jour, qui crée des emplois… Donc quels sont les critères en amont pour évaluer tout ça ? Moi j'ai l'impression que tout est à inventer… Il y a certainement des outils qui ont été développés ici par Genopole, qui permettent d'éviter les erreurs : c'est par exemple une évaluation par le comité d'experts, qui se positionne à un niveau international et qui l'évalue dans un contexte international…* (Chargé de mission Genopole Entreprises, entretien #15)[38]

> *Par exemple : quand on fait de la propriété intellectuelle, on a besoin d'informations sur les brevets, on a besoin d'informations sur le marché… Comment on paye tout ça ? Donc il a fallu aussi intégrer un certain nombre d'outils, d'aide à l'accompagnement… Tout ça, ça s'est constitué au fur et à mesure… Je ne les maîtrise pas tous, je sais au moins maintenant qu'il en existe un certain nombre, et je sais les positionner, à quel moment, j'arrive à cadrer tout ça… C'est clair que ça a besoin d'être reconsolidé en permanence… Après, il y a eu une autre dimension, qui est que ces projets, on les suit quand même un certain temps : un an, deux ans, ils se consolident, il y a des partenariats qui se créent, il faut penser aussi aux levées de fonds… une levée de fonds, ça se décline de différentes façons : on fait appel à du* seed money*, on fait appel à des* business angels*, on fait appel à du capital risque… Ces différents acteurs, il faut les faire entrer avec notre fonds d'amorçage, donc il faut caler en permanence les conventions d'incubation et les pactes par rapport à tout ça, donc il faut que le* back-office *suive… C'est à construire en permanence… Il faut tout faire à la fois. Il faut gérer les porteurs de projet, il faut aussi que ce soit en adéquation avec des outils existants, ou à créer. Et dans les outils à créer, et bien, on n'a pas de référents forcément sur un pacte où on fait entrer des* business angels *au Genopole 1er Jour. Il faut s'y coller, appeler l'avocat, discuter… faire appel à ses collègues, parce qu'il est quand même assez ardu de comprendre toute la mécanique.* (Chargé de mission Genopole Entreprises, entretien #16)

Un dispositif d'incubation est ainsi mis en place, destiné à permettre aux chercheurs désirant valoriser les résultats de leurs recherches de se lancer dans le processus de création d'entreprises. Il est imaginé comme devant accompagner les chercheurs créateurs d'entreprises sur une période, variant de 6 à 18 mois selon le degré de maturation des projets, qui va « du premier jour » où ceux-ci décident de créer leur entreprise « au premier tour » de financement de la nouvelle société par des investisseurs. La construction de ce dispositif se cristallise autour de la fixation de quelques règles fixes, où se lit l'influence des expériences américaines en matière de création de start-up : il faut par exemple que le

38 Je présente plus loin les chargés de mission de Genopole et le rôle qu'ils jouent au sein du dispositif.

projet soit porté par un scientifique – auquel on adjoint éventuellement les compétences d'un manager – et qu'il aboutisse à un *business plan* très précis. Les questions de propriété intellectuelle doivent être négociées au préalable avec les organismes de tutelle, et il faut qu'une instance extérieure sélectionne et valide les projets. Le dispositif d'incubation, tel que mis en place à Genopole, s'appuie sur trois éléments principaux : un fonds dit de « pré-amorçage » (baptisé « Genopole 1er Jour », ou G1J), l'expertise d'un comité d'experts, et l'incubateur d'entreprises adossé à la pépinière. La continuité entre tous ces éléments est assurée par les chargés de mission de la cellule Genopole Entreprises, interlocuteurs permanents des porteurs de projet, et qui forment une équipe assurant au quotidien la tâche de sélection, de validation et d'accompagnement des projets[39].

Le fonds de pré-amorçage G1J est destiné à combler la lacune financière qui existe entre le moment où le porteur de projet décide de créer sa société et celui où le capital-risque entre en jeu. Opérationnel en octobre 1999, G1J est souscrit à hauteur de 3,76 MF (0,6 M€) par 7 investisseurs privés[40]. Cette somme est portée à 1 M€ en mars 2000, et en juillet 2000, 8 nouveaux investisseurs privés prennent part à G1J[41], le montant du capital du fonds étant alors porté à 7,87 MF (1,2 M€). L'investissement moyen de G1J par projet agréé est de 30 500€ (auquel s'ajoute un apport personnel du créateur d'environ 15 000€). Lorsqu'un projet aboutit à la création d'une entreprise, G1J prend part au capital de la société au moment de sa création, puis revend les parts après le premier tour de financement. Les décisions d'investissement de G1J sont fondées sur l'avis d'un comité d'experts, et l'engagement contractuel entre G1J et le créateur se matérialise par la signature d'un « pacte d'actionnaires » liant les deux parties.

Le comité d'experts est imaginé comme un représentant extérieur et impartial de Genopole, dont le rôle est d'émettre un « avis scientifique » ainsi qu'un « avis de faisabilité technico-économique » sur les projets qui lui sont soumis, lorsque l'équipe de Genopole Entreprises estime que ceux-ci sont arrivés à un stade de maturité satisfaisant. Ce

39 Au moment de l'enquête, l'équipe Genopole Entreprises était composée de 6 chargés de mission. La figure 5.13 (en fin de chapitre) retrace leurs caractéristiques socioprofessionnelles. Je présente également à la fin de ce chapitre quelques notes de terrain sur le travail des chargés de mission, qui ne pouvaient être intégrées dans le corps de ce texte.

40 L'AFM, Dassault Développement, la Caisse des Dépôts et des Consignations (à hauteur de 20% chacun), Biogemma, Devsan Inc., IBM et le Crédit Lyonnais.

41 CRCA Mutuel de Paris et d'Île-de-France, BICS Banque Populaire, Assur Investissement (AXA), Proxidev (EDF), Servier, Accor, Bio Capital, et la Chambre de commerce et de l'industrie de l'Essonne.

comité est constitué de membres dits « scientifiques » et de membres « industriels »[42]. Contrairement aux chargés de mission, qui ont une connaissance fine des dossiers dont ils ont la charge et qu'ils soumettent pour avis, l'expertise des membres du comité tient moins à leur maîtrise des tenants et aboutissants du projet lui-même qu'à leur expérience personnelle et à leur position socioprofessionnelle, qui doivent leur permettre d'une part d'évaluer les caractéristiques scientifiques du projet (et indissociablement, de son porteur) et d'avoir une vue globale des « potentialités » économiques du projet, de le positionner sur le marché mondial :

> *[Les membres du Comité d'experts] ont une expertise sur le projet et la science, etc. Mais ils projettent forcément cela dans un contexte international, parce qu'ils ont la dimension internationale, ils voient… Ça veut dire quoi ? ça veut dire : développer encore un projet qui fait de l'anticorps monoclonal, on en a vu qui font la même chose en Europe et aux États-Unis, il y a déjà quinze boîtes, donc ça en un clin d'œil on sait qu'il y a des grands axes qui se développent en termes de thérapeutique, en termes de médicaments, en termes de plateformes, et que ce n'est pas la peine aujourd'hui d'incuber peut-être trois, quatre projets qui vont proposer des anticorps monoclonaux pour traiter la leucémie. […] Les porteurs, ils les connaissent. Parce que 80% sont des chercheurs académiques, qui ont des références, c'est pas des jeunes… Saurin, Escary ou Manuel Vega[43], même s'ils sont relativement jeunes, ils avaient quand même 15 ans d'expérience dans leur domaine d'activité, au Centre National de Génotypage, ou à l'AFM, donc ce n'est pas un jeune postdoc qui débarque… Donc, ils les connaissent. Même s'ils ne le connaissent pas directement, ils savent, quand le mec arrive, il dit : « Bon, voilà je suis directeur de développement sur le Centre National de Génotypage »… Quand t'arrives avec 50 publications, que t'as 40 ans… Il y a une vraie évaluation de la compétence, et du réseau recherche qu'il y a derrière un créateur.* (Chargé de mission Genopole Entreprises, entretien #16)

En décembre 2002, le comité d'experts avait examiné 56 dossiers, et en avait validé 35, dont 19 furent pris en charge par le fonds G1J.

La pépinière, exclusivement dédiée aux entreprises de biotechnologies, fait partie des « produits d'appel » de Genopole Evry. Elle fournit locaux, prestations communes, et

42 Cette distinction, en usage au moment de l'enquête de terrain (2000-2002), a été abandonnée par la suite. Si l'on regarde la liste des membres du comité d'experts (figures 5.12a et 5.12b), on constate qu'il n'est pas aisé de dire ce qui fonde cette séparation entre membres « industriels » et « scientifiques » : en effet, 2 des membres « scientifiques » ont des liens forts avec le monde de l'entreprise, et la plupart des membres « industriels » exercent ou ont exercé des fonctions de recherche et d'enseignement. Ce qui apparaît clairement par contre, c'est la notoriété des membres du comité : ce sont des « pointures », qui font l'objet d'une reconnaissance internationale dans le milieu des biotechnologies et dans le monde des affaires.

43 William Saurin, docteur en génétique quantitative et appliquée, ex-directeur informatique du Genoscope, a fondé en avril 2000 Genomining SA, spin-off du Genoscope, spécialisée en bio-informatique. Jean-Louis Escary est le fondateur de Genodyssee SA (créée en octobre 1999), spécialisée en technologies de détection et de génotypage à haut débit de mutations fonctionnelles. Manuel Vega, ex-directeur du département Développement et Production au Généthon, a créé en janvier 2000 Nautilus Biotech, une plateforme haut débit pour l'évolution dirigée des gènes, protéines, virus et cellules pour la thérapie génique et la génomique fonctionnelle. Ces trois entreprises font partie du peloton de tête des entreprises incubées sur le site d'Evry.

équipements collectifs (animaleries, autoclaves, ultracentrifugeuses, étuves, chambres froides, salles de réunion…), et permet ainsi aux créateurs d'entreprises d'avoir une forme d'indépendance par rapport à leur laboratoire d'origine, et de rompre la proximité d'hébergement avec ce dernier. Elle offre également un soutien en matière de questions administratives, juridiques et économiques. À la sortie de la pépinière (la phase d'incubation dure en moyenne deux ans), les entreprises peuvent s'installer à Genavenir, dans les hôtels d'entreprises de la génopole.

Le dispositif evryen de validation des projets, d'accompagnement des porteurs jusqu'à la création de leur société, et de suivi post-création, adossé au pôle de recherche, à l'incubateur spécialisé, et au fonds G1J dessine un modèle spécifique d'articulation recherche/innovation. Il correspond à ce que Vincent Mangematin appelle le « *business model* émergent » des PME de biotechnologies[44]. Ce modèle peut être décrit par l'enchaînement suivant :

À la base, il faut une découverte scientifique originale qui peut être valorisée (c'est la fameuse « idée », qui sert de slogan à l'incubateur de Genopole Evry : « De l'idée au produit »). Cette idée innovante sert de point de départ à la création d'une entreprise, avec une protection de l'innovation par dépôt de brevet, ou négociation avec les organismes de tutelle pour obtenir une licence exclusive. L'entreprise doit être « portée » par des scientifiques de haut niveau, qui la dotent grâce à leur réputation d'un capital de confiance et d'un gage de sérieux, qui permettront à l'entreprise de se développer plus rapidement, grâce au capital risque (dans le cas d'Evry, des gages de confiance sont également apportés par l'intermédiaire de l'agrément du comité d'experts). Les développements scientifiques et techniques de l'entreprise sont financés par des apports en capital (fonds de pré-amorçage, d'amorçage, puis capital risque). Ensuite, il s'agit de développer des partenariats avec les meilleures équipes de recherche du domaine (présentes sur le site) et de signer des contrats avec l'industrie pharmaceutique. Finalement, si tout se passe bien, l'entreprise fait son entrée en bourse.

44 V. MANGEMATIN, 2001, « PME de biotechnologie : plusieurs business models en concurrence », *In :* P. MUSTAR, H. PENAN, *Encyclopédie de l'innovation*, Paris, Economica.

2.3 – De Genopole Evry aux génopoles

Dès 1999, soit à peine un an après la création de Genopole Evry, l'État décide d'étendre le concept de « génopole » à l'ensemble du territoire français, en créant un Réseau national de génopoles (RNG). La mise en place de ce réseau s'intègre dans le cadre du programme ministériel « Génomique », lancé en février 1999, et qui vise à doter la France de plateaux technologiques permettant de développer de grands programmes nationaux en génomique. Il s'agit de faire émerger dans les régions des structures analogues à celle d'Evry, en regroupant sur un même site laboratoires publics de recherche, entreprises de biotechnologies et enseignement de haut niveau dans le domaine de la génomique et des sciences connexes. L'objectif mis en avant est de favoriser la diffusion rapide des nouvelles approches de biologie à grande échelle, d'accroître les ressources en instrumentation, ainsi que les capacités de R&D et de production en génomique. Il est également question d'inscrire les interactions locales au sein des communautés scientifiques et industrielles dans un contexte transrégional, dans le but d'améliorer la qualité de la recherche en génomique française et de stimuler les activités biotechnologiques, mesurées à travers les emplois et les entreprises créés.

Une procédure d'appels d'offres est ainsi mise en place afin de sélectionner les sites qui bénéficieront du « label génopole ». Les critères de sélection officiels prévoient que pour être intégré au réseau, tout site candidat devra disposer : d'un projet scientifique de biologie à grande échelle (séquençage, génotypage, analyse structurale et fonctionnelle des gènes et de leurs produits…) ; d'un campus d'excellence de formation et de recherche dans le domaine du génome (analyse structurale et fonctionnelle des gènes, biologie intégrative, bioinformatique…) ; d'une masse critique de laboratoires de recherche (universitaires, EPST, EPIC) dans plusieurs domaines de la génomique structurale et fonctionnelle, et dans les sciences connexes (sciences pour l'ingénieur, chimie, bioinformatique, etc.) ; d'un pôle de bioinformatique de haut niveau ; et d'un projet structuré de création d'entreprises de biotechnologie (structure d'incubateurs, moyens humains et financiers importants).

À la suite de cet appel d'offres, il est décidé en septembre 1999 de labelliser cinq sites dans une première phase (Lille, Strasbourg, Montpellier, Toulouse, et l'Institut Pasteur), puis cinq autres sites dans une deuxième phase (Aix-Marseille, Lyon, Grenoble, Bordeaux, et Paris-Montagne-Sainte-Geneviève[45].) Au final, sept génopoles sont labellisés

45 Réunissant l'Institut Curie, l'École Normale Supérieure, l'Institut de Biologie Physico-Chimique, l'École Supérieure de Physique et de Chimie Industrielle, et l'École Nationale Supérieure de Physique de Paris.

par le ministère de la Recherche (figure 5.6) : Evry/Île-de-France (regroupant Evry, l'Institut Pasteur, la Montagne Sainte-Geneviève, Necker/Cochin/ParisV, Bichat/Paris VII, Gif/Paris Sud Orsay), Nord-Pas de Calais, Midi-Pyrénées, Marseille, Montpellier-Languedoc-Roussillon, Rhône-Alpes, et Alsace, auxquels s'ajoute un site en test sur la période 2002-2004 (Génopole Ouest Rennes-Nantes). Genopole Evry est baptisé « tête de réseau » du RNG, la coordination et l'animation du réseau étant pilotée à partir la génopole « historique ».

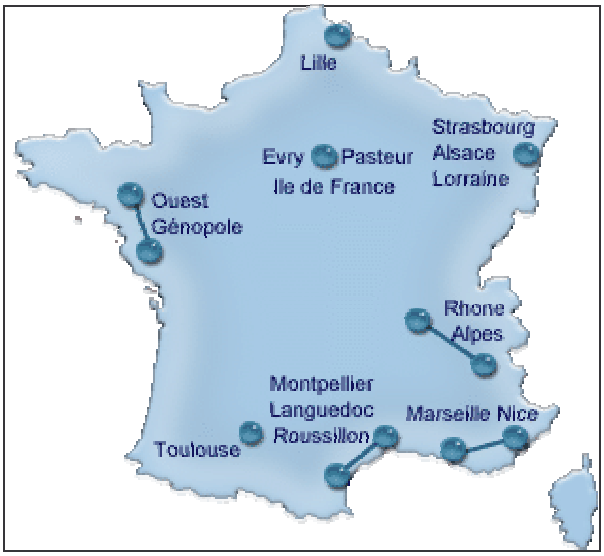


FIG. 5.6 – LE RESEAU NATIONAL DES GENOPOLES

Une ligne budgétaire du FNS, d'un montant de près de 75 M€, est consacrée à la participation ministérielle au financement des génopoles sur trois ans (1999-2002). L'État finance en fait uniquement la création des « plateaux techniques » (ou « plates-formes ») au sein des sites labellisés, en retenant cinq thématiques centrales : la bioinformatique, la transcriptomique, la protéomique, la génomique structurale et l'exploration fonctionnelle des gènes. Ces plateaux techniques sont destinés à permettre aux différents membres des génopoles d'avoir accès à des équipements mutualisés, qui seraient autrement hors de portée d'un laboratoire isolé à cause de leur coût prohibitif. Il appartient ensuite aux directeurs des différentes génopoles de compléter cet apport financier de l'État par un recours à des financements complémentaires : fonds régionaux, européens, etc.

> *En fait, les génopoles en région, ce sont des instituts de génomique sans murs, des laboratoires que l'on pousse à se regrouper, à construire des plateaux techniques en commun, avec comme carotte un financement du ministère de la Recherche et des collectivités territoriales. À Marseille, notre génopole consiste en une structure commune, mais distincte des laboratoires, avec son propre personnel, son propre financement, et qui*

> *est censée aider les laboratoires à utiliser les techniques génomiques, par exemple les puces à ADN, en installant un ensemble de machines, un plateau technique qui peut fabriquer des puces, accueillir les équipes et ainsi de suite. La technique des puces à ADN, c'est une affaire d'une dizaine de millions de francs, et de quelques personnes, ce qui n'est donc pas à la portée d'une équipe de recherche isolée, d'où l'intérêt d'une génopole en région.* (Bertrand Jordan, entretien #11)

À sa création, le RNG a été salué comme une « absurdité » par les acteurs d'Evry, qui y ont vu principalement le résultat des pressions exercées par des « mandarins » régionaux désireux d'avoir leur « part du gâteau » génomique :

> *Claude Allègre a été obligé de créer d'autres génopoles en région. Ça, ce sont les pesanteurs socio-culturelles de notre vieux pays. S'il ne l'avait pas fait, on aurait probablement eu le reste de la France contre nous, dont certains poids lourds, des mandarins qui peuvent devenir extrêmement méchants. « Qu'est-ce que c'est que ce truc, où va cet argent que l'on confie à Tambourin, un chercheur qui n'a pas fait de paillasse depuis cinq ans ? » Cela dit, la multiplication des génopoles est évidemment une absurdité.* (Pierre Tambourin, entretien #10)

Ce qui est en fait dénoncé ici, c'est le « saupoudrage » des financements induit par le processus. Loin de voir dans cette initiative la création d'un véritable réseau, les acteurs d'Evry l'interprètent comme un éclatement et une dispersion des dispositifs, avec la multiplication redondante de structures concurrentes, dénuées de toute volonté et/ou capacité de coordination et d'intégration. Au final, cette fragmentation est vue comme un obstacle à la définition d'une politique nationale efficace en matière de génomique, telle qu'elle avait commencé à se concentrer sur Evry :

> *Chez nous, la recherche publique est pénalisée par la pratique du saupoudrage. Le principe d'égalitarisme fait que tout le monde doit avoir sa part de la manne publique dont les dispensateurs ne savent ou ne peuvent faire des choix. C'est particulièrement frappant dans le cas des génopoles. Claude Allègre est venu annoncer à Evry le milliard de francs qu'il prévoyait pour la génomique, le jour même du Téléthon 99. Le soir même,* France Soir *titrait : « Jospin promet un milliard au Téléthon »… Pour démotiver des donateurs, on ne pouvait pas trouver mieux ! Or c'était faux. Il s'agissait de financer le développement du programme de génomique fonctionnelle. Mais dès cette annonce faite, on a vu arriver monsieur Chambon et la première génopole à voir le jour a été la Clinique de la souris à Strasbourg. Tout ce qui sera annotation sera à Montpellier. Les modèles animaux, c'est Strasbourg, les tissus, Marseille… Aujourd'hui, tout ce qui est séquençage-génotypage se fait ici [à Evry]. À quoi bon installer dix génopoles en France quand on voit ce qui a été réalisé ici ? Franchement, est-ce que l'on ne pourrait pas faire plus simple ? C'est vrai que la concurrence est utile, mais elle ne consiste pas à savoir si Evry va faire mieux que Marseille, mais de faire en sorte que la France se mette au niveau de l'Angleterre. Aujourd'hui, je dis attention, on a une chance historique ici, sur ce site extraordinaire de pouvoir concentrer les efforts, de pouvoir annoter le génome etc. Bien sûr en collaboration avec d'autres, mais tout de même, évitons de trop nous disperser. Entre dix génopoles et un seul, il y a peut-être un juste milieu.* (Eric Molinié, entretien #17)

La place des « logiques mandarinales » dans l'émergence et la structuration du Réseau national des génopoles est une question qui mérite des investigations empiriques plus poussées, que nous n'avons pas pu entreprendre dans le cadre de cette thèse. Nous avons en fait orienté notre réflexion vers l'examen des conséquences pratiques (et peut-être inattendues) de cette impulsion donnée par les pouvoirs publics à travers la création du RNG et la « dispersion » des financements.

Que signifie le RNG au regard de la volonté affichée des pouvoirs publics de faire de Genopole Evry un « modèle » pour le développement de la génomique sur l'ensemble du territoire français ? Nous devons commencer par remarquer que la « génopolisation » des sites régionaux à travers la labellisation et le financement des « plateaux techniques » par le ministère est en fait une opération qui vient se greffer sur des situations locales très diverses, dont l'hétérogénéité se donne à voir à plusieurs niveaux, comme le montre une évaluation récente des génopoles, réalisée par Ernst & Young en 2003[46] :

Au niveau des structures juridiques, tout d'abord, ce qui caractérise les génopoles, dépourvues de personnalité juridique propre[47], ce sont les organismes qui gèrent les fonds alloués par l'État et les collectivités locales, et qui varient d'une génopole à l'autre, allant des universités et des organismes publics de recherche aux fondations reconnues d'utilité publique (cas de la génopole Rhône-Alpes avec la fondation Rhône-Alpes Futur), en passant par des Groupements d'Intérêt Économique (génopole Alsace) ou encore l'Institut Pasteur (Pasteur Genopole, Lille Genopole).

Le degré d'implication des acteurs publics locaux dans les génopoles est également fort disparate : alors que les collectivités territoriales participent activement au financement de certaines génopoles (à 32% pour Marseille), elles sont pratiquement absentes dans d'autres génopoles (Languedoc-Roussillon ou Rhône-Alpes).

Au niveau des infrastructures préexistantes et des spécialisations scientifiques, ensuite, on constate que certaines génopoles sont déjà au moment de leur labellisation des pôles de référence dans des domaines précis (par exemple Pasteur pour la génomique microbienne, Strasbourg pour sa clinique de la souris, Lyon pour l'imagerie du petit animal, Marseille pour la génomique fonctionnelle et les puces à ADN, Lille pour la génomique des pathologies) alors que d'autres régions sont à peine en émergence sur les thématiques prioritaires du Programme Génomique.

46 ERNST & YOUNG, 2003, *L'Évaluation des génopoles. Rapport d'audit*.
47 Sauf Genopole Evry, qui d'association acquiert le statut de GIP en mars 2002.

Le cahier des charges initial prévoyait que les génopoles entretiennent des liens forts avec les incubateurs locaux (souvent créés en même temps qu'elles dans le cadre de la loi sur la recherche et l'innovation de 1999) dans le but de favoriser la création d'entreprises à partir des résultats des recherches menées grâce aux plateaux techniques des génopoles. Or l'audit montre là encore des disparités importantes parmi les régions : bien souvent la dimension d'intégration avec les incubateurs locaux n'est pas prise en compte. En 2003, sur environ 31 entreprises que les génopoles ont contribué à faire émerger, 19 proviennent d'Evry, 4 de Lille et de Marseille, et 3 de Strasbourg…

Nous reviendrons plus en détail sur la signification de ces disparités dans les chapitres suivants, mais pour l'instant une conclusion s'impose : le mode de construction par les pouvoirs publics des génopoles régionaux ne correspond pas à une « exportation » du modèle de Genopole Evry. En effet, nous avons montré que ce qui faisait la spécificité d'Evry, c'était le dispositif original d'incubation qui s'y construit, dans le but de faire émerger des *start-up* de biotechnologies. Ce qui fonde l'exemplarité de Genopole Evry, ce sont avant tout ses succès industriels, incarnés par les *success stories* des entreprises de haute technologie qu'elle contribue à créer[48]. Or, la logique ministérielle conduit plutôt à favoriser l'émergence des génopoles comme des plateaux techniques mutualisés, en finançant l'achat d'équipements, et en mettant l'accent sur la mise en commun des outils et des installations génomiques à travers la constitution de « plateaux techniques » ou de « plateformes génomiques ». Dans ces conditions, Evry apparaît davantage comme un « exemple à suivre », un symbole fort de réussite, que comme un modèle fonctionnel que les pouvoirs publics vont pouvoir « répliquer » simplement sur l'ensemble du territoire français.

48 Ainsi, en 2003, la part représentée par les entreprises incubées par Genopole Evry dans l'ensemble des investissements biotech réalisés en France s'élevait à 62% pour le premier tour de levée de fonds (2 entreprises evryennes lèvent 6,5 M€ des 10,5 M€ investis) et 55% pour le second tour (3 entreprises evryennes lèvent 21 M€ des 38,1 M€ investis).

Notes et documents du Chapitre 5

Fig. 5.7 – Repères chronologiques

Année	
1998	Janvier : • Claude Allègre confie à Pierre Tambourin la mission de coordonner et d'animer le projet Genopole Evry • Installation d'Aventis Pharma Genetics Center à Genopole Juillet : Création de Genopole®, association loi 1901 à but non lucratif. Les membres fondateurs sont le Conseil général de l'Essonne, le Conseil régional d'Île-de-France, la ville d'Evry et l'AFM. Octobre : La société Neurotech est la première entreprise à s'installer dans la pépinière Genopole® Industries, première pépinière française entièrement consacrée aux biotechnologies (créée en partenariat avec la CCIE) Décembre : première réunion du Comité d'experts de Genopole
1999	Janvier : L'AFM lance Généthon III, le plus grand centre européen consacré à la recherche, la mise au point et la production de vecteurs pour la thérapie génique 23 février : Le ministère de la Recherche lance dans le cadre du programme Génomique : • le programme fédérateur Génoplante (génomique végétale), piloté à partir d'Evry • le Réseau national des génopoles (RNG), afin de favoriser l'émergence de sites « labellisés », sur le modèle de Genopole Evry Avril : Genopole organise son premier « Café du gène » Juin : GenOdyssee est la première entreprise créée et incubée par Genopole 12 juillet : loi n° 99-587 sur l'innovation et la recherche Octobre : Mise en place du fonds de pré-amorçage de Genopole, « Genopole® 1er jour » (G1J), souscrit par 15 investisseurs privés et publics, doté d'un capital de 1,92 M€ Décembre : Création des « Clubs Genopole® », destinés à favoriser les échanges et les collaborations entre chercheurs académiques et industriels
2000	Avril : La société GenOdyssee lève 8 M€ lors d'un premier tour de table Mai : Installation du laboratoire de neurogénétique moléculaire de l'INSERM (J. Melki) sur le site Juin : Installation à la Tour Evry 2 du pôle bioinformatique autour du Centre national de ressources en bioinformatique (Infobiogen), dirigé par Guy Vaisseix. Arrivée de nouvelles unités et laboratoires de recherche en bioinformatique et biomathématiques Juillet : • Genopole membre fondateur de l'incubateur IDFI (Île-de-France Incubation), incubateur soutenu par le ministère de la Recherche et de la Technologie dans le cadre de la loi sur l'innovation • Genopole labellisé « Centre national de recherche technologique » par le ministère de la Recherche et de la Technologie Novembre : installation de la société Nautilus Biotech sur le site
2001	Janvier : Genopole et l'Institut des Hautes Études Scientifiques (IHES) signent une convention de partenariat scientifique, dans une opération pluridisciplinaire visant à rapprocher l'univers mathématiques/physique de celui de la biologie/informatique Juin : ouverture à Evry du centre de conférences international, Génocentre Septembre : Création de la SAS Genoplante Valor, société de valorisation industrielle de la recherche issue de Génoplante
2002	Mars : Modification du statut de Genopole, avec la création du GIP Genopole®. Avril : Création du « Consortium national de la recherche en génomique » (CNRG), GIP regoupant le CNS-Genoscope, le Centre national de génotypage et le Réseau national des génopoles Juillet : Le CEA, Infobiogen et la société Gene-IT SA mettent à la disposition de la communauté scientifique internationale les premiers résultats de la comparaison exhaustive de 70 protéomes de microorganismes : c'est le projet Teraprot, qui unit la puissance du supercalculateur Tera du CEA, les performances du logiciel LASSAPTM

	développé par Gene-IT, et l'expertise bioinformatique d'Infobiogen Septembre : À l'issue d'une OPA amicale, Genset est racheté par le groupe américain Serono Novembre : • La société ObeTherapy Biotechnology réunit 325 000€ en complément des 400 000 apportés par G1J, le Conseil régional, le CRITT Chimie et l'ANVAR • La société Monoclonal Antibodies Therapeutics lève 1,25 M€. L'Agence européenne pour l'évaluation du médicament (EMEA) lui accorde l'année suivante la désignation *orphan medicinal product* pour son anticorps monoclonal destiné à lutter contre la maladie de Hodgkin Décembre : Signature d'une convention de collaboration entre le CEA, l'Université d'Evry, Infobiogen et Genopole, concernant la maintenance et l'enrichissement de la base de données résultant du projet Teraprot
2003	Juillet : • La pépinière Genopole® Entreprises reçoit la certification ISO 9001, version 2000 • Genopole signe une convention de partenariat avec 2 partenaires taiwanais (l'Industrial Technology Research Institute et l'entreprise Phalanx Biotech) pour la R&D de puces à ADN en association avec des laboratoires académiques et privés, taiwanais et français Octobre : Opticsvalley (réseau optique-photonique francilien), Genopole et le CEA s'associent pour favoriser l'émergence de la « biophotonique », une nouvelle filière issue du croisement de l'optique-photonique et de la biologie Novembre : À l'initiative de Genopole, création d'un Consortium Biopuces, rassemblant Genopole, Île-de-France Innovation, Île-de-France Incubation, Opticsvalley, Genoplante Valor SAS et le CEA, et 6 start-up. Ce consortium est destiné à réguler l'incubation des start-up positionnées sur le secteur des biopuces.
2004	Genopole® fête ses 5 ans

Fig. 5.8 – « Technologies Clés » (1997-2005)

Liste des 50 technologies retenues pour 1997 et 1998	
Santé et technologies du vivant (5)	
Médicaments recombinants	Systèmes de production des protéines recombinantes
Pharmacologie basée sur l'échange cellulaire	Thérapie génique
Substituts du sang	
Environnement (6)	
Décontamination et réhabilitation des sols pollués	Modélisation et impact des polluants
Inertage et stockage des déchets ultimes	Tri, stockage et compactage des déchets urbains
Métrologie appliquée à l'environnement	Utilisation des filières transversales pour la destruction des déchets
Technologies de l'information et de la communication (15)	
Algorithmes de compression et de décompression de l'image et du son	Écrans plats
Architecture client-serveur	Gestion de réseaux « intelligents »
Architectures massivement parallèles	Ingénierie linguistique
Batteries pour équipements électroniques portables	Mémoires de masse (optiques et magnétiques)
Composants d'interconnexion et d'interface	Programmation orientée objet
Connexion de machines et/ou applications différentes (« *middleware* »)	Reconnaissance de la parole
Échange de données informatisées (EDI)	Réseaux neuronaux
	Test et certification de logiciels
Matériaux (9)	
Caractérisation et surveillance de l'endommagement	Matériaux adaptatifs
Collage structural	Matériaux pour procédés pour hautes températures
Élaboration de composites à matrice organique	Nouvelles fibres textiles
Logiciels de modélisation des matériaux et de leurs procédés de mise en œuvre	Revêtements de surface multifonctions
	Synthèse de molécules complexes

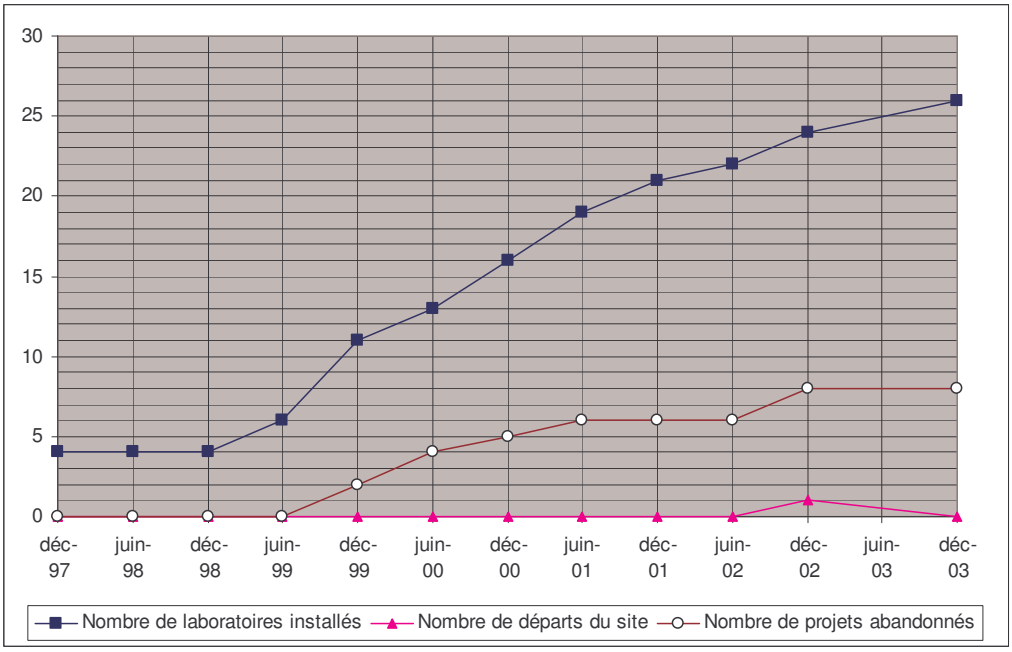
Énergie (4)	
Composants électroniques de moyenne puissance	Maintenance des grands systèmes
Contrôle commandé de grands systèmes	Photovoltaïque
Technologies organisationnelles et d'accompagnement (5)	
Ergonomie des produits de grande consommation	Modèles d'amélioration de fiabilité et de simulation des risques
Ingénierie simultanée	Prototypage rapide
Métrologie sensorielle	
Production, instrumentation et mesure (6)	
Capteurs intelligents	Essais non destructifs
Catalyse	Microtechniques
Découpe	Procédés de séparation membranaire

Liste des 119 technologies retenues en 2000 pour l'horizon 2005	
Technologies du vivant – Santé – Agroalimentaire (16)	
Ingénierie des protéines	Organes bio-artificiels
Transgénèse	Imagerie médicale
Détection et analyse des risques pour l'environnement liés aux OGM	Chirurgie assistée par ordinateur (GMCAO)
	Miniaturisation des instruments de recherche médicale
Thérapie génique	Traçabilité
Clonage des animaux	Marquage métabolique des aliments
Criblage de molécules actives	Technologies « douces » pour la préservation de la qualité des aliments
Greffe d'organes	
Thérapie cellulaire	Biocapteurs, biopuces
Technologies de l'information et de la communication (30)	
Microélectronique silicium	Infrastructures pour réseaux dorsaux haut débit
Microtechnologies – Microsystèmes	Technologie de boucle locale
Microélectronique III V (AsGa, Inp)	Technologies logicielles pour le transport de données
Capteurs intelligents	Réseau domestique numérique
Mémoires de masse	Technologies logicielles pour la sécurité des réseaux
Composants optoélectroniques et photoniques	Intermédiation et intégration de services pour l'Internet du futur
Composants d'interconnexion et d'interface	
Capteurs de vision ou capteurs d'image	Grands serveurs
Écrans plats	Transmission temps réel de contenus multimédia
Équipements et matériaux pour salle blanche, robotique	Technologies logicielles pour la gestion des données et du contenu
Batteries et gestion de la micro-énergie	
Objets communicants autonomes (Identifiants intelligents, Étiquettes)	Systèmes auteurs pour création de contenu multimédia
	Technologies logicielles de réalité virtuelle
Assistants digitaux portables	Technologies logicielles de l'informatique distribuée
Technologies logicielles pour systèmes temps réel ou contraint	Génie logiciel
	Technologies de spécification, de conception, de preuve, d'optimisation et de simulation de grands systèmes complexes
Technologies logicielles de la langue et de la parole	
	Mesures et tests de systèmes
Matériaux – Chimie (17)	
Alliages de polymères	Procédés de mise en œuvre et de formulation de la matière molle
Nanocomposites et renforts nanométriques	
Matériaux pour systèmes avancés (piézo-électriques, ferroélectriques et magnétiques)	Élaboration de composites à matrice organique
	Surveillance intelligente de l'élaboration et de la mise en œuvre des matériaux
Matériaux absorbants de chocs, de vibrations, de bruits, de chaleur	
	Évaluation non destructive de l'endommagement des matériaux et des assemblages
Matériaux pour procédés en milieux extrêmes	
Fibres textiles fonctionnelles	Fabrication en petites séries à partir de modèles numériques
Catalyseurs	
Ingénierie et traitement des surfaces	Modélisation complète de la transformation des matériaux et intégration dans des bases de données
Procédés biotechnologiques et biomimétiques de synthèse de minéraux et polymères	
	Modélisation moléculaire des polymères
	Techniques de synthèse et de tests haut débit
Construction – Infrastructure – Habitat (13)	

Systèmes performants pour enveloppe de bâtiment	Gestion de l'air dans les bâtiments
Techniques de diagnostic des structures	Réduction des bruits
Technologies de déconstruction	Béton à performances optimisées
Conception et mise en œuvre des ouvrages dans une logique de développement durable	Matériaux composites pour les routes
	Technologies de travaux souterrains
Ingénierie concourante	Offshore grands fonds
Réalité virtuelle augmentée pour la conception architecturale et technique	Robotique mobile en milieu hostile
Environnement – Énergie (16)	
Stockage de l'énergie	Fluides frigorigènes à haute qualité environnementale
Pile à combustible	Stabilisation en vue du stockage et de l'utilisation écocompatibles des déchets ménagers
Microturbine	
Éolien offshore	Recyclage de matériaux spécifiques
Photovoltaïque	Élimination des métaux lourds dans les boues et les effluents
Éclairage et visualisation à basse consommation	
Supraconducteurs	Filtration membranaire
Piégeage et stockage du CO_2	Développement des techniques de diagnostic et de traitement des sols
Conditionnement/entreposage et stockage des déchets nucléaires à vie radioactive longue	Outils de gestion et d'évaluation des risques environnementaux et sanitaires
Technologies et méthodes de conception – Gestion – Production (11)	
Systèmes d'organisation et gestion industrielle améliorés	Simulation numérique des procédés
Formalisation et gestion des règles métier	Représentation et gestion des processus de l'usine numérique
Outils d'aide à la créativité	
Représentation de la perception du consommateur	Prototypage rapide
Simulation, modélisation du comportement humain	Supply Chain Management
Multi-représentation des objets virtuels / qualité de la représentation	Soutien Logistique Intégré
Transport – Aéronautique (10)	
Architecture électrique	Ergonomie de l'interface homme-machine
Architecture électronique – informatique répartie et multiplexage	Amélioration des performances énergétiques d'ensemble des véhicules
Compatibilité électromagnétique	Véhicules intelligents et communicants
Composants électroniques de moyenne puissance	Moteurs thermiques
Sûreté des systèmes embarqués et infrastructures	Amélioration du coût et des performances des lanceurs spatiaux
Biens et services de consommation (6)	
Outils de personnalisation de la relation client	Outils de santé à la disposition des consommateurs
Agents intelligents	Design sensoriel y compris métrologie sensorielle
Offre de produits et services de grande consommation à base de réalité virtuelle	Méthodes de marketing liées à l'utilisation des TIC

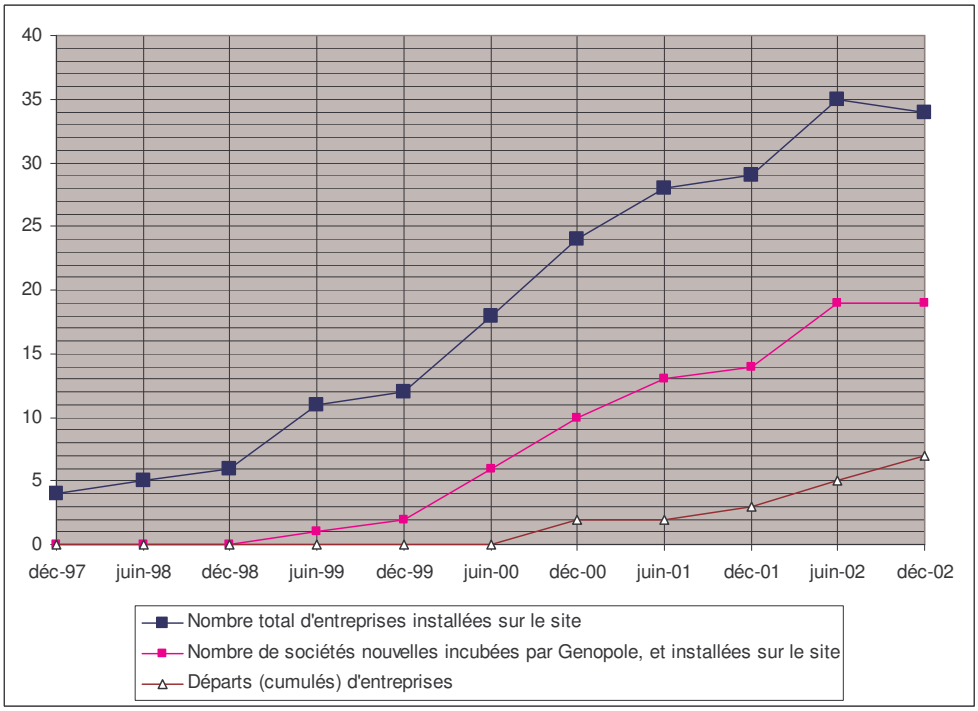
(source : Ministère de l'Économie, des Finances, et de l'Industrie)

Fig. 5.9 – Évolution du nombre de laboratoires académiques installés sur le campus de recherche de Genopole Evry (décembre 1997-décembre 2003)



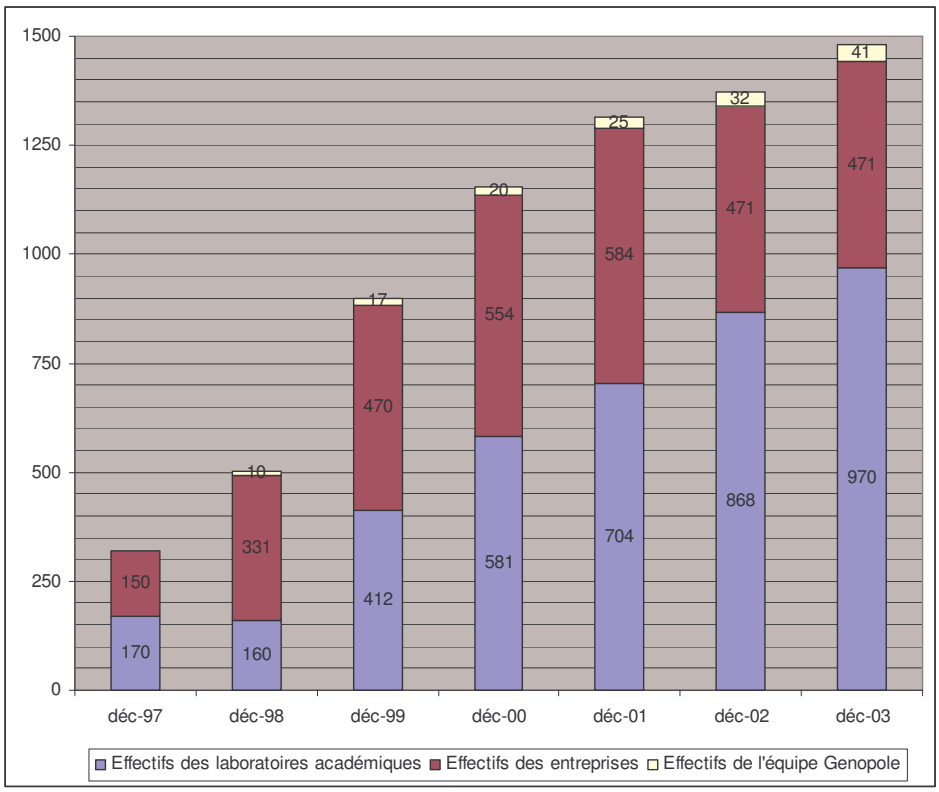
(source : Tableaux de bord Genopole® Evry)

Fig. 5.10 : Évolution du nombre d'entreprises installées à Genopole Evry (décembre 1997-décembre 2002)



(source : Tableaux de bord Genopole® Evry)

Tableau 5.11 : Evolution des effectifs présents sur Genopole Evry (décembre 1997-décembre 2003)



(source : Tableaux de bord Genopole® Evry)

Fig. 5.12a et 5.12b – Le comité d'experts de Genopole Entreprises

Composition en 2002 :

Membres du Comité d'Experts	Fonction	Statut socioprofessionnel
Bernard Pau	Président	Professeur en immunologie-biotechnologie, directeur de l'UMR 5094 à l'Université Montpellier 1
Michel Canavaggio	Membre scientifique	Docteur en médecine, MBA
Daniel Scherman	Membre scientifique	Directeur de recherche Unité mixte CNRS/Aventis Pharma SA
Donny Strosberg	Membre scientifique	Professeur d'immunologie à l'Université Paris-VII, en disponibilité, ex-directeur de l'Ecole doctorale biochimie et biologie moléculaire, ex-directeur de l'UPR 415 du CNRS, PDG de la société Hybrigenics
Daniel Thomas	Membre scientifique	Professeur de génie biologique à l'Université de Technologie de Compiègne, directeur du département de génie biologique
Michel Renaud	Membre honoraire	Professeur de technologie de la nutrition à l'Université d'Auvergne, directeur du Laboratoire de technologie de la nutrition et de l'alimentation du Centre de recherche sur la nutrition humaine
Luc d'Auriol	Membre industriel	PDG de la société METabolic EXplorer
Yves Champey	Membre	Docteur en médecine, consultant associé de la société

	industriel	ITEEC, conseiller scientifique à la Fondation pour la recherche médicale, ancien vice-président pour le développement de Rhône-Poulenc-Rorer
Philippe Leboulch	Membre industriel	*Associate Professor of Medicine* à la Harvard Medical School, directeur de laboratoire de thérapie génique au Massachusetts Institute, co-fondateur, vice-président et directeur scientifique de la société Genetix Pharmaceuticals Inc.
Tony Marcel	Membre industriel	Président de TMC Development, docteur en médecine, enseignant aux Facultés de pharmacie de Lille et Châtenay-Malabry sur le thème biotechnologies et industries, expert à l'Agence du médicament (thérapie génique)
Pierre Monsan	Membre industriel	Directeur scientifique de la société BioEurope, professeur de génie enzymatique à l'INSA de Toulouse
Philippe Pouletty	Membre industriel	Médecin et immunologiste, président de DrugAbuse Sciences, président d'Objectifs 2010 et de FranceBiotech. Diplômé de l'Université Paris-VI et de l'Institut Pasteur, ancien chercheur post-doctoral à Standford University
Jean-Pierre Raynaud	Membre industriel	Ancien directeur de l'innovation et de la prospective de la société Roussel-Uclaf, professeur associé à Paris-VI, Université Pierre et Marie Curie
Jacques Vallée	Membre industriel	Président de Eurocal Venture Management, docteur en informatique, ancien "Principal investigator" de Arpanet

Composition en 2004 :

Membres du Comité d'Experts	**Statut socioprofessionnel**
Bernard Pau	Professeur en immunologie-biotechnologie, directeur de l'UMR 5094 à l'Université Montpellier 1 (Membre honoraire)
Michel Canavaggio	Docteur en médecine, MBA. Directeur général de Baxter R&D Europe SCRL
Pierre-Étienne Bost	Chargé de mission auprès de la direction générale de l'Institut Pasteur
Jean-Loup Romet-Lemonne	Docteur en médecine. PDG d'Immuno Design Molecules
Daniel Scherman	Directeur de recherche Unité mixte CNRS/Aventis Pharma SA. (Président du comité d'experts)
Donny Strosberg	Professeur d'immunologie à l'Université Paris-VII, en disponibilité, ex-directeur de l'Ecole doctorale biochimie et biologie moléculaire, ex-directeur de l'UPR 415 du CNRS, PDG de la société Hybrigenics
Daniel Thomas	Professeur de génie biologique à l'Université de Technologie de Compiègne, directeur du département de génie biologique
Patrick Tricoli	Docteur en pharmacie. Executive MBA. Directeur de la valorisation de l'innovation de Sanofi Synthélabo
Luc d'Auriol	PDG de la société METabolic EXplorer
Philippe Leboulch	*Associate Professor of Medicine* à la Harvard Medical School, directeur de laboratoire de thérapie génique au Massachusetts Institute, co-fondateur, vice-président et directeur scientifique de la société Genetix Pharmaceuticals Inc.
Tony Marcel	Président de TMC Development, docteur en médecine, enseignant aux Facultés de pharmacie de Lille et Châtenay-Malabry sur le thème biotechnologies et industries, expert à l'Agence du médicament (thérapie génique)
Pierre Monsan	Directeur scientifique de la société BioEurope, professeur de génie enzymatique à l'INSA de Toulouse

Philippe Pouletty	Médecin et immunologiste, président de DrugAbuse Sciences, président d'Objectifs 2010 et de FranceBiotech. Diplômé de l'Université Paris-VI et de l'Institut Pasteur, ancien chercheur post-doctoral à Standford University
Jean-Pierre Raynaud	Ancien directeur de l'innovation et de la prospective de la société Roussel-Uclaf, professeur associé à Paris-VI, Université Pierre et Marie Curie
Jacques Vallée	Président de Eurocal Venture Management, docteur en informatique, ancien "Principal investigator" d'Arpanet

Note : à partir de 2003, la distinction entre membres scientifiques et membres industriels du comité d'experts cesse d'être utilisée.

Fig. 5.13 – Les chargés de mission Genopole Entreprises

Formation initiale	Formations complémentaires	Expérience professionnelle antérieure	Intégration à l'équipe GE	Départ de l'équipe GE
X-Mines.		Responsable en Développement Industriel au sein de la DRIRE d'Alsace. Responsable du secteur « Industrie Pharmaceutique » au ministère de l'Industrie. Coordinateur Sécurité-Environnement pour ICI-France, groupe chimique (1991). Directeur à l'UAP, à la direction des grandes entreprises (1993). Directeur à AXA Global Risks (1995).	1998	Avril 2000
Double formation scientifique et marketing.	HEC Challenge Plus. Université d'été des PME.	Responsable marketing au sein d'une PME du secteur biomédical. Délégué Général Adjoint au BIOCRITT Ile-de-France.	1998	2000
Doctorat en génétique (Paris-VII)	MBA (université T. Jefferson, USA)	Stages post-doctoraux aux Etats-Unis (1996-1999).	Janvier 2000	2001
Thèse en Sciences de la Vie	DESS « Management des Affaires Internationales » à l'ESCP (1997).	Mise en place du laboratoire de virologie-immunologie de la Cité Louis Pasteur de Brazzaville (Congo), dans le cadre de projets liés à l'infection par le VIH et le paludisme (ministère de la coopération-ANRS).	Septembre 1998	
HEC		Chercheur au laboratoire de recherches économiques sur les IAA à l'INRA. Attaché agricole auprès de l'Ambassade de France au Mexique. Chargé de mission auprès de la direction des relations industrielles et de la valorisation de l'INRA. Chargé de mission à Idianova (société de capital-risque) « Venture Manager » pour l'Europe de Euro-America-I (fonds de capital-risque). Directeur financier, puis secrétaire général de Clonatec (tests	1998	

		biomédicaux). Co-fondateur et co-gestionnaire d'une société semencière.		
Double formation Linguistique-Commerciale. Gestion et Administration des Entreprises.		Activités d'aide au montage de projets et de coordination de réseaux transnationaux dans le cadre d'appels d'offres communautaires au sein d'une association à vocation européenne. Chargée de mission à la Direction du développement économique et de la recherche au Conseil régional des Pays de la Loire (1998).	Novembre 1999	
Maîtrise en Droit des Affaires. Troisième cycle Finances (IAE-Paris).		Financement de programmes d'investissements de PME industrielles à la Banque de Développement (1992-1997). Fondatrice de NATPRO, entreprise spécialisée dans le tri sélectif des déchets sur sites industriels (1997). Consultante en innovation auprès de la CCI de Rennes (1999-2001)	Juin 2001	
Médecin. Thèse à l'université de Cambridge.	MBA (HEC)	Missions en pharmaco-économie et marketing, puis adjoint du vice-Président du groupe Servier (1994-2001)	Mars 2001	2002
Diplômée de l'Institut Supérieur de Technologie et de Management. Spécialiste en analyse financière.		Analyste biotech junior chez Close Brothers Equity Markets. Analyste biotech chez Friedman, Billings & Ramsey (Londres).	Janvier 2003	
Diplômée de l'École Polytechnique. Thèse en neurobiologie.		Chargée de TD à Paris VI. Analyste scientifique (département capital-risque biotech de la SGAM) Business Developer chez ExonHit Therapeutics.	Avril 2004	
ENS. Doctorat en chimie.	MBA (ESCP-EAP)		Janvier 2003	

Note : Les lignes grisées correspondent aux chargés de mission qui ne font plus partie de l'équipe en 2004.

Notes sur l'incubation d'entreprises à Genopole Evry

et le travail des chargés de mission de la cellule Genopole Entreprises

Au stade d'élaboration très en amont auquel débute le travail des chargés de mission, on ne peut pas vraiment parler de « projet », encore moins de « projet de création d'entreprise » : on est le plus souvent face à un état rudimentaire et embryonnaire – du point de vue de la valorisation économique – d'« idée ». Une idée qui est le plus souvent directement issue de travaux de recherche (puisque la population des créateurs potentiels sont ici à 80% des scientifiques des laboratoires publics ou universitaires), une idée peu visible, peu lisible (par des personnes susceptibles d'y investir de l'argent, par exemple…) et qui mobilise peu d'acteurs au-delà du cercle restreint et spécialisé de sa production (le milieu de la recherche académique). Une idée, bref, qui est encore loin du « projet de création d'entreprise », et plus loin encore de l'état de « produit » identifié, stabilisé, industrialisé et mis sur le marché par une entreprise. De l'idée à l'idée du produit, puis au produit de l'idée finit pourtant par s'opérer une étrange alchimie, qui sous le nom d' « incubation » renvoie à un travail de métamorphose, pris en charge par un dispositif spécifique.

Du point de sa définition stricte, on devrait entendre par « incubation » la période qui commence lorsqu'une start-up a été créée et que la jeune société dispose d'un statut juridique (SARL, SAS, SA…), mais n'est pas encore financée par le capital risque (c'est-à-dire que le premier tour de financement n'a pas encore été réalisé). Cette période est mise à profit pour entreprendre des opérations de natures diverses en vue de « valoriser » l'entreprise et la rendre financièrement plus attrayante, pour que, justement, des capitaux-risqueurs acceptent d'y investir. Cependant, le dispositif d'incubation tel qu'il se donne à voir à Genopole « déborde » en amont de ce cadre, car il entre en action bien avant la création de la société – dans une phase de « pré-incubation », alors que le projet en est encore souvent à ses balbutiements – et se donne même pour objectif de permettre la formulation adéquate du projet, et à ladite société de voir le jour dans les meilleures conditions. Je vais ici me concentrer sur le rôle des chargés de mission de la cellule Genopole Entreprises dans le dispositif d'incubation.

Genopole Entreprises (abrégé en GE) est une équipe constituée de six chargés de mission, qui assurent au quotidien cette tâche de sélection, de validation et d'accompagnement des projets. « Du premier jour au premier tour », c'est un peu leur devise, puisqu'ils sont les interlocuteurs permanents des porteurs de projet, du premier jour où ceux-ci viennent présenter leur idée jusqu'au premier tour de financement de l'entreprise qui sera éventuellement montée à partir de cette idée. Derrière ces six chargés de mission se déploie tout un univers, fait de multiples prestataires extérieurs – juridiques, financiers, techniques – auxquels GE fait appel dans la gestion quotidienne des différents aspects des projets.

La division du travail au sein de l'équipe s'effectue par un principe d'allocation « nominative » des dossiers à traiter : chaque chargé de mission est responsable d'un certain nombre de dossiers, dont il est censé assurer le suivi du début à la fin (ce qui n'exclue pas des collaborations). Ce principe d'allocation s'explique en partie par le fait que GE ne fait pas de prospection « active » dans la recherche de projets : les dossiers qui parviennent à Genopole arrivent le plus souvent par des réseaux peu formalisés – « bouche-à-oreille », contacts des chargés de mission dans d'autres réseaux d'incubateurs, mais aussi à travers les contacts « personnels/professionnels » du directeur Pierre Tambourin, grâce auxquels certains projets sont aiguillés vers le site d'Evry : *« [Les dossiers] arrivent sans qu'on fasse de la prospection active, déjà. On ne fait pas de démarchage dans les laboratoires, pour aller regarder un peu dans les tiroirs des labos ce qui n'a pas été valorisé en termes d'anticorps monoclonaux, de produits de toutes sortes… Peut-être qu'il faudra le faire, mais ce n'est pas notre métier, pour l'instant ils arrivent, sans doute c'est du bouche-à-oreille, en amont, de chercheurs qui passent ici, et un et deux… et ensuite ils en parlent… j'ai l'impression qu'il y a quand même un petit effet boule de neige… Il suffit qu'il y ait un exemple au sein d'un CHU, au sein d'une université… Ils en parlent entre eux… Sur Genoscope il y a William Saurin, sur le CNG il y a Jean-Louis Escary, sur Généthon, il y a Manuel Vega… Tout ça après, ben, les gens se disent "pourquoi pas moi ?" »*[1]

1 Chargé de mission Genopole Entreprises, entretien #15.

La figure 5.13 est une liste des personnes remplissant (ou ayant rempli) la fonction de chargé de mission au sein de Genopole Entreprises, et retrace leurs caractéristiques socioprofessionnelles. À sa lecture, on se rend compte que la formation initiale des chargés de mission divise la population en deux grandes catégories, à savoir les « scientifiques » et les « gestionnaires »[2]. Cependant, ces deux profils, par le jeu des formations complémentaires et de l'expérience professionnelle acquise, ont tendance à s'homogénéiser. Plus précisément, cette homogénéisation fonctionne à sens unique : les « scientifiques » parviennent à se doter de compétences supplémentaires dans le domaine de la gestion d'entreprises, et à valider ces compétences, mais les chargés de mission n'ayant pas de *background* scientifique ne peuvent acquérir de manière « validée » des éléments d'expertise « scientifique ». Il est important de tenir compte de ce fait, qui est hautement structurant dans la division du travail. Par exemple, la chargée de mission CM7, qui n'a pas le profil « scientifique », me fait part des difficultés que cela soulève au quotidien. Alors que le travail qu'elle exerce n'est fondamentalement pas différent de ses activités antérieures dans des domaines autres que les biotechnologies (l'aide à l'innovation, c'est vraiment « [son] cœur de métier »), elle a le sentiment de ne pas être suffisamment « pertinente » dans ce nouveau contexte professionnel : *« Ce métier, je l'ai exercé dans d'autres secteurs d'activité, et je trouve sincèrement que le milieu des biotechnologies, c'est un petit monde, c'est une petite famille, relativement fermée, où les gens se connaissent, s'identifient, ont des codes, ont une culture, des références… Quand on ne les a pas, c'est difficile de s'intégrer de façon pertinente. On peut toujours s'intégrer, comprendre, mais s'intégrer, comprendre* et *être pertinent, c'est encore un autre degré. […] Les thématiques scientifiques sont quand même plutôt faciles d'accès pour un non-scientifique… Pareil, en compréhension il n'y a pas de souci là-dessus, on finit par comprendre. Mais être pertinent, plus pertinent que le porteur de projet – puisqu'on est là pour ça, c'est ce qu'il attend de nous – pour lui éviter certains pièges, lui donner une autre dimension, eh bien ce n'est pas facile pour quelqu'un qui n'est pas scientifique. […] J'ai des difficultés pour tout bien faire, je trouve que je ne fais pas assez bien un certain nombre de choses, parce que je ne peux pas être efficiente, parce que je ne comprends pas la science… enfin, je comprends la science, mais je ne la comprends pas de façon pertinente ! Je n'ai pas fait huit ans, j'ai pas… Oui, j'ai une intelligence… de comprendre, des fois oui, je peux faire une remarque pertinente. Mais quand on passe au niveau de la stratégie, au niveau… Chacun ses limites. Mais bon, aujourd'hui je ressens une grande frustration à ne pas maîtriser totalement mes dossiers… Je dis bien, hein, comprendre ça ne veut pas dire : ça y est, j'ai compris le truc ! Non, non, c'est pouvoir apporter quelque chose de pertinent. Je n'ai pas la maîtrise totale de ça, c'est vrai que c'est perturbant. […] C'est un métier où il faut entrer par la science, et après acquérir la finance et autres… C'est ça le profil idéal. C'est facile d'acquérir une compétence financière. C'est pour ça qu'il y a beaucoup d'ingénieurs après qui font un M.B.A. Mais quand t'as commencé par la finance ou le droit, tu ne vas pas faire une école d'ingénieur à la fin ! »*[3]

Cette complémentarité entre les compétences des différents chargés de mission signifie que pour fonctionner, le dispositif suppose de fait que ces derniers, pourtant responsables de manière individuelle de la gestion des dossiers qui leur sont alloués, fonctionnent de manière collective sur l'ensemble des opérations que subit chaque projet au cours de son cycle de vie. Pour reprendre une expression utilisée par une chargée de mission au cours d'un entretien, les chargés de mission GE forment une « chaîne de production ». Malgré les aspects d'homogénéisation (à sens unique) des compétences de chacun des membres de l'équipe, il subsiste en effet entre eux une répartition inégale de la maîtrise des différentes tâches à accomplir, selon le degré de familiarité, de connaissances et de ressources (cognitives mais aussi relationnelles) par rapport aux opérations requises par la gestion quotidienne des projets, ce qui oblige à faire appel aux collègues sur tel ou tel point précis. Cependant du fait de l'allocation « nominative » des dossiers et des modes d'évaluation et de gratification (financière et symbolique) des chargés de mission – éléments qui introduisent une dimension concurrentielle entre eux – il existe une tension certaine et fortement ressentie au sein de l'équipe entre cette obligatoire complémentarité et la logique de concurrence induite par l'organisation du travail.

À y regarder de plus près cependant, la complémentarité de l'équipe GE est moins une complémentarité « par défaut » qu'il n'y paraît. Ce n'est pas parce qu'un chargé de mission « ne sait pas faire » qu'il doit faire appel à un collègue, mais plutôt parce que sur certains aspects le

2 Ces termes sont entendus dans un sens très large : on regroupe ici sous le terme « scientifiques » à la fois ingénieurs, docteurs et médecins, et sous le terme « gestionnaires » des administrateurs, des financiers, des commerciaux…

3 Chargée de mission Genopole Entreprises, entretien #18.

collègue « peut mieux faire » (plus vite, plus efficacement) de par ses caractéristiques socioprofessionnelles, qui lui donnent accès à des ressources spécifiques : un réseau de relations auprès de *venture capitalists* et de *business angels* ; des informateurs fiables pour la *due diligence* sur la « pertinence » d'un projet scientifique, et de son porteur ; une bonne connaissance de « l'état de l'art » dans un domaine précis des biotechnologies, du point de vue de la science mais aussi des produits et procédés, de la propriété industrielle ; une maîtrise poussée des arcanes des montages juridico-financiers, et des dispositifs d'aide à l'innovation, etc. Ainsi, le principe d'allocation nominatif des dossiers (et le mode de rémunération qu'il suppose), qui induirait plutôt une gestion individuelle par dossier, a tendance à entrer en conflit avec un fonctionnement concret qui a la forme d'une gestion collective par projet.

***

On peut distinguer trois étapes majeures dans le fonctionnement du dispositif d'incubation : la validation du projet ; l'accompagnement du projet, c'est-à-dire sa transformation progressive en projet de création d'entreprise ; et le suivi du projet après la création de l'entreprise (l'incubation *stricto sensu*). On remarque d'emblée l'originalité du dispositif d'Evry, puisque les deux premières étapes (validation et accompagnement) « débordent » en fait en amont des processus et des missions d'un incubateur classique. Au fur et à mesure que se déroulent les opérations, le projet gagne en solidité et en stabilité, change de statut, mobilise autour de lui un ensemble inédit d'acteurs hétérogènes. Ce qui fait le lien entre ces acteurs, ce qui assure le passage d'un statut à l'autre, c'est le travail d'intermédiation effectué par GE.

D'un point de vue technique, l'étape de validation du projet renvoie à la réalisation de plusieurs études : une étude de marché préliminaire, d'autant plus déterminante que la plupart du temps les projets qui parviennent à Genopole ont peu (voire pas du tout) fait l'objet d'un questionnement en termes de marché potentiel ; une consultation de positionnement stratégique, menée par un spécialiste du secteur précis défini par le projet ; un audit de propriété industrielle, qui est confiée à un cabinet de brevets, mais dont certaines parties peuvent êtres réalisées par le chargé de mission lui-même, puisque bien souvent il est nécessaire de procéder à des négociations, sur des brevets par exemple (ce travail de négociation est un aspect important du métier de chargé de mission GE[4]) ; et une expertise scientifique, menée en principe par l'équipe Genopole Recherche[5].

Toutes ces études constituent les pièces du dossier qui garde les traces du travail effectué sur le projet, et qui porte à ce stade le nom de « Dossier de Mise à l'Etude », et dont la constitution se fait dans un délai de 2 à 6 mois.

Une grande partie de ce travail de validation est placé sous le signe de ce qui se nomme dans le jargon du milieu la *due diligence*, terme qui désigne le processus d'acquisition d'informations objectives et fiables sur une personne et/ou une firme avant une décision. À ce stade, la *due diligence* concerne beaucoup plus les personnes (les porteurs de projet), et se traduit souvent par des « coups de fil » passés par les chargés de mission à leurs réseaux d' « informateurs » (ou à leurs collègues), qui sont bien placés pour apporter les suppléments d'information sur un candidat : *« Le chargé de mission regarde des critères qui sont… l'état de l'art,*

4 *« Il y a des projets pour lesquels ça va être plus facile de négocier les brevets avec les tutelles. Si tu prends l'INRA, sur mes deux projets 'chevaux', on n'a pas la même culture de valorisation ou d'entreprise à l'INRA qu'au CNRS, ou à l'INSERM. C'est difficile de négocier avec l'INRA, parce qu'ils ont très peu de sociétés en incubation, ils ne savent pas trop quelle est la problématique derrière, ils veulent quand même garder la main sur la propriété industrielle. Culturellement, c'est plus difficile. Il y a une barrière… Quelle est la culture d'entreprise des organismes auxquels tu as affaire ? C'est une problématique que tu n'auras pas si tu as un porteur de projet qui n'est pas académique, ou qui est détaché. Il y a deux dimensions… toi, par rapport à la propriété industrielle, c'est : le brevet, je vais le négocier, ah, merde, c'est encore un projet INRA, ça va être difficile… ! J'ai l'impression que c'est un peu bloqué. Pour de multiples raisons… »* (chargé de mission Genopole Entreprises, entretien #16).

5 La cellule Genopole Recherche, composée au moment de l'enquête de trois personnes, est chargée entre autres de faciliter l'installation d'unités de recherche candidates qui s'inscrivent dans les orientations scientifiques privilégiées par Genopole (génomique, post-génomique, informatique et mathématiques appliquées à la biologie, robotique, automatique, nanotechnologies, modèles de maladies génétiques…) Elle s'occupe également de l'animation scientifique du campus.

d'où vient le chercheur ? est-ce que ça paraît innovant ou pas ? quel est l'outil derrière ? est-ce qu'il y a un brevet, ou un marché éventuel… ? Et s'il voit qu'il y a un certain nombre de critères qui ne sont pas réunis, ben, il laisse tomber. Quand il ne sait pas trop, il passe un coup de fil, sur un des aspects… ça il y a un premier tri qui se fait là, je crois que les chiffres c'est de l'ordre de 50%… des projets qui rentrent ne sont pas retenus, vraiment en première ligne… […] On essaie de vérifier certaines choses. On échange pas mal au niveau de Genopole, on sait que lui a travaillé avec Untel, qu'il connaît Untel, qu'on peut appeler Untel pour savoir si… On essaie de cerner principalement la pertinence de la personne. »[6]

Dans l'hypothèse d'un dossier jugé « favorable » par l'équipe de GE, ce dossier sera repris pour présentation devant le Comité d'experts, qui en dernière instance prononce la validation du projet. Cette phase de validation ouvre en principe la voie à un long processus au cours duquel le porteur de projet et GE vont être amenés à travailler en étroite collaboration. Un contrat appelé « protocole d'intention » est normalement signé entre les deux partenaires, qui est un document formalisant les liens juridiques initiaux entre Genopole et le créateur. Il précise notamment que les dettes contractées par l'entreprise vis-à-vis de Genopole pour toutes les prestations fournies seront payées sous trois grandes formes : des « honoraires de succès » si l'entreprise parvient au premier tour de financement, une participation de G1J au capital de l'entreprise et des bons de souscription d'actions en cas de succès. Ces trois modalités de remboursement s'échelonnent donc sur des moments différents du développement de l'entreprise.

Avant de signer ce protocole d'intention, bien des porteurs de projet se demandent pourquoi les prestations de GE sont payantes, vu que Genopole reçoit des subventions. À cela on leur répond que les prestations ne sont pas gratuites d'une part à cause de la réglementation du droit européen de la concurrence en matière de soutien à la création d'entreprises, et d'autre part que c'est une mesure visant à « responsabiliser » les acteurs.

La phase d'accompagnement prolonge la réalisation d'études diverses. Cependant celles-ci ne sont plus maintenant orientées par la finalité d'une « validation » devant un jury, comme c'était le cas pour le passage devant le Comité d'Experts, mais par des objectifs plus pratiques et moins formalisées. On peut distinguer trois types d'actions entreprises, selon l'objet sur lequel elles portent :

1°) Les actions orientées « porteur de projet », c'est-à-dire celles qui se traduisent par un travail ciblé sur les créateurs eux-mêmes. Il s'agit principalement de formations qui sont proposées à ces derniers : formation à la gestion, formation/sensibilisation à la propriété industrielle, à la sécurité, aux normes de réglementation, consultations en matière de patrimoine familial et risque. On retrouve ici aussi jusqu'à dans le vocabulaire (« formation », « sensibilisation ») la volonté « pédagogique » de « responsabiliser » les chercheurs/créateurs, c'est-à-dire leur fournir un ensemble de connaissances qui leur permettront de prendre conscience de la nature et des conséquences précises de leurs choix économiques.

2°) Les actions orientées projet, qui se traduisent notamment par : une étude de faisabilité technico-économique ; un suivi de la propriété industrielle ; une expertise en matière de normes et de réglementations.

3°) Les actions orientées produit, c'est-à-dire celles qui ont pour but de permettre la réalisation du produit issu du projet : réalisation d'un prototype, qui sera mis en essai chez des clients (bêta-tests)

Pendant cette phase de pré-création Genopole Incubateur prend en charge les opérations de constitution de l'équipe des prestataires extérieurs (juristes, consultants financiers, et autres spécialistes…) ainsi que l'intervention d'un consultant en stratégie marketing. À l'issue de cette période, la société est créée, grâce à G1J.

Une fois que la société a été créée et que commence la phase d'incubation proprement dite, une étude de positionnement stratégique et une étude de marché finales sont entreprises. L'assistance juridique, fiscale et technique dans la réalisation des ces opérations sont sous-traitées à différents prestataires avec lesquels les chargés de mission sont en contact. La rédaction du business-plan est ainsi coordonnée par le chargé de mission qui revoit les différentes versions du document, et en présente ensuite la maquette à des investisseurs (avec lesquels il a des contacts privilégiés), afin d'en tester la pertinence et l'intérêt. On passe à la phase d'industrialisation (prototypage, expertise normes/réglementations, expertises techniques). En termes de

6 Chargé de mission Genopole Entreprises, entretien #19.

communication, le label GENOPOLE est attribué à la nouvelle société, ce qui est considéré comme un gage de qualité, et un atout indéniable lors du premier tour de financement…

Tout au long de cette période, des recherches actives sont menées par l'équipe de GE, afin de doter la nouvelle société en trois types de ressources déterminantes :

- Il faut tout d'abord trouver des *financements*, c'est-à-dire des apporteurs d'aides financières (bourses, prix d'excellence, prêts – de l'ANVAR et des BIOCRITT par exemple) et des apporteurs de capitaux (les *venture capitalists* et les *business angels*) ;
- Il faut trouver des *partenaires* et des *prestataires*, ce qui passe par des phénomènes de mise en réseau avec des acteurs économiques de la création d'entreprise, souvent par le biais des relations personnelles des chargés de mission (qui jouent ici un rôle déterminant) et des phénomènes de socialisation au sein de manifestations diverses (présentations d'entreprises, clubs d'entreprises), le plus souvent organisées par Genopole. La dimension « locale » entre ici pleinement en action, car il s'agit d'intégrer la nouvelle société dans un tissu local de relations économiques ;
- Il faut constituer une *équipe* pour gérer la nouvelle société. On recherche des managers, on cherche à constituer un conseil scientifique, voire un directoire (pour les sociétés anonymes). GE fait éventuellement appel à un « chasseur de têtes ». Cette étape d'aide à la constitution de l'équipe, de recherche de ressources, est perçue comme décisive par les chargés de mission[7] (« Déjà, c'est pas des dossiers, c'est pas des projets : ce sont des équipes. » [CM7]). D'autant plus que dans le cas précis des *start-up* de biotech créées par des « académiques », on déconseille fortement au chercheur/fondateur d'être le manager de son entreprise : on présuppose qu'il n'a pas les compétences requises pour gérer son entreprise de manière optimale et la positionner sur le marché.

La figure 5.14 ci-dessous présente, en version simplifiée, un artefact indigène utilisé par les chargés de mission GE. Il s'agit du schéma « d'ingénierie d'accompagnement des porteurs de projets/créateurs sur Genopole », et qui fait partie des documents dits de « *back-office* juridico-administratif », ce qui fait bien ressortir leur dimension « interne » et leur nature pragmatique.

Ce schéma matérialise sous la forme d'un « programme » l'ensemble des opérations que nous avons décrites plus haut (avec des détails techniques dont certains ont été omis dans cette version simplifiée). Il distingue des étapes bien définies, et les agence dans un ordre qui fait apparaître des séquences chronologiques, avec des enchaînements d'événements soumis à des conditions. Il décrit ainsi les conditions de passage à l'étape suivante (les différentes formes de validation, les traces écrites qui les consignent…), mais aussi les possibilités de sortie du circuit (les étapes où un « rejet » est possible) ainsi que les possibilités de « mise en boucle » et de répétition jusqu'à l'obtention d'un résultat satisfaisant (les étapes où il est nécessaire de « revoir » un aspect du projet).

Un tel artefact présente plusieurs fonctions :

C'est un outil d'analyse interne. Ce programme permet en effet à chaque chargé de mission de se repérer dans le dispositif et d'anticiper la suite des événements. Décrivant en quelque sorte, étape par étape, le déroulement « normal » de la gestion d'un projet de création d'entreprise, il structure les attentes des chargés de mission et leur perception des situations dans leur travail quotidien. Corrélativement, de par son aspect codifié et standardisé, ce programme permet à l'ensemble de l'équipe des chargés de mission GE de partager la même « vision » du dispositif (avec ses étapes, sa chronologie, ses passages obligés…), afin de pouvoir communiquer entre eux. Ce genre d'outil, même « minimal » répond donc à un besoin de généralité et de « normalité ».

Ces considérations sont importantes ici parce que malgré l'allocation « nominative » des dossiers, la gestion des projets à GE est une tâche collective, et parce que tous les chargés de mission n'ont pas le même niveau de maîtrise sur chacune des étapes : *« Au départ, et là ça allait, j'étais relativement à l'aise, c'était faire l'état de l'art des projets qui arrivaient, de les positionner par rapport à la science… par exemple, c'est développer une puce comme ci, comme ça, tout ça ça allait bien… Après, il y avait deux axes : regarder la propriété intellectuelle, donc en début c'était compiler les brevets, regarder si le chercheur avait déposé ses brevets, s'il était l'inventeur, qui était le déposant… s'il y avait des licences octroyées, si elles étaient exclusives, s'il y avait des*

7 Comme le dit un chargé de mission : « Déjà, ce ne sont pas des dossiers, ce ne sont pas des projets : ce sont des équipes. »

cessions, ça ça m'intéressait assez… D'ailleurs pour compléter je suis parti en stage, avec l'INPI… huit jours au total pour comprendre un peu mieux la problématique brevet/propriété intellectuelle sur mes dossiers… Après il y avait des études technico-économiques, ça c'était moins évident pour moi, parce que c'était déjà se projeter sur un marché, parler des produits, parler des prix, parler développement, plateformes… c'est sans doute un aspect que je ne maîtrise pas encore très bien… »[8]

D'autre part, tous les chargés de mission font part lors des entretiens de leur impression que chaque dossier traité est unique et soulève des problèmes inédits : *« Nous, on n'a aucun projet qui soit vraiment identique. Parce que l'on a… Parce que même à l'entrée, ils viennent de l'essaimage académique, mais alors après il y a les différents organismes : il y a l'essaimage CNRS, l'essaimage INSERM, l'essaimage INRA… Après, il y a derrière des projets qui sont plus ou moins ciblés biotech… Parce que l'INRA, c'est plus agronomique, donc tu vois, il y a déjà en plus la dichotomie, en biotechnologies, tu as une biotechnologie pour la santé, c'est 80%, 10% c'est de l'environnement, et 10% c'est de l'agroalimentaire. Après il y a des projets aux interfaces. Par exemple XXX, c'est un projet de bio-optique. Ça ne se gère pas du tout de la même façon qu'un projet purement bio. »*[9]

Lorsque l'on envisage l'aspect « historique » de ce schéma, dans sa constitution progressive[10], c'est le travail de construction collective d'un protocole pour résoudre des problèmes locaux et fixer les solutions. Au fur et à mesure qu'apparaissent des situations inédites (comment faire entrer un *business angel* dans le fonds d'amorçage ? quelles conséquences cela aura-t-il sur la convention d'incubation ? sur le pacte d'associés ?) et que des solutions sont trouvées, celles-ci sont implémentées dans le programme, ce qui permet leur mise à disposition de l'ensemble de l'équipe.

En plus d'être un outil à usage « interne », destiné à l'équipe de Genopole Entreprises, nous avons pu observer que le schéma d'ingénierie d'accompagnement constitue également un élément d'interface avec d'une part les porteurs de projet (puisqu'il leur permet d'avoir une vue d'ensemble du fonctionnement du dispositif d'incubation, de se positionner, de distinguer et d'anticiper les étapes à venir) et d'autre part avec le reste de l'équipe Genopole en général, notamment avec le directeur (qui suit de manière très active les opérations su les dossiers, au point où il est même possible de l'assimiler à un membre de l'équipe GE), l'équipe Genopole Recherche (avec qui GE entretient d'importantes relations de nature plutôt informelle), et l'administration de Genopole en général (puisque la procédure décrite par le programme prend acte des documents à valeur contractuelle, comme le protocole d'intention, le pacte d'associés, la convention d'incubation, documents qui constituent des éléments à valeur juridique.)

Le protocole qui se construit progressivement est donc le fruit non seulement du travail de l'équipe des chargés de mission GE mais s'étend à l'organisation toute entière : administration, chargés de mission, mais aussi financiers, juristes, experts, créateurs – tous les acteurs mobilisés autour des événements matérialisés par l'outil.

8 Chargé de mission GE, entretien #15.

9 Chargé de mission GE, entretien #16.

10 On peut observer cette construction progressive en examinant les différentes mises à jour du schéma d'ingénierie (non présentées ici), mais aussi en le comparant avec le parcours réel des dossiers (voir plus loin), qui a des effets rétroactifs sur la standardisation progressive des procédures.

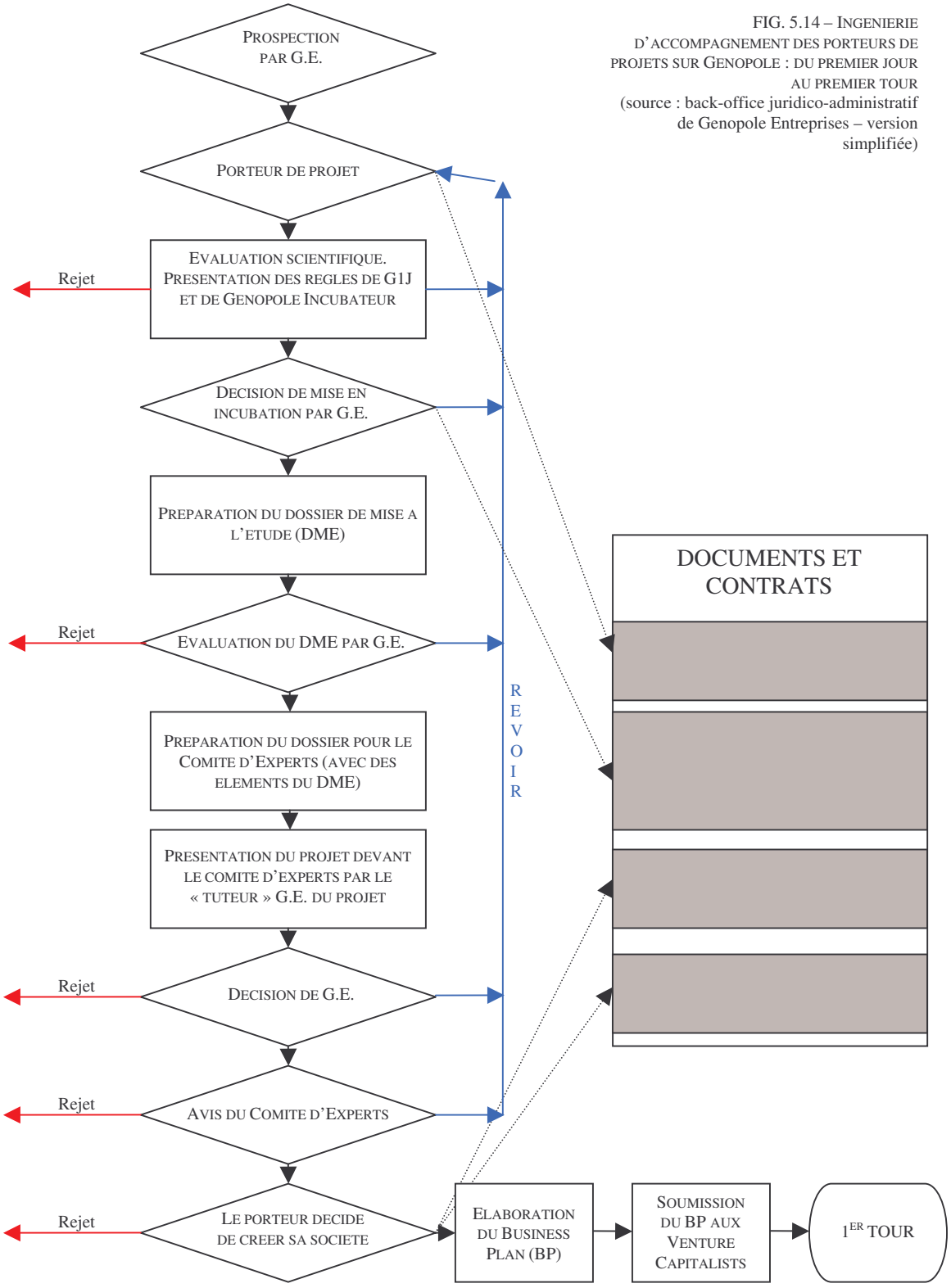


FIG. 5.14 – INGENIERIE D'ACCOMPAGNEMENT DES PORTEURS DE PROJETS SUR GENOPOLE : DU PREMIER JOUR AU PREMIER TOUR
(source : back-office juridico-administratif de Genopole Entreprises – version simplifiée)

Un troisième phénomène important qui se donne à lire à travers ce programme, envisagé cette fois-ci du point de vue du porteur de projet, c'est la socialisation progressive du chercheur/créateur, qui accompagne sa progression dans ce « parcours du combattant ». En effet, ce que l'on observe à travers cet « itinéraire idéal », c'est l'implication progressive d'acteurs hétérogènes dans le projet et la création de liens forts entre ces divers acteurs, liens qui s'expriment notamment à travers les différents « contrats » qui sont signés à des moments bien précis, et dont la valeur est à la fois juridique et morale : le protocole d'intention formalise les liens initiaux entre le porteur de projet et Genopole (notamment les « dettes » de la future entreprise envers Genopole) ; le pacte d'associés lie le porteur de projet à l'ensemble des associés qui participent au fonds d'amorçage (G1J, et éventuellement *business angels* et *venture capitalists* extérieurs) ; la convention d'incubation lie le porteur de projet à Genopole ainsi qu'à la pépinière de la Chambre de Commerce et de l'Industrie de l'Essonne, qui hébergera la *start-up*. En arrière-plan et en amont, des liens se créent aussi avec les prestataires techniques, juridiques, financiers, avec des organismes d'aide (ANVAR, BIOCRITT…) En aval, des liens se créent avec des réseaux de financiers (lors de la présentation de la maquette du *business-plan*, lors du premier tour de table), et aussi avec les nouveaux partenaires qui vont désormais faire partie de l'équipe (managers, etc.)

***

Nous avons cherché à suivre le parcours « réel » des dossiers d'incubation suivis par GE à travers ce programme d'ingénierie. Il nous a été possible d'avoir accès à une base de données recensant l'ensemble des dossiers d'entreprises suivis par l'équipe GE. Cette base détaille notamment les dossiers de création d'entreprises par Genopole Incubateur, et indique pour chaque dossier : des informations générales sur le projet (nom de la société, ou à défaut intitulé du projet[11] ; description brève du domaine d'activité ciblé par le projet ; nom et fonction des responsables[12]) ; le nom du chargé de mission responsable du dossier ; un ensemble d'informations sur la « situation du dossier », sous la forme d'un récapitulatif des dates auxquelles ont été effectuées (le cas échéant) des opérations majeures sur le dossier (prospect, mise à l'étude, signature du protocole d'intention, passages devant le Comité d'Experts[13], signature du pacte d'associés, date d'installation sur le site, date du premier tour de financement, montants levés, date d'abandon du dossier) ; des observations générales et des commentaires, à caractère confidentiel, qui font parfois le bilan de décisions à la suite d'événements imprévus…

La figure 5.15 que nous présentons ici est le résultat d'une exploitation très partielle de cette base de données[14]. On s'est intéressé à la chronologie individuelle de chaque projet (sur un corpus de 82 dossiers) à travers les étapes définies par le schéma d'ingénierie. La figure représente ainsi une vue synthétique des circuits réels dessinés par les dossiers au cours de leur gestion dans le temps. En comparant ces parcours avec le schéma de la figure 5.14, on peut observer quelques caractéristiques intéressantes.

Quelques remarques « numériques », pour commencer. La première concerne le nombre de projets qui aboutissent à la création d'une entreprise installée sur le site d'Evry : 12 dossiers sur 82, soit un « taux d'installation » de 15%. De ces 12 projets, seuls 5 ont franchi l'étape de la levée de fonds (soit 42% des entreprises installées, mais seulement 6% de l'ensemble des dossiers). S'il est possible de dire de manière générale qu'il y a très peu « d'élus » en termes de « *success stories* », il nous faut cependant tempérer cette affirmation par deux observations : d'une part, il reste encore 22 dossiers « dans le circuit » (représentés par les chiffres dans les

11 Selon le degré de maturité du dossier, on est en effet en face soit de sociétés déjà créées, soit de projets en cours, soit de projets qui ont été abandonnés avant toute création d'entreprise.

12 Selon le degré de maturité du dossier, les responsables vont du simple porteur de projet (le chercheur/créateur) à l'ensemble de l'équipe (direction générale, direction scientifique, etc.)

13 Il peut en effet y avoir deux passages devant le Comité d'Experts, soit qu'un dossier y a été présenté une première fois à titre purement informatif, puis présenté une deuxième fois pour validation proprement dite, soit qu'un dossier a été jugé par les experts comme devant faire l'objet d'une révision (voir fig. 5.14) avant nouvelle présentation.

14 Nous avons travaillé sur une version de la base de données GE dont la mise à jour date de mars 2002, et qui nous donne des informations sur les dossiers pour la période d'avril 1998 à octobre 2001. En effet toute l'architecture de cette base était en train de subir au moment de l'enquête une refonte systématique. Pour des éléments de comparaison avec les chiffres officiels publiés par Genopole Evry, voir la figure 5.10.

parallélogrammes), soit 27% de l'ensemble des dossiers qui en sont encore à des stades divers de leur progression dans le circuit au moment où l'on effectue cette analyse. Cette première observation fait ressortir un aspect fondamental, à savoir que le processus qui va du premier jour au premier tour s'inscrit dans un temps relativement long (qui peut aller jusqu'à trois ans). D'autre part, en calculant les pourcentages sur le nombre total de dossiers au niveau des « prospects » (82), on ne prend pas en compte une caractéristique importante du dispositif, à savoir un nombre très important de projets qui sont abandonnés à un stade très amont, avant toute mise à l'étude (32 dossiers sont abandonnés entre l'étape du prospect et celle de la mise à l'étude, soit presque 40% de l'ensemble de l'*input*). Si on rapporte l'ensemble des projets qui ont abouti à une installation et une levée de fonds à l'ensemble des dossiers réellement mis à l'étude (44), les taux sont alors de 35% pour l'installation, et 11% pour la réussite du premier tour.

Ces quelques remarques préliminaires nous permettent de distinguer trois grands moments dans la vie d'un dossier d'incubation, dans son voyage à travers le dispositif. Les caractéristiques déterminantes pour effectuer cette distinction sont : le nombre d'abandons, la nature des abandons, et la typologie des circuits empruntés par les dossiers.

1°/ Le premier moment va du prospect à la mise à l'étude. Entre ces deux étapes, une sélection drastique s'opère : 43% de l'*input* total a déjà été rejeté (35 dossiers sur 82). En outre, ces rejets représentent 73% de l'ensemble des projets abandonnés.

Il y a une grande diversité des motifs d'abandon. Beaucoup des abandons à ce stade correspondent à des « contacts » qu'ont eus les chargés de mission avec des porteurs potentiels à travers des circuits divers (notamment lors de forums internationaux consacrés aux biotechnologies, qui sont des moments où les représentants de Genopole rencontrent beaucoup de candidats potentiels). Ces contacts sont ensuite classés sans suite, souvent parce que le candidat ne se manifeste pas par la suite, et le dossier (embryonnaire) est abandonné. On trouve aussi à ce stade des projets qui correspondent à ce que l'on pourrait nommer des « coups pour voir » : il s'agit souvent d'un chercheur académique qui prend contact avec un chargé de mission, lui explique ses recherches en cours, et se demande s'il y aurait moyen de valoriser ces activités. Pas de réel projet, donc, pas même de réel « potentiel » pour un projet innovant (et souvent les chargés de mission détectent aussi une absence ou une insuffisance de « motivation » chez le candidat), d'où l'abandon rapide du dossier. D'autres raisons sont : la redondance des projets avec l'activité d'entreprises déjà existantes ou en cours d'incubation (sur le site d'Evry, ou ailleurs en France et dans le monde) et les problèmes possibles en termes de bioéthique liés à un projet.

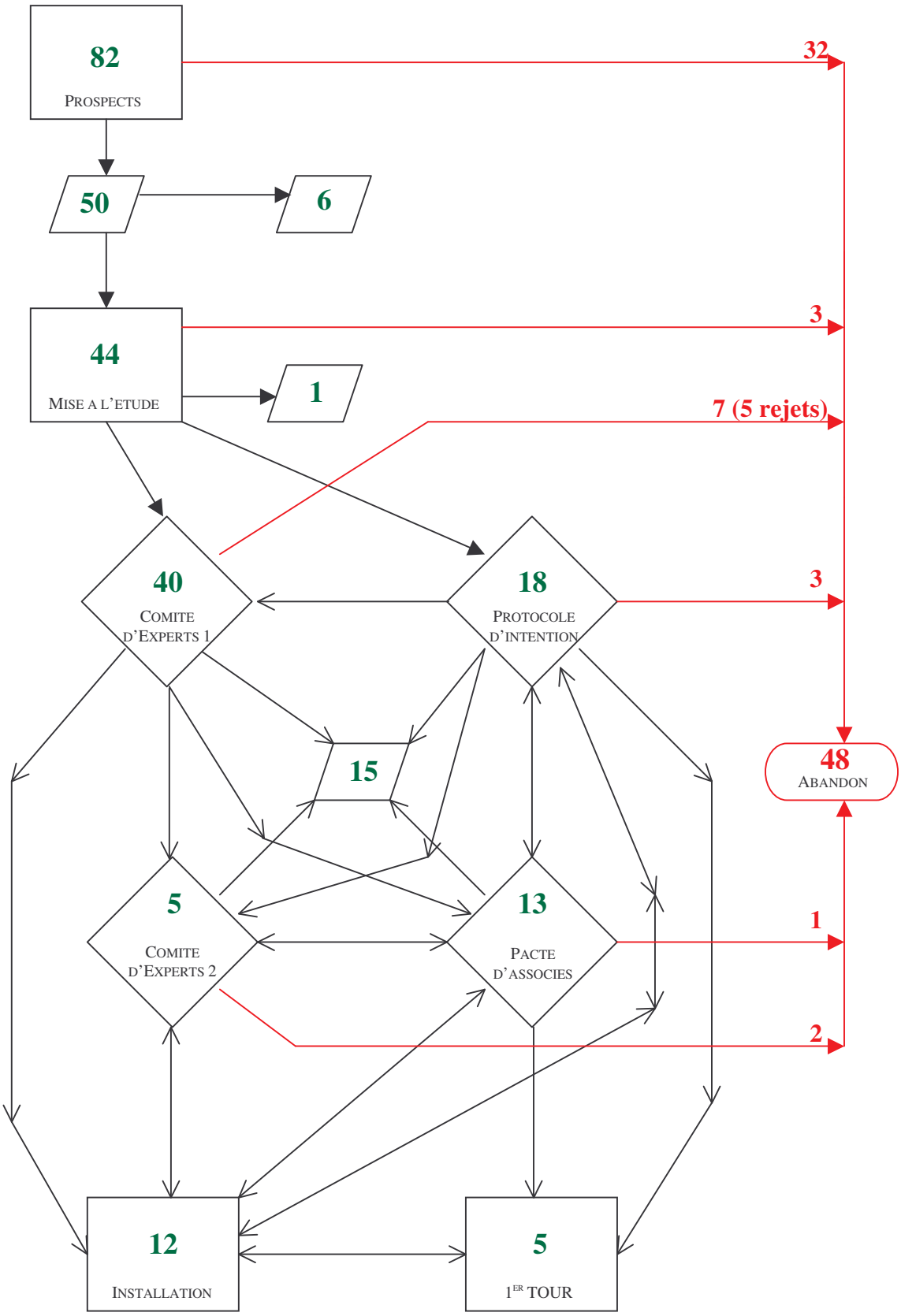
La forme des circulations est linéaire, avec deux branches principales, l'une qui mène vers les abandons, l'autre qui mène vers la suite du programme, avec une « mise en attente » pour 6 dossiers.

2°/ Le deuxième moment s'étend entre la mise à l'étude et l'installation. Il rassemble trois étapes clés : le passage devant le Comité d'Experts (une ou deux séances), la signature du protocole d'intention, et celle du pacte d'associés. C'est durant ce moment que s'effectue la deuxième « vague de sélection » (27% des dossiers abandonnés le sont à ce stade).

La nature des abandons est complètement différente. Ainsi, alors que dans le premier moment, les chargés de mission avaient le quasi-monopole de la sélection, dans ce deuxième moment au contraire les abandons sont la conséquence soit de rejets du Comité d'Experts (7 dossiers), soit des porteurs de projet eux-mêmes, qui refusent de signer le protocole d'intention ou le pacte d'associés, et se retirent du dispositif (4 cas).

Ce deuxième moment est remarquable par les formes de circulation qui se dessinent entre les étapes qui le constituent. Alors que le schéma d'ingénierie laissait entrevoir une séquence linéaire, on assiste ici à un foisonnement de parcours possibles dans la chronologie des différents événements qui composent ce moment. Le schéma linéaire protocole d'intention→comité d'experts→pacte d'associés est battu en brèche par toutes sortes de circuits alternatifs. À l'issue de ces « boucles », il y a un nombre important de dossiers qui restent « captifs » et ne sortent pas du circuit (34% des dossiers mis à l'étude).

FIG. 5.15 – PARCOURS DES DOSSIERS GENOPOLE ENTREPRISES INCUBATION [AVRIL 1998-OCTOBRE 2001]
(construit à partir de la base de données Genopole Entreprises, mise à jour mars 2002)



3°/ Le dernier moment, comme on l'a vu plus haut, est celui des « *happy few* », qui s'installent sur le site d'Evry et réussissent éventuellement le premier tour de financement.

De manière globale, on peut constater que le dispositif génère beaucoup d'abandons (un taux de presque 60%), mais ces abandons ne proviennent pas vraiment de là où on s'y attendrait. Le plus gros de la sélection s'effectue en effet, on l'a vu, avant la mise à l'étude (39% des dossiers sont abandonnés à ce stade, mais cela représente plus de 66% de l'ensemble des dossiers abandonnés). À l'issue de l'évaluation des dossiers de mise à l'étude par GE, seuls 3 dossiers sont rejetés (ce qui représente donc à peine 6% des abandons). Le Comité d'experts n'a rejeté que 7 dossiers au total (environ 9% de l'ensemble des dossiers ; 15% des abandons).

Chapitre 6 – La culture matérielle de la génomique

Introduction

Ce chapitre aborde quelques aspects de la « culture matérielle » de la génomique. Si, comme nous le prétendons, le travail des différents membres de l'espace génomique dépend de l'articulation dans le temps et dans l'espace d'un ensemble hétérogène d'outils, de processus et d'acteurs, il convient alors de s'intéresser aux outils dans leur dimension la plus concrète – les matériaux, les techniques, les instruments, les modèles – mais également à des facteurs comme le coût, le financement, l'organisation, l'accessibilité, et l'évolution de ces outils. Nous cherchons ici à comprendre notamment comment sont assemblés et articulés dans l'espace génomique les différents outils, et dans quelles conditions ces assemblages se modifient au cours du temps. Nous pensons qu'il est nécessaire d'aborder ces questions si nous voulons saisir sociologiquement les enjeux liés à la cristallisation de l'action publique autour des équipements génomiques à la fin des années 1990, avec l'émergence des plateaux techniques mutualisés, évoquée au chapitre précédent.

L'intérêt de la sociologie des sciences et des techniques pour la « culture matérielle » provient d'un questionnement sur ce qui fonde concrètement la spécificité de l'activité scientifique par rapport aux autres activités sociales[1] : comment et avec quoi

1 Le concept de culture matérielle est utilisé dans les travaux de sociologues comme Chandra Mukerji ou Peter Galison. Mukerji se sert par exemple de la construction du Jardin de Versailles comme voie d'entrée afin de mettre au jour les mécanismes du pouvoir et les ambitions territoriales de la France du 17e siècle : C. MUKERJI, 1997, *Territorial Ambitions and the Gardens of Versailles*, Cambridge, Cambridge University Press. Voir également le lien qu'elle dessine entre sociologie de la culture matérielle et sociologie des sciences dans MUKERJI, 1989, *op. cit.* et C. MUKERJI, 1994, "Toward a Sociology of Material Culture: Science Studies, Cultural Studies, and the Meanings of Things", *In :* D. CRANE (dir.), *The Sociology of Culture*, Cambridge, Blackwell. Peter Galison utilise le concept de culture matérielle dans *Image and Logic*, ouvrage consacré aux instruments de la microphysique expérimentale, afin d'étudier comment les machines de la physique construisent ce que signifient « faire » de la physique et « être » un physicien : P. GALISON, 1997, *Image and Logic: A Material Culture of Microphysics*, Chicago, University of Chicago Press. Même si le terme de « culture matérielle » n'est pas explicitement utilisé, on retrouve des préoccupations similaires dans les travaux de nombreux sociologues des sciences, comme l'intérêt de Hans-Jörg Rheinberger pour les « choses épistémiques » (H.-J. RHEINBERGER, 1997, *Towards a History of Epistemic Things: Synthesizing Proteins in the Test Tube*, Stanford, Stanford University Press), ainsi que dans l'ouvrage collectif dirigé par Adele Clarke et Joan Fujimura, consacré à la matérialité des sciences de la vie, et à la construction des outils scientifiques et de leur adéquation avec les tâches : A. CLARKE, J. FUJIMURA (dir.), 1992, *The Right Tool for the Job: At Work in Twentieth-Century Life Sciences*, Princeton, Princeton University Press.

fabrique-t-on des expériences[2] ? Comment les scientifiques construisent-ils des « problèmes faisables »[3] ? En quoi des facteurs comme la taille et la complexité des instruments affectent-ils la division du travail scientifique, les traditions techniques, les pratiques scientifiques, voire l'identité des pratiquants[4] ?

Ce sont des questionnements similaires qui nous guideront dans les pages qui suivent. Dans la première section du chapitre, nous nous demandons si la centralité de la dimension instrumentale en génomique est le résultat d'une spécificité matérielle des outils et des instruments de cette dernière. Après avoir mis en place quelques éléments de conceptualisation pour aborder cette question, nous suggérons que la spécificité des instruments de la génomique est à rechercher dans les modalités de leur *assemblage*. La deuxième section du chapitre est consacrée à illustrer ce point, en prenant comme exemple une technologie génomique centrale, à savoir les puces à ADN (*microarrays*). Nous montrons comment cette technologie est traversée et travaillée par des phénomènes organisationnels, économiques et politiques.

2 Voir par exemple les travaux de Karin Knorr-Cetina : KNORR-CETINA, 1999, *op. cit.* et K. KNORR-CETINA, 1981, *The Manufacture of Knowledge: An Essay on the Constructivist and Contextual Nature of Science*, Oxford, Pergamon Press.
3 J. FUJIMURA, 1987, "Constructing Doable Problems in Cancer Research: Articulating Alignment", *Social Studies of Science*, 17 (2), p. 257-293.
4 Voir par exemple GALISON, 1997, *op. cit.*

1 – Les formes élémentaires de la « machinerie épistémique » en génomique

Existe-t-il une spécificité des dispositifs instrumentaux de la génomique qui permette d'expliquer la place centrale qu'ils sont amenés à occuper dans l'organisation de la production des connaissances dans ce domaine ? En quoi les instruments de la génomique diffèrent-ils par exemple de ceux de la physique, ou même de ceux de la biologie moléculaire « classique » ? Nous avons commencé à répondre à cette question au cours du chapitre 2, en suggérant que la génomique était une forme nouvelle d'« histoire naturelle », contrastant notamment avec le mode « expérimental » à travers la place accordée à des opérations comme la cartographie, la prospection de données ou la reconnaissance de formes.

Dans cette section, nous nous demandons si cette spécificité de la génomique se traduit matériellement dans ses outils et dans ses instruments, ce qui permettrait d'expliquer par exemple pourquoi on voit progressivement se mettre en place des plateaux techniques mutualisés au sein de l'espace génomique. À cet effet, nous esquissons tout d'abord une conceptualisation des « machines épistémiques » des sciences contemporaines. Nous montrons ensuite que les machines épistémiques de la génomique ne diffèrent pas essentiellement de celles des autres sciences. Nous suggérons finalement que la spécificité de la génomique est à rechercher dans les modalités de *l'assemblage* des formes élémentaires de sa « machinerie épistémique », ce qui déplace l'espace de notre problème vers l'étude de ces formes situées d'assemblage.

1.1 – Outils, instruments et « machines épistémiques »

Les éléments de conceptualisation que je présente ici sont largement empruntés à la nomenclature analytique que propose Patrick Carroll-Burke[5] afin de rendre compte des formes spécifiques de la culture matérielle des sciences contemporaines. Caroll-Burke fait remarquer que l'on accorde habituellement peu d'intérêt à l'utilisation même de termes comme « outil » ou « instrument » lorsqu'il s'agit de décrire et d'analyser les pratiques

5 P. CARROLL-BURKE, 2001, "Tools, Instruments and Engines. Getting a Handle on the Specificity of Engine Science", *Social Studies of Science*, 31 (4), p. 593-625.

scientifiques. Pourtant, la pertinence de ces mots est problématique et mérite que l'on s'y attarde un peu.

Le mot « outil », s'il présente l'avantage de reconnecter la pratique scientifique avec le travail de la main, l'artisanat et la dextérité (l'outil comme objet fabriqué, utilisé directement par la main pour agir sur la matière), pêche par sa trop grande universalité, qui ne lui permet pas de dire grand-chose de spécifique à propos de la culture matérielle des sciences : un concept, une formule mathématique sont tout autant des « outils » qu'une souris *knock-out* ou un séquenceur d'ADN.

Le mot « instrument » est un peu plus approprié que le terme « outil », car il évoque la précision (une caractéristique importante généralement associée à la science) et l'instrumentalité, c'est-à-dire un raisonnement en termes de moyens et de fins. Cependant, le vocabulaire des instruments est lui aussi assez vague – un instrument, ce peut tout aussi bien être un scalpel qu'un spectromètre de masse – et il a surtout tendance à favoriser une vue des instruments comme le simple moyen des fins, occultant le fait que ces moyens sont *construits*, et exercent une influence sur les fins en question.

Pour Carroll-Burke, il y a une explication historique et politique au fait que le vocabulaire du « moteur » ou de la « machine » (*engine*)[6], employé dès le 17e siècle dans la science expérimentale pour désigner ce que nous nommerions aujourd'hui des instruments[7], s'efface progressivement des représentations de la science pour laisser place au vocabulaire de l'instrument, qui devient dominant au 20e siècle. Cet effacement renvoie en particulier au processus de professionnalisation des scientifiques, et au long travail de démarcation (*boundary-work*)[8] qu'ils entreprennent afin de déconnecter la science de la « pure mécanique » qui lui sert pourtant de substrat[9].

---

6 Voir la note 10 pour les questions de traduction.

7 La pompe à air, construite en 1662 par le physicien et chimiste irlandais Sir Robert Boyle (qui lui permettra de formuler la loi de la compressibilité des gaz) était par exemple désignée sous le terme de « machine pneumatique » ; les microscopes et les télescopes étaient fréquemment nommés « machines modernes ».

8 T. GIERYN, 1999, *Cultural Boundaries of Science: Credibility on the Line*, Chicago, University of Chicago Press.

9 Carroll-Burke mobilise en particulier les travaux de Steven Shapin et Simon Schaffer, qui montrent comment aux 17e et 18e siècles les distinctions sociales de classe et de statut entre les « gentlemen philosophes » et leurs « assistants mécaniciens » (les premiers s'appuyant sur les connaissances et les compétences techniques des seconds pour formuler leurs spéculations) se traduisent par l'effacement et « l'instrumentalisation » de ces derniers sur la scène des affirmations scientifiques. Plus tard, au 19e siècle, les ingénieurs – dont la professionnalisation est en rupture avec l'Ancien Régime, puisqu'elle associe statut social élevé et compétence technique – continuent d'être soumis à cette hiérarchie qui distingue la « science pure » de la science purement appliquée, et les « machines » sont reléguées à leur simple dimension « technologique » au sein de la dichotomie science/technologie. Toutefois, la centralité croissante de la « technologie » au sein de la « science » nécessite que les « scientifiques » parviennent à ériger des frontières pour séparer le bon grain (la science) de l'ivraie (la « pure mécanique »), tout en s'appropriant la « technologie » comme relevant de leur compétence (c'est un des aspects du *boundary-work* étudié par

La typologie proposée par Carroll-Burke rompt volontairement avec le vocabulaire de l'instrument, et s'exprime en termes de « machines épistémiques » (*epistemic engines*)[10]. Le mot « machine » est employé ici pour désigner des formes complexes et différenciées de la culture matérielle, qui réunissent en une forme relativement singulière et autonome des éléments hétérogènes[11]. Ce qui rend la notion de machine plus précise que le vocable d'instrument (et qui permet par exemple de faire la différence entre un séquenceur et un scalpel), c'est le fait que la machine incorpore des connaissances et des compétences hautement différenciées.

Le qualificatif « épistémique » signale que les machines dont il est ici question doivent être considérées comme jouant un rôle actif et crucial dans la production des connaissances : loin d'être de simples « instruments » *au service* de sa production, les machines épistémiques génèrent des connaissances. Leur qualité épistémique se manifeste par le fait qu'elles focalisent les activités de ceux qui les utilisent, canalisent les recherches, posent des problèmes et aident à les résoudre, et génèrent à la fois des objets de connaissance et des stratégies pour les connaître[12].

La recherche de ce que je nommerais les « formes élémentaires de la machinerie épistémique » peut nous aider à comprendre comment les machines sont construites (ou « bricolées », pour employer le vocabulaire de Knorr-Cetina, ou de Latour et Woolgar[13]) à partir de sources empiriques et locales, mais sont également façonnées par des considérations théoriques supra-locales. Carroll-Burke propose pour cela de classer les

---

Gieryn). Voir à ce propos : S. SHAPIN, S. SCHAFFER, 1985, *Leviathan and the Air-Pump: Hobbes, Boyle, and the Experimental Life*, Chicago, University of Chicago Press ; S. SCHAFFER, 1999, "Enlightened automata", *In:* W. CLARK, J. GOLINSKI, S. SCHAFFER (dir.), *The Sciences of Enlightened Europe*, Chicago, University of Chicago Press, p. 126-165 ; S. SHAPIN, "The Invisible Technician", novembre-décembre 1989, *American Scientist*, 77 (6), p. 554-563 ; GIERYN, *op. cit.*

10 Le concept d'*epistemic engine* est construit en référence aux « choses épistémiques » dont Rheinberger a montré l'importance dans son étude sur la synthèse protéique (RHEINBERGER, 1997, *op. cit.*) Je traduis ici le terme *engine* par « machine », pour son étymologie latine (*machina* : invention, engin). Le terme « moteur » me semble peu approprié ici, étant donné qu'il désigne en français un appareil servant à transformer une forme d'énergie quelconque en énergie mécanique, et ne rend pas justice au foisonnement de connotations que tente de capter Carroll-Burke (l'ingéniosité, l'inventivité, l'ingénierie, la genèse, le génie, etc.) Le terme « engin » aurait également fait un bon candidat, véhiculant les connotations renvoyant au sens latin d'*ingenium* (adresse, ruse, talent, intelligence…), mais le sens familier qu'il a fini par acquérir en français – l'engin comme objet dont on ignore le nom ou la fonction – rend son utilisation plus malaisée.

11 CARROLL-BURKE, *art. cit.*, p. 601.

12 *Ibidem*, p. 602.

13 Je renvoie ici à la notion de *tinkering* dans KNORR-CETINA, 1981, *op. cit.*, et également dans K. KNORR, 1979, "Tinkering Toward Success: Prelude to a Theory of Scientific Practice", *Theory and Society*, 8, p. 347-376. Sur l'activité de « bricolage » nécessaire pour discipliner les matériaux récalcitrants, voir LATOUR et WOOLGAR, 1979, *op. cit.*

catégories de la culture matérielle des sciences selon leurs « centres de gravité » : « Chaque catégorie de la culture matérielle est conçue en termes d'un centre de gravité qui attire des ''choses'' spécifiques dans sa sphère selon leur signification dans la pratique scientifique. […] Les pratiques auxquelles on s'intéresse ici sont celles qui s'organisent autour de la culture matérielle elle-même, plutôt que celles qui sont associées à des *domaines* scientifiques particuliers. Ce sont des pratiques ''supra-locales''. »[14]

C'est cette typologie, qui distingue les « mètres » (qui convertissent le monde en chiffres et permettent la manipulation mathématique), les « scopes » (qui rendent le monde disponible aux sens), les « graphes » (qui représentent le monde sous forme d'inscriptions) et les « chambres » (qui interviennent sur le monde par la manipulation physique), que je vais à présent brièvement présenter, et illustrer à partir d'exemples tirés de la génomique.

1.2 – Mètres, scopes, graphes et chambres

Mètres

Les « mètres » sont des machines qui convertissent des phénomènes naturels en chiffres, afin de permettre leur abstraction, leur formalisation et leur manipulation mathématique. Plus précisément, ce sont des objets-frontière actifs qui assurent la « transduction » des phénomènes du domaine naturel au domaine mathématique[15].

Une des caractéristiques importante des mètres, c'est leur capacité à conserver leur stabilité à travers des contextes temporels et spatiaux différents, même si leur signification peut varier lors du passage d'un contexte à un autre. Pour Carroll-Burke, les mètres *conditionnent* la recherche scientifique par l'alignement et l'intégration socialement

14 CARROLL-BURKE, *art. cit.*, p. 595. L'argumentation que développe Carroll-Burke autour de la dialectique local/supra-local doit beaucoup au concept d'objet-frontière (*boundary object*) tel qu'on le trouve chez Susan Star. Voir STAR et GRIESEMER, 1989, *art. cit.*, et BOWKER et STAR, 1999, *op. cit.*

15 La notion de « transduction », que Carroll-Burke semble emprunter à Gilbert Simondon, désigne chez ce dernier l'opération « par laquelle une activité se propage de proche en proche à l'intérieur d'un domaine, en fondant cette propagation sur une structuration du domaine opérée de place en place : chaque région de structure constituée sert à la région suivante de principe et de modèle, d'amorce de constitution, si bien qu'une modification s'étend ainsi progressivement en même temps que cette opération structurante. » (G. SIMONDON, 1989, *Du mode d'existence des objets techniques*, Paris, Aubier, p. 24.) La transduction est une opération qui établit une conversion d'un domaine à un autre : un microphone est par exemple un transducteur qui convertit les sons en énergie électrique, connectant ainsi une réalité physique à une réalité électronique. On parle également de transduction en biologie, par exemple lorsque l'information génétique des virus se propage à l'intérieur de cellules infectées.

régulés des pratiques locales de recherche qu'ils instaurent, permettant ainsi une intégration des ordres locaux de recherche dans une économie de pratiques supra-locale.[16]

Ce qui fait par exemple la différence entre un baromètre « domestique », accroché au mur d'une maison, et un baromètre utilisé en météorologie, c'est – au-delà de certaines caractéristiques (étalonnage, degré de précision, etc.) – le changement de signification de la machine dans les pratiques : la différence de contexte n'altère pas le caractère de « mètre » du baromètre, mais attire plutôt l'attention sur la manière dont il est intégré (ou non) dans un système, et l'utilisation qui en est faite.

Un exemple intéressant de mètre en génomique est le spectromètre de masse, une machine héritée de la physique, dont les origines remontent aux expériences de Sir Joseph Thomson, au laboratoire Cavendish (Université de Cambridge), sur la conductivité électrique des gaz, qui mènent à la découverte de l'électron en 1897[17]. Au cours de la première décennie du 20e siècle, Thomson construit le premier spectromètre de masse expérimental, afin de mesurer le rapport masse/charge des ions. Après la Première Guerre Mondiale, son disciple Francis Aston améliore significativement le spectromètre de Thomson, ce qui lui permet d'utiliser la machine pour étudier les isotopes[18]. À la même époque, Arthur Dempster (de l'université de Chicago) dote le spectromètre d'une nouvelle technique d'ionisation (encore utilisée de nos jours pour analyser de petites molécules). Tout au long du 20e siècle, le spectromètre de masse va proliférer sous une multitude de formes, intégrant des innovations techniques conçues pour l'adapter aux préoccupations spécifiques de ses domaines d'application. Ainsi, un des problèmes des chimistes était de concevoir un spectromètre qui permette d'analyser avec la même précision les éléments chimiques et des molécules organiques de taille réduite. Quatre techniques différentes sont alors développées et ajoutées au répertoire[19]. Alfred Nier (de l'Université du Minnesota) met au point durant la Seconde Guerre Mondiale un spectromètre à double focalisation qui

16 La stabilité des mètres n'empêche cependant pas que la justesse de leurs mesures puisse être remise en question. Cette stabilité est par ailleurs conditionnée par certains paramètres, comme des spécifications techniques. Elle est également garantie par des processus sociaux. Schaffer a montré comment, à travers la mise en place au cours du 19e siècle d'un système métrologique, on assiste à l'encastrement des mètres dans une régulation sociale des activités de mesure. Par exemple, les étalons de mesure sont contrôlés et protégés par des institutions (guildes, professions, gouvernements). Les mètres sont constitutifs à la fois de la science moderne et de l'ordre social contemporain : la métrologie est un « problème moral et politique » tout autant que scientifique. Les mètres sont des moteurs cruciaux de la standardisation des produits, de la monnaie, des systèmes fiscaux, de l'industrie, tout autant que de la science. Voir S. SCHAFFER, 2000, "Modernity and Metrology", *In* : L. GUZZETTI (dir.), *Science and Power: The Historical Foundations of Research Policies in Europe*, Luxembourg, European Union Publication, p. 71-91.

17 Thomson reçoit le prix Nobel de physique en 1906 pour ces travaux.

18 Aston reçoit le prix Nobel de chimie en 1922.

19 Le spectromètre à secteur magnétique à double focalisation (1942), la mesure du temps de vol ou TOF (*time-of-flight*, 1948), le principe du cyclotron (1949), et le filtre quadripolaire (1953).

lui permet de séparer les isotopes de l'uranium. La première bombe nucléaire sera fabriquée exclusivement à partir de l'uranium obtenu grâce à ce type de spectromètre de masse. À partir des années 1960, on observe des tentatives visant à adapter le spectromètre au contexte de la biologie. Celles-ci n'aboutiront que vingt ans plus tard à l'incorporation de nouvelles innovations technologiques – désorption laser assistée par matrice (MALDI[20]) en 1985, et ionisation par électrospray (ESI) en 1988 – rendant possible la spectrométrie des biomolécules, de complexité et de taille beaucoup plus importantes que les molécules inorganiques et les composés organiques simples. C'est ainsi que le spectromètre fait son entrée dans le monde de la génomique, où il est désormais principalement utilisé en protéomique pour séquencer et analyser les protéines.

L'histoire du spectromètre de masse illustre le fait que, malgré l'extension et la diversification de ses contextes d'utilisation, la machine retient une certaine stabilité dans sa « forme élémentaire » de mètre : tout spectromètre mesure le spectre de masse d'une substance donnée, c'est-à-dire convertit cette dernière en une distribution mathématique des éléments de différentes masses qui la constituent[21].

Scopes

Les « scopes » sont des machines qui cadrent, ciblent et augmentent la perception sensorielle des phénomènes. Ils sont la plupart du temps construits en privilégiant un sens particulier, comme l'ouïe (stéthoscope), ou la vue (microscope, télescope, etc.) Les scopes accomplissent eux aussi des transductions complexes, comme lorsque des dispositifs à ultrasons utilisent des ondes sonores pour rendre des objets visibles. Les scopes sont particulièrement liés aux « technologies de visualisation », dont il a été question au chapitre 2, et qui occupent une place centrale dans les sciences contemporaines[22].

L'oscilloscope est un exemple de scope, qui rend visible des signaux électriques[23]. Plusieurs appareils, qui ne portent pas tous le suffixe –scope, sont également des scopes : radars, sonars, scanners… Les scanners à puces d'ADN, utilisés en transcriptomique, sont

20 *Matrix Aided Laser Desorption/Ionization*.
21 L'histoire du spectromètre de masse est également une invitation à analyser les processus concrets qui ont permis le passage de cette machine du domaine de la physique à celui de la protéomique. Si à un certain niveau, tous les spectromètres de masse sont équivalents, il faut comprendre comment ils acquièrent une signification spécifique dans des contextes précis.
22 Cf. GUGERLI et ORLAND, 2002, *op. cit.* ; LATOUR, 1985, *art. cit.*
23 L'oscilloscope superpose également à cette « vision » des signaux électriques un système de coordonnées et des valeurs numériques, qui permettent de mesurer des caractéristiques du courant électrique (intensité, tension). Cet exemple montre bien que les appareils « concrets » sont des assemblages des différentes formes élémentaires que sont les machines épistémiques.

un exemple de scope : ils permettent, grâce à un système de couleurs, de visualiser l'expression des gènes[24]. Les algorithmes de reconnaissance de formes (*pattern recognition*) peuvent également être vus comme des scopes, en ce sens qu'ils rendent visibles sur l'écran d'un ordinateur les motifs récurrents d'information (*patterns*) contenues dans un échantillon génétique, motifs qui demeurent autrement « invisibles ».

La relative stabilité des scopes comme technologies de la perception scientifique ne doit cependant pas faire oublier que cette dernière est *disciplinée* par divers facteurs. Dans la pratique scientifique, il ne suffit pas de voir : il faut notamment que les membres d'une communauté expérimentale partagent une représentation commune de ce qui est vu, et une « théorie » du scope utilisé est donc nécessaire. C'est pourquoi, dans la pratique scientifique, les scopes sont indissociables des activités d'inscription qui servent à représenter ce qui est observé.

Graphes

Les « graphes » sont des machines à « écrire le monde ». Ils génèrent diverses formes d'inscriptions formalisées : graphiques, cartes, textes, dessins, etc[25]. Même s'il y un lien évident entre cette notion de graphe et la notion d'inscription chez Latour et Woolgar, puis dans les travaux ultérieurs de Latour[26], le fait de parler des graphes comme machines épistémiques attire davantage l'attention sur la fabrication matérielle des inscriptions que sur leur économie (c'est-à-dire par exemple comment les inscriptions s'accumulent dans des « centres de calcul » et sont configurés en « mobiles immuables », comment ils voyagent au-delà des frontières du laboratoire et servent à recruter de nouveaux alliés, etc.) Carroll-Burke semble suggérer ici qu'il n'est pas nécessaire de parler de toutes les machines épistémiques en termes d'inscriptions[27].

Les pratiques de cartographie génétique et physique ainsi que les enjeux, les stratégies et les technologies qui y sont associés (évoqués au chapitre 2), illustrent l'importance des graphes pour la génomique.

24 Voir le chapitre 2, notamment la figure 2.2.
25 En ce sens, une illustration scientifique d'un naturaliste est tout autant un « graphe » qu'un diagramme de dispersion en physique.
26 Voir LATOUR et WOOLGAR, 1979, *op. cit.* et LATOUR, 1987, *op. cit.*
27 Pour Carroll-Burke, lorsque l'on utilise uniquement le vocabulaire latourien de l'inscription pour parler des pratiques scientifiques, toutes les machines épistémiques finissent par ressembler à des graphes.

Chambres

Les « chambres » sont des machines qui interviennent sur les phénomènes naturels en les confinant, et en les soumettant à des formes de contrainte physique, impliquant très souvent le recours à des forces importantes.

C'est cet espace confiné, à l'intérieur duquel des phénomènes peuvent être capturés et manipulés, qui définit le plus souvent les chambres. La machine à vapeur, par sa capacité à convertir la chaleur en mouvement mécanique à l'intérieur de l'espace confiné du « moteur » en est une illustration. Cependant, ce sont parfois les forces elles-mêmes et non des dispositifs matériels qui assurent le confinement, comme c'est le cas avec la force électromagnétique dans les accélérateurs et les lasers[28].

Le caractère épistémique des chambres apparaît lorsque l'on considère par exemple le rôle joué par la machine à vapeur dans la conceptualisation des phénomènes liés à l'énergie, comme les lois de la thermodynamique[29]. Les chambres ont également été des moteurs cruciaux de l'expansion de la physique au 20^{e} siècle, comme le prouve la centralité des installations comme les accélérateurs à particules, les chambres de collision, les chambres à plasma, ou les chambres à bulles[30]…

Les chambres sont également présentes dans les dispositifs techniques de la génomique. L'ultracentrifugeuse en est une illustration : sous l'effet de la force centrifuge, les molécules des cellules, protéines ou acides nucléiques sont sédimentés selon leurs forme, poids, taille, densité, et viscosité. La centrifugation peut être faite dans un but préparatoire, afin d'utiliser les résultats de l'opération (molécules sédimentées) comme objets à soumettre à d'autres manipulations, ou dans un but analytique, afin de déterminer par exemple les coefficients de sédimentation et la masse des macromolécules analysées.

1.3 – Formes élémentaires et assemblages

Les catégories de machines épistémiques qui ont été présentées ici ne prétendent pas offrir un panorama exhaustif de l'ensemble des instruments utilisés dans les sciences

28 Les forces de confinement électromagnétiques sont également à l'œuvre dans le spectromètre de masse, afin de permettre de fragmenter la matière à analyser en ions.

29 Norton Wise, par exemple, a montré comment la machine à vapeur – « système matériel » encastré à la fois dans le microcosme de la recherche et dans le macrocosme de l'industrialisation de l'électricité – a permis l'émergence d'innovations scientifiques en physique. N. WISE, 1988, "Mediating machines", *Science in Context*, 2 (1), p. 77-113.

30 Voir le récit que fait Peter Galison de la construction de la première grande chambre à bulles d'hydrogène dans *Image and Logic* (GALISON, 1997, *op. cit.*)

modernes. Elles permettent plutôt d'attirer l'attention sur des éléments cruciaux et complexes de leur culture matérielle ainsi que sur des principes épistémologiques communs, qui influent sur l'organisation, la construction, et l'utilisation des dispositifs techniques, et produisent en retour des effets de connaissance.

Il est possible de tirer une première conclusion des développements qui précèdent : à un certain niveau (celui des formes élémentaires), la machinerie épistémique de la génomique n'est pas très différente d'autres disciplines comme la physique moderne. L'instrumentation de la génomique a recours aux mêmes types de machines que par exemple la physique des particules (mètres, scopes, graphes et chambres). Les développements que nous avons accordés à la conception de la génomique comme espace de problème au chapitre 2 peuvent alors être reformulés en ayant recours au vocabulaire de la machinerie épistémique comme ensemble de dispositifs à la fois générateurs de nouveaux objets de connaissance, et de stratégies de recherche qui s'attachent à l'exploration de ces objets nouveaux, et à la résolution des problèmes qui y sont attachés.

Si l'on tient à développer une approche qui maintient l'idée d'une diversité ou d'une « désunion » (*disunity*) des sciences[31], se manifestant à travers l'existence de ce que Knorr-Cetina appelle des « monopoles épistémiques indépendants, produisant des biens fort différents »[32], il faut alors s'efforcer de rapporter cette diversité aux modes d'assemblage de ces formes élémentaires, et aux significations locales que prennent les pratiques dans des contextes situés.

En particulier, dans le cas qui nous intéresse, il faut parvenir à rendre compte du contexte local et situé des modes d'articulation des machines de la génomique, qui président par exemple à la taille des équipements, à leurs caractéristiques techniques, mais également au type d'organisation dans laquelle ils sont insérés : division du travail, procédures d'accès, modes de financement, espace d'usages… Il faut également comprendre comment, à partir d'assemblages localisés, se construit une continuité entre les pratiques locales et une culture matérielle plus large. Considérer les machines épistémiques de la génomique comme des objets-frontière permet de montrer comment, alors qu'elles sont distribuées dans des espaces locaux, ces machines sont reliées entre elles à travers des réseaux supralocaux, par des réseaux qui gouvernent les métrologies, les activités industrielles et la production de connaissances.

31 P. GALISON, D. STUMP (dir.), 1996, *The Disunity of Science*, Stanford, Stanford University Press.
32 KNORR-CETINA, 1999, *op. cit.*, p. 4.

Je voudrais illustrer ce point dans la deuxième section du chapitre, en prenant comme exemple une machine épistémique importante de la génomique : la puce à ADN.

2 – Assemblages en action : l'exemple des puces à ADN (*microarrays*)

Nous allons à présent développer un exemple précis de mise au point et d'assemblage de machines épistémiques, emprunté à la technologie dite des puces à ADN, ou *microarrays*, qui sont des machines centrales de la transcriptomique. Le principe de base des *microarrays* est le suivant : une « grille » ordonnée (*array*) de molécules connues, servant de « sondes », est fixée sur un support de quelques centimètres carrés, et est mise en présence d'un échantillon de fragments d'acides nucléiques (ADN, ARN) marqués. Grâce à la spécificité de la réaction d'hybridation, les sondes agissent comme des hameçons, pêchant dans l'échantillon les séquences qui leur sont complémentaires, permettant ainsi l'identification de ce dernier[33].

On rapporte habituellement l'essor pris par la technologie des *microarrays* aux conséquences du *Human Genome Project*. Les données massives de séquençage que le HGP a permis d'obtenir, ainsi que la multitude de gènes jusqu'à lors inconnus qu'il a permis de mettre en évidence ont introduit deux enjeux majeurs : 1°) la nécessité de trouver un moyen d'ordonner, d'organiser, de classifier, et de cataloguer toutes ces données en une forme utilisable, et 2°) la nécessité d'avoir une vue globale des processus biologiques, la traditionnelle démarche « gène par gène » ne suffisant plus à la tâche de classification et d'identification des fonctions des gènes.

En reprenant cette histoire, nous montrons ici qu'elle s'inscrit dans un contexte multiforme antérieur au HGP. Ce cas illustre des processus sociaux complexes de définition réciproque entre utilisateurs et machines, dans un contexte où les instruments subissent des reconfigurations (certains éléments sont ajoutés, d'autres supprimés, des techniques alternatives apparaissent), et où le sens accordé aux pratiques liées aux *microarrays* fluctue. La description qui suit me permet également d'introduire certains éléments techniques nécessaires pour comprendre les enjeux liés à l'émergence des plateformes transcriptome dans l'espace génomique français, et qui seront abordés dans le prochain chapitre.

33 L'écriture de cette section doit beaucoup aux précieuses informations et patientes explications que m'ont apporté Geneviève Pietu, du Service de Génomique Fonctionnelle (CEA, Evry) et Hélène Pollard (Genopole Recherche, Evry), et pour lesquelles je les remercie vivement.

2.1 – Origines et fondements des *microarrays*

Il est généralement admis que l'origine des *microarrays* remonte aux travaux pionniers du britannique Edwin Southern, à l'Université d'Oxford, dans le domaine de la biochimie des nucléotides[34]. La méthode mise au point en 1975 par Southern, connue sous le nom de *Southern blot*, est considérée comme l'ancêtre des *microarrays* (bien que ces derniers diffèrent des techniques de *blot* par des aspects essentiels, que nous détaillerons plus loin). La technique du *Southern blot* consistait à utiliser des molécules marquées d'acide nucléique pour analyser d'autres molécules d'acide nucléique fixées sur un support solide, en tirant parti de phénomène d'hybridation qui se produit lorsque des brins complémentaires sont mis en contact[35]. Cette utilisation d'un brin d'ADN dont on connaît la séquence (intégrale ou partielle), appelé « sonde », afin de caractériser un brin inconnu, appelé « cible », est le principe fondamental à la base des *microarrays*. Ce qui diffère ensuite, ce sont les techniques utilisées pour fabriquer et fixer les sondes, ainsi que les méthodes de lecture et de traitement des signaux. Southern déposa des demandes de brevet en 1988 sur des techniques de synthèse *in situ* et par dépôt de sondes d'oligonucléotides pré-synthétisés[36], et fonda en 1995 la société Oxford Gene Technology Limited (OGT) afin de commercialiser ces technologies. Vers 1997, OGT détenait un ensemble de brevets fondamentaux, connus sous le nom de « *Southern Array Patents* », couvrant la fabrication et l'utilisation de *microarrays* d'ADN dans le domaine de la recherche génétique et génomique[37].

À la fin des années 1980, les entreprises pharmaceutiques utilisaient des techniques de chimie combinatoire dans leurs recherches de molécules actives pouvant servir de base au développement de nouveaux médicaments. Ces techniques, destinées à accélérer les processus de découverte, faisaient appel à la synthèse en parallèle de quantités massives de

34 Il est intéressant de noter ici que cette « paternité » est discutée par certains scientifiques, notamment des chercheurs britanniques spécialistes d'endocrinologie moléculaire à la London Medical School (University College) : R. EKINS, F. CHU, juin 1999, "Microarrays: Their Origins and Applications", *Trends in Biotechnology*, 17, p. 217-218. Ces auteurs rattachent le développement des *microarrays* à la tradition plus ancienne des essais immunologiques. Selon eux, les méthodes d'analyse de l'ADN développées par Southern et d'autres après lui, ne sont qu'une forme particulière de « tests de ligands », datant des années 1960 au moins, consistant à lier des molécules cibles avec un réactif spécifique qui les « reconnaît » (par exemple un anticorps), attaché à un support solide. Nous n'avons pas pu cependant pousser plus loin l'investigation dans le cadre de cette thèse.

35 Je renvoie ici aux explications développées dans chapitre 1.

36 J'explique plus loin en quoi consistent ces techniques.

37 Un brevet européen est accordé en 1994 (EP03732033) et un brevet américain (US5700637) en 1997.

composés chimiques (des bibliothèques d'acides nucléiques, de peptides, et d'autres petites molécules organiques), et recouraient à des systèmes de criblage à haut débit (*high-throughput screening*) afin de ne retenir parmi ces molécules candidates que celles susceptibles d'avoir des propriétés thérapeutiques. Ces systèmes de criblage reposaient sur des systèmes biologiques hautement sensibles, utilisant notamment le système immunitaire humain (réactions anticorps/antigène) comme modèle pour tester les réactions biologiques aux molécules actives.

Affymax Research Institute, une entreprise pharmaceutique spécialisée dans la découverte et la conception de médicaments, fondée en 1989 et installée à Palo Alto (Californie), était à cette époque leader dans cette technique de chimie combinatoire[38]. Un groupe de scientifiques, mené par un biochimiste et biophysicien nommé Stephen Fodor, y mit au point en 1991 un procédé de fabrication de « réseaux » d'oligonucléotides à haute densité sur de petites surfaces en verre (baptisées *chips*, « puces »). Ce procédé faisait appel à des technologies provenant de plusieurs domaines : la chimie combinatoire, la biologie, mais également l'électronique. En effet, pour fabriquer ces puces, Fodor et ses collègues recouraient à la photolithographie, une méthode initialement utilisée dans l'industrie des semi-conducteurs électroniques. Fodor et ses collègues mirent également au point des techniques de lecture de ces puces, qui employaient des méthodes de marquage fluorescent et un scanner au laser confocal pour mesurer les réactions à la surface de la puce avec une haute sensibilité et précision.

Conscient du potentiel commercial de ce procédé de fabrication par photolithographie des réseaux d'oligonucléotides à haute densité, couplé aux techniques de lecture, Fodor fonda en 1993 la société Affymetrix, une spin-off d'Affymax destinée à développer et commercialiser ces techniques. En 1994, Affymetrix commença à fabriquer et à vendre, sous la marque GeneChip®, l'un des tous premiers *microarrays* d'ADN.

Le développement des *microarrays* d'ADN est également fortement lié aux avancées du Projet Génome Humain aux États-Unis. La recherche de techniques de séquençage rapides, fiables et rentables permettant de séquencer le génome humain amenèrent des chercheurs du *national lab* d'Argonne à mettre au point une technique connue sous le nom de « séquençage par hybridation » (SBH), dont les origines remontent

38 Affymax Research Institute fut racheté en 1995 par le groupe Glaxo Smithkline, puis vendu en 2001 à un groupe de capital risque.

à une collaboration d'Argonne avec des chercheurs de l'Institut Engelhardt de Biologie moléculaire de Moscou en 1989, qui avait permis de développer l'idée d'une forme de *microarray* (le terme n'était pas utilisé) consistant à fixer grâce à une micropipette robotisée des oligonucléotides sur de petits carrés de gel de polyacrylamide polymérisés sur une plaque de verre. La technique de séquençage par hybridation utilisait ces *microarrays* pour fixer des séquences nucléotidiques du génome humain, considérées comme un ensemble de sous-séquences chevauchantes, et dont on tentait de déterminer simultanément la séquence. Il fallait ensuite réassembler ces fragments au moyen d'un programme informatique[39]. En 1994, la firme de biotechnologies Hyseq se lançait dans le séquençage par hybridation du génome humain, suite à un transfert de technologie du laboratoire d'Argonne (qui détenait le brevet). Cependant, l'utilisation du SBH pour le séquençage du génome humain fut supplantée par la méthode plus compétitive mise au point par Celera (*whole genome shotgun*) et par la méthode hybride adoptée par le consortium HGP (chapitre 2). Hyseq fut ainsi éliminé de la course au séquençage du génome humain. La technique du SBH contribua cependant de manière indirecte à l'essor de l'industrie des *microarrays*.

Au fur et à mesure que se déroulait le programme du HGP, visant à caractériser les génomes de l'homme et des organismes modèles, l'accumulation des données de séquences génomiques rendait nécessaire le développement de nouvelles méthodes d'analyse, dont l'échelle soit compatible avec les données et les objectifs fixés, à savoir l'analyse des différences génomiques entre espèces différentes et la caractérisation des fonctions des gènes nouvellement découverts.

L'intérêt des réseaux d'ADN à haute densité pour l'analyse à grande échelle des séquences génomiques était déjà connu (notamment grâce aux travaux publiés par Fodor et ses collègues), mais un besoin croissant se faisait ressentir auprès de la communauté académique pour des solutions plus flexibles et moins coûteuses que les puces d'Affymetrix (dont le coût était à l'époque prohibitif pour la plupart des laboratoires de recherche académique), afin d'étudier les mécanismes d'expression des gènes.

Une équipe de recherche de l'Université de Stanford, menée par Patrick Brown, travailla vers le milieu des années 1990 à développer une technologie qui permette la fabrication à peu de frais de *microarrays* d'ADN suffisamment flexibles pour permettre

39 La technique était très proche de celle du *whole-genome shotgun*, sauf que les fragments étaient de taille beaucoup plus réduite (se reporter au chapitre 2).

aux chercheurs d'utiliser les sondes et les cibles de leur choix. L'équipe mit au point une méthode utilisant un robot « spotteur » pour déposer plusieurs gouttes microscopiques d'ADN complémentaire ou d'oligonucléotides pré-synthétisés sur des surfaces de verre (des lamelles communément utilisées en microscopie). Les innovations technologiques mises au point par l'équipe de Stanford étaient principalement le robot spotteur ultrarapide et à haute précision (garant de la haute reproductibilité des manipulations), ainsi que l'utilisation de l'ADNc ou des oligonucléotides pré-synthétisés comme sondes.

En 1995, Brown et ses collègues publièrent un article utilisant un *microarray* d'ADNc fabriqué selon leur méthode pour des expériences sur l'expression génétique[40]. Cet article est considéré comme le premier décrivant l'utilisation des *microarrays* dans un contexte expérimental. On y trouve également la définition de référence du *microarray* comme « réseau ordonné et microscopique d'acides nucléiques, de protéines, de petites molécules, cellules ou autres substances, permettant l'analyse en parallèle d'échantillons biochimiques complexes. »[41]

En 1996, Brown et ses collègues rendirent accessible sur Internet l'ensemble des savoir-faire, outils, et conceptions permettant aux scientifiques de produire des *microarrays* d'ADN dans leurs propres laboratoires. Cette publication de l'information sur l'auto-fabrication des *microarrays* eut un impact décisif dans l'utilisation par les chercheurs académiques de *microarrays* à sondes pré-synthétisées. L'Université de Stanford obtint des brevets sur la technologie mise au point par Brown et accorda par la suite une licence à la firme Incyte Genomics (installée à Palo Alto) pour la fabrication d'instruments exploitant cette technologie (robots spotteurs).

L'histoire des *microarrays* a également connu des développements français. Au début des années 1990, les chimistes du Département de recherche fondamentale sur la matière condensée du CEA avaient mis au point une méthode électrochimique pour déposer sur des électrodes des films polymères fonctionnalisés, c'est-à-dire des sortes de tapis de molécules dans lesquels sont fixés une substance conférant à la surface de nouvelles propriétés. Un biologiste du CEA s'interroge alors sur la possibilité de ficher des molécules d'ADN sur ces surfaces. Un procédé de fabrication de puces à ADN, baptisé Micam (et breveté en 1994 par le CEA) voit alors le jour au laboratoire d'électronique de

40 M. SCHENA, *et al.*, 1995, "Quantitative monitoring of gene expression patterns with a complementary DNA", *Science*, 270, p. 467-470.
41 *Ibidem.* (Traduction de l'auteur.)

technologie de l'information (LETI) du CEA. Le procédé Micam, développé aujourd'hui par la firme Apibio (une start-up créée par le CEA et BioMérieux Pierre Fabre), consiste à greffer des sondes d'ADN pré-synthétisées sur une puce de silicium ponctuée d'électrodes en or, grâce à une réaction électrochimique dite de copolymérisation, qui forme sur l'électrode un film dans lequel sont fixées les sondes.

À partir de 1999, le CEA développe un projet méthodologique baptisé « Biopuces » ayant pour but de développer des dispositifs techniques comme les puces à ADN et à protéines, les laboratoires sur puces (*labs-on-chips*), les puces à cellules, ainsi que les outils pour exploiter ces technologies de puces : scanners, lecteurs, logiciels. Le projet « Biopuces » est développé à Grenoble, dans le cadre de *Nano2Life* et à Genopole Evry (au Service de génomique fonctionnelle.)

Dès la deuxième moitié des années 1990, avec l'industrialisation et la commercialisation des *microarrays*, on assiste à la multiplication des conflits juridiques opposant les acteurs dominants du marché. En mars 1997, Hyseq attaque Affymetrix pour utilisation frauduleuse de sa technique de séquençage par hybridation. Affymetrix, propriétaire de la technologie GeneChip, et désireux de s'imposer comme le leader du secteur attaque Incyte en la poursuivant pour contrefaçon de sa méthode d'élaboration de puces. Il s'ensuit une bataille juridique de longue haleine portant sur l'antériorité et la validité des brevets des uns et des autres, impliquant l'université de Stanford, Incyte, Hyseq et Affymetrix. L'université d'Oxford se met également de la partie à la fin des années 1990 (par le biais d'OGT) et entend faire respecter les différents brevets qui protègent les techniques mises au point par Edwin Southern en attaquant Affymetrix.

Toutes ces poursuites judiciaires finiront par être abandonnées, les différents acteurs signant au fur et à mesure des accords qui mettent fin aux actions engagées (ces types de négociations sont une pratique courante dans le domaine des biotechnologies). Ainsi, un accord est signé en mars 2001 entre OGT et Affymetrix. En novembre 2001, Affymetrix et Hyseq signent un accord par lequel Affymetrix obtient une licence commerciale sur les brevets de Hyseq liés à la technologie des puces, en échange d'une licence d'utilisateur portant sur des technologies pharmaceutiques. En novembre 2002 le conflit opposant Stanford et Incyte à Affymetrix se clôt également par la signature d'accords, dont le contenu exact reste secret, mais qui se traduisent notamment par le financement de bourses universitaires à Stanford par la société Affymetrix, et le départ de

la firme Incyte du secteur des *microarrays* en 2002, la firme se concentrant désormais sur des activités de découverte et de mise au point de nouveaux médicaments).

2.2 – Une technologie protéiforme, transversale et à usages multiples

Nous avons évoqué plus haut la filiation des *microarrays* avec les premières expériences biochimiques sur membranes poreuses réalisées à partir du milieu des années 1975 (*blots*). Il faut maintenant expliquer en quoi les *microarrays* s'en différencient de manière fondamentale, et possèdent matériellement une consistance épistémique spécifique. Ceci peut se résumer par quatre principes essentiels : le parallélisme, la miniaturisation, le multiplexage, et l'automatisation[42].

Le parallélisme désigne le fait que les *microarrays* permettent l'acquisition et l'analyse en parallèle de données massives, qui accélèrent la vitesse à laquelle les expériences se succèdent, et permettent de faire des comparaisons significatives entre les gènes ou produits de gènes représentés sur les puces. La miniaturisation des expériences, qui est une tendance générale de la recherche biomédicale, permet de réduire la consommation de réactifs et les volumes des réactions, ce qui augmente la concentration des échantillons et accélère la cinétique des réactions. Les *microarrays* permettent ainsi une détection des données rapide et de haute précision, grâce aux scanners à laser confocal. Le multiplexage est un terme issu de l'informatique et du domaine des télécommunications, qui désigne la concentration des données par regroupement sur une voie unique d'informations issues de plusieurs voies. En ce qui concerne les *microarrays*, cela signifie que des échantillons multiples sont analysés en un seul test, ce qui augmente la justesse des mesures, en éliminant d'éventuels biais comme la variation de puce à puce ou les écarts dans les conditions de réaction (puisque tout se passe simultanément, sur une seule et même puce).

Deux systèmes de fabrication des *microarrays* se sont aujourd'hui imposés sur le marché : la synthèse *in situ* et le dépôt de sondes pré-synthétisées ou microdéposition

42 Ces quatre principes, qui se retrouvent dans le fonctionnement des microprocesseurs informatiques, fondent la justesse de l'analogie des puces à ADN avec les puces informatiques. Cf. M. SCHENA, *et al.*, juillet 1998, "Microarrays: Biotechnology's Discovery Platform for Functional Genomics", *Trends in Biotechnology*, 16, p. 301-306.

(figure 6.1). Leurs succès sont liés aux processus historiques que nous avons évoqués plus haut.

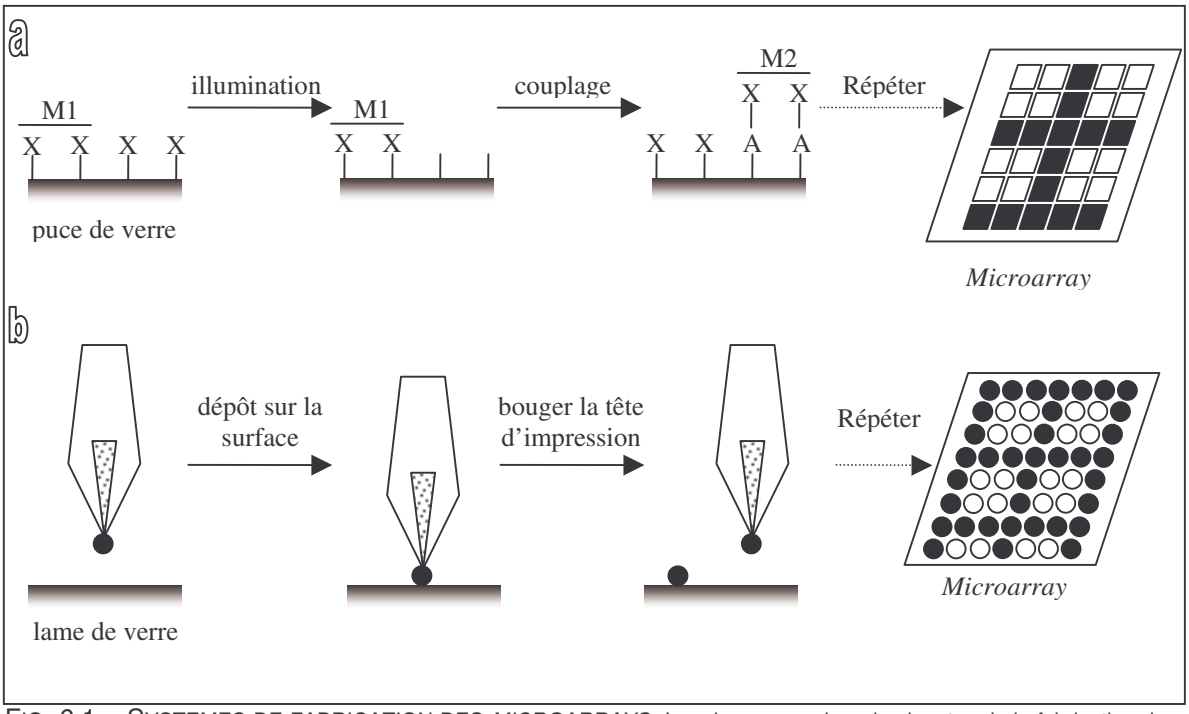


FIG. 6.1 – SYSTEMES DE FABRICATION DES *MICROARRAYS*. Les deux approches dominantes de la fabrication des puces à ADN sont représentées ici. (**a**) Photolithographie : une puce de verre traitée protégée par des groupes photolabiles (X) est activée de manière sélective pour la synthèse d'ADN grâce à l'illumination à travers un masque photolithographique (M1). La lame est ensuite inondée par une base d'ADN photoprotégée (A-X), ce qui résulte en un couplage sélectif sur des zones définies de la surface de la puce. On utilise un deuxième masque (M2) pour protéger de nouvelles zones. À l'issue d'un certain nombre de cycles de déprotection et de couplage, on obtient un *microarray* d'oligonucléotides à haute densité. (**b**) Microdéposition mécanique : un échantillon biochimique pré-synthétisé est introduit dans une aiguille par capillarité, et une goutte microscopique d'échantillon est transférée sur la lame de verre par contact entre l'aiguille et le substrat. Après un premier cycle de dépôt, l'aiguille est lavée et remplie d'un nouvel échantillon, et une nouvelle goutte est déposée sur la lame. Les systèmes de contrôle robotisés permettent à plusieurs de telles aiguilles de travailler en même temps sur la surface de verre.

La synthèse *in situ* consiste à construire des enchaînements d'acides nucléiques directement sur une surface solide (verre ou nylon) à partir des bases biochimiques A, T, G et C. Dans la technique photolithographique employée par Affymetrix (GeneChip), une surface de verre est traitée avec une substance photosensible qui se détruit au contact de la lumière, puis partiellement recouverte par un masque de forme définie, qui laisse certains sites accessibles à la lumière. L'illumination conduit à la déprotection des parties exposées, qui sont alors activés pour couplage chimique avec des nucléotides. En enchaînant plusieurs de ces étapes de protection, déprotection et de synthèse chimique, on arrive à construire des oligonucléotides de tailles et de séquences déterminées en des sites parfaitement définis de la puce.

La deuxième technique (issues des innovations développées par l'équipe de Brown à Stanford) consiste à synthétiser au préalable les sondes (on amplifie par PCR des molécules – de l'ADNc par exemple – puis on les purifie) et à en déposer de petites quantités sur des sites déterminés grâce à un robot microspotteur, qui « imprime » les sondes par contact direct avec la lame de verre[43].

Ces deux procédés de fabrication des puces à ADN s'intègrent dans deux systèmes technologiques aux caractéristiques différentes. Les puces de type Affymetrix présentent l'avantage d'offrir un nombre et une densité de sondes inégalés : dans le cas des *microarrays* humains, le nouveau format de puce proposé à partir de 2002 par la société californienne peut contenir jusqu'à 300 000 oligonucléotides, ce qui représente environ 38 500 gènes connus (l'ancien format contenait 14 500 gènes). Les possibilités des *microarrays* fabriquées par dépôt exogène de sondes sont beaucoup moindres, représentant environ 12 000 sondes par lame.

L'offre technologique commercialisée par Affymetrix est un système « clés en main », qui intègre la fourniture des puces préfabriquées, les réactifs et les protocoles nécessaires aux expériences, ainsi que les instruments de lecture des puces (scanner), les logiciels de représentation et d'analyse biologique des données. Un tel système fortement standardisé offre d'importantes garanties en termes de contrôle de la qualité et de reproductibilité des expériences[44]. À l'inverse, le système par microdéposition de sondes nécessite que soit prise en charge l'étape préalable de synthèse des sondes – ce qui implique un travail d'amplification, de purification et de tri des échantillons – puis celle de dépôt des sondes sur les puces. Tout cela suppose du temps, du matériel (réactifs, robots, équipement de biologie moléculaire), ainsi qu'un personnel qualifié disposant de compétences technologiques et scientifiques spécifiques, mais implique également un travail supplémentaire afin de d'assurer le contrôle de la qualité du processus global, et la standardisation des manipulations et des mesures (définition des protocoles) dans un système beaucoup plus hétérogène, qui provient de l'assemblage de plusieurs éléments issus de sources différentes (robots spotteurs, protocoles, instruments de lecture, logiciels).

Cependant le deuxième système, malgré son caractère relativement « artisanal », dispose d'une série d'atouts non négligeables. Il faut tout d'abord noter que le coût des

43 Il existe également des techniques de dépôt de sondes qui utilisent une technologie « jet d'encre » issue des imprimantes (propulsion piézoélectrique) à la place du microspotting.
44 En août 2004, Affymetrix a obtenu la certification ISO pour ses installations d'instrumentation et de production de *microarrays*.

solutions commerciales telles que celle proposée par Affymetrix a constitué le premier obstacle à son adoption par les laboratoires de recherche académique. Vers 1999/2000, il fallait débourser plus d'un million de dollars pour accéder à la technologie GeneChip, acheter les appareils et les puces (dont le prix unitaire peut dépasser les 200$), et profiter des services de formation et d'assistance proposés par Affymetrix, ce qui destine de fait un tel système à des clients « fortunés » comme les grandes entreprises de biotechnologies, l'industrie pharmaceutique, et éventuellement de grands centres de recherche académique. Le système par microdéposition coûte environ cinq fois moins cher, l'achat d'un appareil à fabriquer les puces et d'un scanner s'élevant à environ 200 000 dollars.

Au-delà des différences de coût, les puces obtenues par microdéposition permettent d'hybrider simultanément deux cibles sur une même sonde. Il est ainsi possible d'effectuer facilement des expériences de génomique fonctionnelle comparative, en mesurant et comparant en une seule expérience l'expression génétique de deux échantillons correspondant à des états physiologiques différents (tissus malades/tissus sains…) D'autre part, ce même système est apprécié par les chercheurs académiques pour sa flexibilité et sa versatilité : les *microarrays* obtenus contiennent exactement les sondes qu'ils souhaitent utiliser, et ils ont le sentiment de contrôler toutes les étapes allant de la fabrication à l'analyse biologique. Les puces Affymetrix, à l'inverse, sont souvent décriées par les chercheurs académiques comme étant des « boîtes noires » :

> *Nous ce qu'on aime bien avec les puces que nous fabriquons, c'est qu'on sait exactement ce qu'on y met… D'où viennent les clones, comment on s'y est pris, quels protocoles on veut utiliser, tout ça… Quand on fait les expériences, on peut changer rapidement des trucs dans le design de la puce… Le problème avec les puces Affymetrix, malgré le fait qu'elles sont très performantes, c'est que c'est un peu des boîtes noires… On ne sait pas vraiment ce qu'il y a dedans, on achète les puces et on ne peut pas les modifier ! Ça, ça pose souvent un problème à la culture de chercheur quand on veut travailler dans ce domaine.* (Chercheur en génomique fonctionnelle, entretien #20)

La variété des origines historiques du développement de la technologie *microarrays* se manifeste non seulement par les différences entre ses systèmes techniques et les caractéristiques de ses produits, mais également par l'éventail de ses applications. Comme évoqué précédemment, un des premiers contextes d'utilisation des puces à ADN fut le séquençage génomique par hybridation. Cette application disparut cependant rapidement avec la mise au point de méthodes de séquençage plus fiables et moins coûteuses.

Parce que les profils d'expression d'un gène ont un lien direct avec sa fonction, les puces à ADN sont devenus un instrument privilégié de la génomique fonctionnelle. Vers le

milieu des années 1990, les *microarrays* sont utilisés afin de mesurer le niveau d'expression de plusieurs milliers de gènes voire d'un génome entier, et de modéliser les mécanismes de régulation transcriptionnelle à l'intérieur de cellules ou d'échantillons de tissus, et ce dans de multiples conditions physiologiques ou pathologiques[45]. Ces études permettent également d'approcher la détermination de la fonction des gènes, ce qui fait des *microarrays* des instruments de découverte de gènes.

Grâce aux puces à ADN, les génomiciens ont pu montrer qu'il existe des relations significatives entre les changements dans les *patterns* d'expression des gènes et les modifications de l'état physiologique. Il a été notamment démontré qu'un grand nombre d'états pathologiques s'accompagnent de modifications des *patterns* d'expression. Ainsi, en couplant les variations d'expression génétique dans une population normale avec des données cliniques, il est possible d'établir des corrélations entre la présence de certains marqueurs d'expression et la prédisposition à certaines maladies. C'est à partir de ce principe que des kits de dépistage génétique de la prédisposition à certaines maladies (comme le cancer du sein) ainsi que des outils de diagnostic ont pu être développés. Les puces à ADN permettent également de suggérer de nouvelles cibles thérapeutiques. Par exemple, un gène dont l'expression est altérée de manière significative par rapport aux variations normales peut constituer une cible spécifique pour une inhibition moléculaire.

Enfin, la filiation de la technologie des *microarrays* avec les méthodes de la chimie combinatoire explique que les puces à ADN sont utilisées dans des secteurs au confluent de la génomique fonctionnelle et de l'industrie pharmaceutique, notamment en pharmacogénomique, afin de faire du criblage de molécules bioactives, de tester les effets et l'efficacité des médicaments sur les patients en fonction de leur profil génétique, et en toxicogénomique, afin d'étudier la toxicité de substances biochimiques, par exemple les effets secondaires potentiels de médicaments candidats.

45 La régulation transcriptionnelle, c'est-à-dire l'ensemble des mécanismes par lesquels des gènes sont exprimés ou non, est considérée comme le résultat émergent, conditionné par l'état physiologique, des interactions simultanées entre des milliers de gènes.

2.3 – Les *microarrays* comme plateforme

L'exemple des *microarrays* développé ici permet d'illustrer plusieurs phénomènes intéressants qui émergent et façonnent l'espace génomique. Nous observons tout d'abord que la technologie des puces à ADN est intégrée dans un contexte cognitif, technologique et organisationnel original, marqué par son caractère générique et transversal. La notion de généricité renvoie au fait qu'on a ici affaire à une technologie ouverte et à usages multiples : les puces à ADN sont capables de fournir des solutions *adaptatives* à un large éventail de problèmes émergents (déterminer la fonction des gènes, analyser les mécanismes de régulation génétique, cribler des molécules bioactives, tester l'efficacité ou la toxicité de médicaments candidats, etc.), par opposition à des instruments aux capacités *spécifiques*, liées à un ensemble fermé de problèmes, ou aux capacités *reproductives*, qui se contentent de fournir des solutions à un ensemble de problèmes déjà bien connus. La notion de transversalité désigne le fait que les outils peuvent assurer des services à un ensemble diversifié d'acteurs hétérogènes. Ici, les *microarrays* servent tout aussi bien à des chercheurs académiques désireux d'étudier la régulation transcriptionnelle qu'à la mise au point de tests de dépistage clinique, ou encore à des entreprises de biotechnologies qui souhaitent découvrir et tester de nouvelles molécules thérapeutiques…

Les *microarrays* peuvent donc être envisagés comme une véritable « plateforme » (figure 6.2), permettant le développement d'applications biomédicales et pharmaceutiques, l'avancée des connaissances scientifiques et leur valorisation économique, ainsi que la mise au point d'innovations technologiques (nouveaux procédés de fabrication des puces, prototypage de nouveaux instruments).

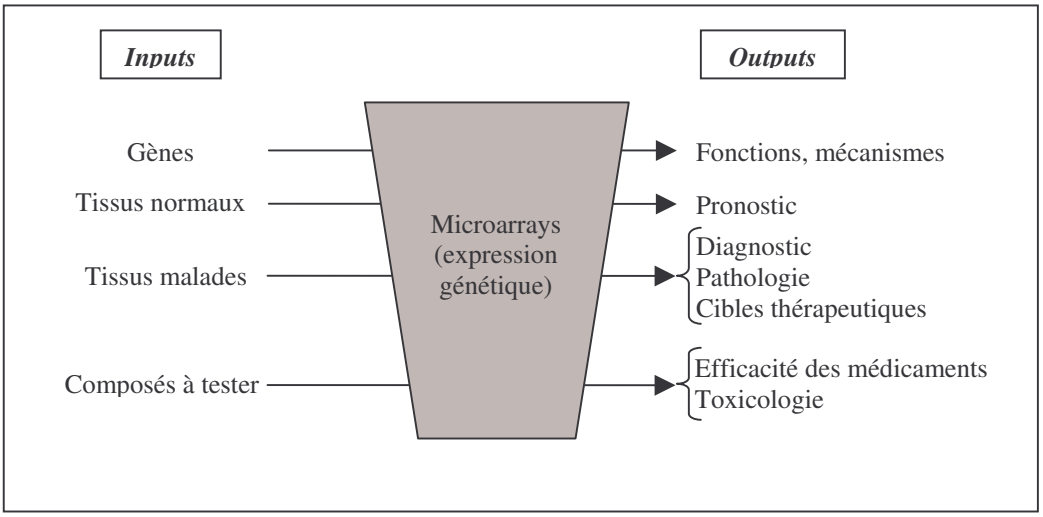


FIG. 6.2 – LES *MICROARRAYS* COMME PLATEFORME

Cependant, le fait que les *microarrays* constituent une plateforme ne signifie pas que cette dernière se présente spontanément comme un espace intégré et uniforme. En effet, la diversité des applications potentielles, ainsi que les caractéristiques des systèmes techniques concurrents ont plutôt tendance, au contraire, à favoriser une segmentation des utilisateurs de la technologie. Par exemple, le coût prohibitif du système Affymetrix pour la plupart des laboratoires de recherche académique pris individuellement amène les chercheurs à lui préférer le système par microdéposition, qui présente en outre l'avantage d'une plus grande flexibilité dans la conception des expériences. Inversement, les entreprises de biotechnologies et l'industrie pharmaceutique ont tendance à préférer une solution clés en main comme le système Affymetrix, moins coûteux en temps, qui ne requiert pas de compétences particulières pour les fastidieuses étapes de préparation des sondes, et offre de fortes garanties de standardisation et de qualité. La segmentation renvoie ici principalement à deux groupes d'utilisateurs de la technologie (schématiquement : les chercheurs académiques et les industriels) qui se distinguent par leurs capacités financières et la façon dont ils inscrivent la technologie des puces dans leurs activités (utilisation dans un contexte expérimental ou utilisation plus routinisée).

Pourtant, il existe indéniablement dans l'exemple développé ici des processus à l'œuvre qui favorisent la convergence et l'intégration des pratiques, et qui tendent à brouiller les frontières traditionnelles entre des catégories dichotomiques (public/privé, fondamental/appliqué, science/technologie, recherche/industrie). C'est le dispositif

instrumental des *microarrays* lui-même qui se fait l'intermédiaire de ces effacements, à travers des dimensions techniques, organisationnelles, économiques, et politiques.

On peut comprendre cet équilibre entre phénomènes intégrateurs et phénomènes de divergence en le replaçant dans le cadre analytique de ce que Terry Shinn nomme la « recherche-technologie » (*research-technology*)[46]. Dire que les *microarrays* sont une instance de « recherche-technologie » revient à mettre en avant le caractère ouvert de ce dispositif instrumental, qui assure un service à des sphères multiples, et autorise des pratiques orientées à la fois vers la production de biens (cibles thérapeutiques, kits de dépistage et de diagnostic, tests de toxicité) et la théorisation (découverte de la fonction de gènes, modélisation des mécanismes transcriptionnels). Une telle continuité entre la technologie et les savoirs académiques est assurée par plusieurs facteurs, et sont le fruit d'un véritable travail d'articulation.

Un premier élément à prendre en considération est le statut d'objet-frontière des *microarrays*. La technologie des puces à ADN fonctionne selon un principe fondamental, qui permet de mesurer l'expression génétique et de visualiser les profils d'expression. Quel que soit leur statut, tous les utilisateurs de cette technologie se retrouvent donc autour de la machine, de ses composants instrumentaux (robots, scanners, logiciels, algorithmes) ainsi que de ses artefacts et matériaux (échantillons, réactifs, supports) et de ses formes d'expressions fondamentales (graphes comme les profils d'hybridation, ou les courbes normalisées d'expression). Tous les utilisateurs sont liés par une même « théorie » de cette machine, de ce qu'elle permet de mesurer et de voir, et des conséquences qu'il est possible d'en tirer (comme les corrélations entre niveau d'expression et état physiologique, entre profil d'expression et fonction des gènes). Ils partagent de fait une même métrologie, un même vocabulaire, des gestes techniques et des protocoles semblables. Dans le même moment, le dispositif instrumental des *microarrays* est suffisamment ouvert et flexible pour s'adapter localement aux intérêts particuliers qui motivent son utilisation, et prendre une signification spécifique lorsqu'il s'encastre dans des pratiques et des applications situées : théoriser les mécanismes de régulation transcriptionnelle, connaître les effets des irradiations ionisantes sur les cellules, analyser les effets de l'environnement physiologique sur la programmation des cellules souches, produire des kits de diagnostic du cancer du

46 B. JOERGES, T. SHINN (ed.), 2001, *Instrumentation Between Science, State and Industry*, Dordrecht, Kluwer Academic Publishers ; T. SHINN, B. JOERGES, 2002, "The Transverse Science and Technology Culture, Dynamics and Roles of Research-Technology", *Social Science Information*, 41 (2), p. 207-251.

sein, trouver des cibles thérapeutiques nouvelles, tester l'efficacité des médicaments, mesurer la toxicité de composés biochimiques…

Un deuxième élément crucial concerne le caractère dynamique de l'économie des relations entre les différents utilisateurs de la plateforme *microarrays*. Loin de se borner à une configuration donnée, productrice de hiérarchies et d'identités figées parmi les utilisateurs, une technologie comme celle des *microarrays* est au contraire constamment redéfinie et travaillée par des phénomènes organisationnels, économiques et politiques. Comme nous le développerons dans le prochain chapitre, un certain nombre d'événements sont venus bouleverser les clivages traditionnels qui séparaient des catégories d'utilisateurs des *microarrays* comme les chercheurs académiques, les cliniciens ou les industriels.

Par exemple, une fois que la firme Affymetrix a réussi à établir une position quasi-monopolistique dans le domaine de la fourniture de puces à ADN préfabriquées, elle a commencé à développer une politique visant à attirer les laboratoires de recherche académique, en leur proposant par exemple des remises commerciales sur les produits du système GeneChip (puces, scanners, logiciels, etc.) à condition que ceux-ci soient exclusivement utilisés dans un contexte de recherche fondamentale, et ne servent pas à développer des applications commerciales. De ce fait, il devenait envisageable pour des chercheurs académiques d'avoir accès à la technologie GeneChip.

En France, à partir d'octobre 2000, le ministère de la Recherche a financé l'achat de deux systèmes Affymetrix et développé un programme de subvention à l'achat de puces Affymetrix par les laboratoires publics de recherche[47]. Ce programme, adossé au Réseau National des Génopoles et inscrit dans des transformations plus générales, supposait que des utilisateurs variés (cliniciens ou fondamentalistes appartenant à des organismes divers, et poursuivant des programmes de recherche variés) se mettent à partager les mêmes équipements. Le programme a ainsi introduit d'importantes recompositions organisationnelles, en rapprochant notamment des organisations jusqu'alors faiblement couplées et reposant sur des logiques de fonctionnement différentes. Il a également reconfiguré les relations et les hiérarchies entre chercheurs, sous la forme de coalitions disciplinaires, techniques et industrielles inédites.

C'est à l'exploration de ces transformations qu'est consacré le prochain chapitre.

47 Ce point sera développé au chapitre 7.

Notes et documents du Chapitre 6

Fig. 6.1 – Éléments de chronologie

Année	
1975	Edwin Southern met au point la technique du *Southern blot.*
1985	Mise au point du MALDI (désorption laser assistée par matrice) : la spectrométrie de masse est intégrée à l'espace génomique.
1988	Mise au point de l'ionisation par électrospray (ESI) en spectrométrie de masse.
1989	Fondation d'Affymax Research Institute (Palo Alto). Recherches sur les puces à oligonucléotides au laboratoire d'Argonne, et développement de la technique de séquençage par hybridation (SBH).
1991	Stephen Fodor (Affymax) met au point une technologie de fabrication de puces à ADN par photolithographie.
1993	Fodor fonde la société Affymetrix, une spin-off d'Affymax.
1994	Affymetrix fabrique et commercialise la technologie GeneChip®. Transfert de la technologie SBH d'Argonne vers la firme Hyseq. Mise au point au CEA du procédé MICAM pour fabriquer des puces à ADN.
1995	Southern fonde la société Oxford Gene Technology (OGT). L'équipe de Patrick Brown (Université de Stanford) décrit la première utilisation, dans un contexte expérimental, de *microarrays* fabriqués par microdéposition de sondes pré-synthétisées.
1996	Brown *et al.* publient sur Internet les savoir-faire et conceptions permettant aux chercheurs de produire leurs propres *microarrays* d'ADN grâce à la technique de microdéposition. Incyte Genomics obtient une licence de Stanford pour fabriquer des instruments exploitant cette technologie.
1997	OGT détient les brevets fondamentaux sur la technologie des *microarrays*, connus sous le nom de *« Southern Array Patents ».* Début des batailles juridiques opposant Hyseq, Affymetrix, Incyte, Stanford et OGT à propos des brevets liés aux *microarrays*.
2000	Octobre : début du programme Affymetrix du ministère de la Recherche (France) : financement de l'achat de 2 machines Affymetrix et subventions (sur appel d'offres) à l'achat de puces GeneChip.
2001	Mars : OGT et Affymetrix mettent fin à leurs désaccords. Novembre : Affymetrix et Hyseq mettent fin à leurs désaccords.
2002	Novembre : Clôture du conflit opposant Stanford et Incyte à Affymetrix. Incyte suspend ses activités liées aux *microarrays* pour se concentrer sur le *drug discovery*. Affymetrix propose une nouvelle puce humaine, représentant environ 38 500 gènes.

Chapitre 7 – Des plateformes dans l'espace génomique

Introduction

En France, c'est à travers la catégorie des « très grands équipements » (TGE) qu'ont été traditionnellement conceptualisés la promotion, le financement, la construction et l'organisation des dispositifs instrumentaux lourds de la recherche scientifique[1]. Cette manière d'appréhender la réalité instrumentale des sciences contemporaines s'est historiquement forgée au point de convergence de préoccupations épistémiques, politiques et économiques.

C'est au sein de l'astronomie et des sciences physiques (entendues au sens large) que le besoin de disposer d'instruments « lourds » a d'abord émergé. Des réalisations comme l'Observatoire du Pic du Midi (1878) ou le grand électroaimant de Bellevue[2] apparaissent ainsi comme les premiers Très Grands Équipements dont s'est dotée la France. À la fin de la Seconde Guerre Mondiale, la construction du Centre Européen de la Recherche Nucléaire[3] (CERN) comme premier laboratoire scientifique européen marque une étape majeure dans la volonté politique de construire une science européenne qui dépasse les antagonismes historiques, dans un contexte où les ressources des pays sont très affaiblies par la guerre, et où les moyens financiers et humains de plus en plus importants requis par les investigations scientifiques poussent à une mutualisation des efforts[4]. Le

1 Cette catégorie n'est pas spécifiquement française. On la retrouve notamment utilisée dans les rapports de l'OCDE (voir par exemple OCDE, 1995, *Très Grands Équipements scientifiques en Europe : Analyse des textes juridiques réglant les coopérations institutionnelles*, Paris, Organisation de Coopération et de Développement Économiques.) La notion de *large-scale research facility*, utilisé aux États-Unis et dans d'autres pays européens renvoie également à une réalité similaire. Cependant, ce qui m'intéresse ici, c'est la manière dont les TGE ont été historiquement constitués, dans le contexte français, comme un cadre guidant les politiques publiques en matière d'évaluation des besoins scientifiques de la nation, et un moyen de financer, recenser, suivre, décrire et gérer les grandes infrastructures de recherche.

2 Voir à ce sujet T. SHINN, 1993, "The Bellevue Grand Électroaimant 1900-1940: Birth of a Research-Technology Community", *Historical Studies in the Physical and Biological Sciences*, 24 (1), p. 157-188.

3 Les premières propositions pour la création du CERN émergent autour de 1949. Le CERN est crée en 1954, et mis en service en 1957.

4 Se reporter à D. PESTRE, J. KRIGE, 1992, "Some Thoughts on the Early History of CERN", *In:* P. GALISON, B. HEVLY, *Big Science: The Growth of Large-Scale Research*, Stanford, Stanford University Press, p. 78-99.

rythme de construction des très grands équipements scientifiques s'accélère ensuite dès la fin des années 1960[5].

Le gigantisme des installations construites est une première caractéristique « évidente » qui a servi à définir les TGE. Ce gigantisme renvoie directement à la culture matérielle des disciplines scientifiques concernées : il est lié au fait qu'un accroissement dans la précision et la sensibilité des machines épistémiques à concevoir pour étudier la matière et l'univers se traduit matériellement par des effets sur la taille de celles-ci[6]. En effet, des niveaux d'énergie de plus en plus importants ont été progressivement requis pour soumettre à la question les composants les plus intimes de la réalité physique, afin de rechercher par exemple des particules élémentaires prédits par le « modèle standard » de la physique des hautes énergies (comme le boson de Higgs, pour lequel le Large Hadron Collider a été construit). Il a fallu fabriquer des chambres permettant de confiner et de manipuler de manière adéquate ces hautes énergies, ainsi que des détecteurs de plus en plus sensibles et précis[7]. Observer plus loin et plus précisément l'univers a demandé la fabrication de télescopes de plus en plus puissants (donc plus grands), mais aussi de disposer plus loin dans l'espace les dispositifs d'observation (satellites). Les moyens requis pour accomplir ces changements d'échelle ont rapidement été hors de portée des laboratoires traditionnels, et ont nécessité des investissements nationaux, voire transnationaux.

Plusieurs caractéristiques corrélatives au gigantisme des machines épistémiques des sciences physiques et de l'univers sont également des ingrédients dans la construction de la catégorie de TGE. Tout d'abord ces machines nécessitent des investissements financiers très élevés pour leur construction, leur fonctionnement et leur maintenance. Elles ont de ce fait tendance à exister en exemplaires uniques, et à être construites sur des sites géographiques stratégiquement choisis. Elles sont typiquement encastrées dans des régimes de production scientifique « communautaires »[8], incarnés par de vastes collaborations transnationales qui peuvent rassembler plusieurs milliers de chercheurs et de techniciens, et impliquer jusqu'à des centaines d'institutions différentes[9]. L'organisation du travail au sein

5 Pour un aperçu de différents TGE installés (en partie ou en totalité) sur le territoire français, se reporter à la figure 7.1 en fin de chapitre.
6 Je renvoie ici aux concepts établis au chapitre 6.
7 Voir GALISON, 1997, *op. cit.*
8 KNORR-CETINA, 1999, *op. cit.*
9 Knorr-Cetina, entre autres, montre que dans les années 1980, la taille des collaborations en physique des hautes énergies a fortement augmenté de manière corrélative à la taille (donc à la complexité) des détecteurs

de ces groupes est d'emblée marquée par une forte et indispensable dimension collective afin de manipuler correctement et efficacement ces « superorganismes »[10] que sont les instruments.

Constituée au fil du temps, et au gré des réalisations (souvent effectuées dans le cadre de partenariats européens), la notion de TGE s'est progressivement imposée comme une catégorie pour penser le soutien des pouvoirs publics français à la construction des équipements scientifiques lourds, dans le cadre de l'organisation de la recherche et de la technologie. Cette catégorie intègre une forte dimension de stratégie étatique, que l'on peut au moins faire remonter à la constitution politico-économique des « grands programmes » dans les années 1960, visant à assurer l'indépendance et la souveraineté de la France dans des domaines tels que l'énergie nucléaire, l'aéronautique, l'espace, ou l'informatique[11]. Les choix en matière de grands équipements à financer ont ainsi été déterminés par la rencontre entre un état des besoins scientifiques, des intérêts politiques et des bénéfices économiques escomptés (en termes de valorisation de la science produite au moyen des grands équipements.)

Alain Pavé et Claudine Laurent[12] suggèrent que la définition et la nomenclature actuelles des TGE sont très dépendantes de ces processus historiques de convergence entre des enjeux stratégiques à la fois scientifiques, politiques et économiques. Même s'il n'existe pas de définition administrative *ex ante* des grands équipements, ces auteur montrent comment vers le milieu des années 1990 se stabilise une définition officielle des TGE comme instruments « dont l'importance et le coût pour la communauté scientifique française justifient un processus de décisions coordonnées au niveau national, ainsi que des engagements financiers pluriannuels, qui les inscrivent donc dans la durée (en général plus de 10 ans). Le coût d'investissement initial est supérieur à 100 MF. Ces équipements peuvent intéresser une ou plusieurs disciplines. Ils peuvent entrer dans le cadre de coopérations internationales. Ils constituent un pôle d'attraction pour les chercheurs de divers organismes nationaux ou étrangers. »[13]

---

nécessaires à l'exploration de régimes d'énergie de plus en plus élevés, mais également parce que des instituts de physique de par le monde ont cherché à avoir accès à des instruments uniques comme le Large Hadron Collider du CERN. *Ibidem*, p. 160.

10 *Ibidem*, en particulier p. 111-137.

11 Voir MUSTAR et LARÉDO, 2002, *art. cit.*

12 A. PAVÉ, C. LAURENT, 2002, « Les très grands équipements scientifiques : vers une évolution des concepts et des moyens », *Natures, Sciences, Sociétés*, 10 (2), p. 80-92.

13 *Ibidem*, p. 83-84.

Cette définition, produite selon un angle principalement budgétaire, fait des TGE un outil comptable apte à être utilisé par les décideurs politiques afin d'afficher les priorités nationales en matière de programmation de la recherche scientifique et technologique, et de suivre l'allocation des crédits par la Budget civil de recherche et de développement (BCRD).

C'est dans un tout autre cadre qu'ont été mises en place à partir de 1999 la politique de financement des équipements de recherche en génomique. Malgré l'affichage de Genoscope comme le premier « grand instrument » des sciences de la vie en France, aucune des réalisations nationales en matière de génomique (CNS, CNG, génopoles) n'émargent aux TGE[14]. C'est que la génomique vient bousculer les catégories traditionnellement utilisées pour penser les grands équipements scientifiques. Ses « grands instruments », par leurs modalités d'assemblage, ne cadrent pas avec les conceptions traditionnelles, héritées des sciences physiques : les plateformes génomiques sont des réseaux d'instruments de taille réduite, dispersés sur le territoire (avec certes des effets de concentration autour de certains pôles locaux de spécialisation), et leur coût n'est pas comparable à celui d'un accélérateur à particules ou d'un synchrotron. Pourtant, la question de la rentabilité scientifique, technologique et économique des instruments est ici également au centre des préoccupations.

Dans ce chapitre, nous nous intéressons à la manière dont a émergé la catégorie de « plateforme technologique » pour organiser l'instrumentation de l'espace génomique, catégorie qui remplace dans ce domaine la notion de « grand équipement ». La volonté affichée ici par les pouvoirs publics est de « doter la France de centres nationaux de ressources et de plateaux technologiques permettant à la communauté scientifique de développer des grands programmes nationaux en génomique et post-génomique. La communauté scientifique pourra ainsi disposer de grands équipements technologiques de niveau international. »[15] Ce programme passe par la mise en place d'un réseau décentralisé d'équipements, assorti de conditions de partage et d'ouverture des instruments à une pluralité d'utilisateurs.

14 Il n'existe en France que deux TGE dédiées aux sciences de la vie : la participation française à EMBL (7 M€ en 2000) et le programme « Sciences de la vie dans l'espace » (23,6 M€ en 2000). Se reporter à la figure 7.1.

15 Description du Programme Génomique sur le site Web du ministère de la Recherche : http://www.recherche.gouv.fr/recherche/aci/genob.htm

1 – Une politique des instruments ?

La notion de plateforme, telle que nous l'avons rencontrée au chapitre précédent, mettait en avant deux caractéristiques importantes des dispositifs instrumentaux de la génomique, à savoir leur généricité et leur transversalité, qui permettent en partant d'une base technologique commune de penser la pluralité des groupes d'utilisateurs, ainsi que la diversité des utilisations possibles selon les contextes spécifiques dans lesquels cette base est réencastrée. Ces caractéristiques générales ne disent cependant rien des différents arrangements institutionnels présidant à ces assemblages.

Des activités centrées autour de « plateformes technologiques » existent par exemple au sein d'entreprises privées, qui développent et produisent à l'intention de clients publics ou privés du matériel génétique à façon (fabrication d'oligonucléotides, de puces à ADN, purification de protéines, etc.) et offrent des services basés sur des compétences et des savoir-faire liés à la détention d'équipements adéquats, associés à des garanties de qualité et de standardisation (travaux de séquençage et d'analyse de séquences, par exemple)[16]. Des exemples de ce type ne manquent pas : au début des années 1990, l'entreprise française Genset, installée dans les locaux du laboratoire Généthon, développait des activités commerciales en utilisant sa plateforme de séquençage, et livrait des cibles thérapeutiques à ses clients. Dans un deuxième temps, à la fin des années 1990, l'entreprise a entrepris une réorientation stratégique vers le domaine de la pharmacie (*drug dicovery and design*) et la recherche biomédicale. La firme américaine Myriad Genetics a également utilisé sa plateforme de séquençage capillaire pour développer une activité de tests de dépistage de la prédisposition génétique au cancer du sein[17].

Dans cette section du chapitre, c'est à un autre type de plateformes que nous nous intéressons. Il s'agit de celles qui se développent à la fin des années 1990 dans les laboratoires de recherche académique, lorsque des dispositifs de politiques publiques induisent une transformation du mode de financement et d'accès aux équipements de recherche génomique, par la mise en place du réseau national des génopoles, et reconfigurent l'instrumentation en un outil de politiques publiques, à côté de dispositifs plus traditionnels (collaborations entre l'industrie et l'université, incubateurs, etc.)[18] Même si ces plateformes partagent plusieurs caractéristiques générales avec des plateformes

16 V. MANGEMATIN *et al*., 2003, "Sectoral Systems of Innovation, SMEs Development and Heterogeneity of Trajectories", *Research Policy*, 32 (4), p. 621-638.
17 Voir CASSIER et GAUDILLIÈRE, 2000, *art. cit.*
18 On pourra voir PEERBAYE et MANGEMATIN, 2005, *art. cit.*

privées, notamment en termes de généricité et de transversalité des outils, un aspect important pour nous concerne les transformations qu'elles entraînent dans l'organisation du travail scientifique, notamment par la nécessité pour les laboratoires de désormais ouvrir l'accès des équipement qu'ils hébergent à des utilisateurs « extérieurs » (provenant d'organismes divers, voire d'entreprises privées), ainsi que la nécessité pour les chercheurs de partager les équipements dans le cadre de leurs recherches, et de développer des activités de service à l'intention de ces utilisateurs extérieurs.

Il existe des contextes dans lesquels le partage d'équipements est inscrit dans des pratiques routinières. Dans le contexte hospitalier par exemple, l'accès à des équipements d'analyse de toute sorte (scanners à résonance magnétique nucléaire, échographes, angiographes, etc.) fait l'objet d'une régulation précise, avec des procédures d'accès, des calendriers. Cependant, dans le contexte de la génomique, l'introduction du principe de partage des équipements a provoqué des bouleversements importants, et recouvre des enjeux stratégiques majeurs. Les logiques qui ont présidé à cette réorganisation sont à la fois scientifiques, puisque l'accès à ces équipements est indispensable à la poursuite de recherches dans le domaine, et politiques, puiqu'il s'agit d'un mode de contrôle et d'orientation des pratiques et des programmes de recherche de la part des pouvoirs publics et des organismes de recherche.

Je relate ici la manière dont la mise en place de ces plateformes s'est effectuée dans le cadre de la génomique. Ces plateformes, qui peuvent être interprétés comme un investissement de forme majeur intervenant dans l'espace de la génomique, viennent s'encastrer dans – et interagir avec – des arrangements organisationnels préexistants. Dans le même temps, ces dispositifs sont utilisés pour promouvoir des visions sur l'évolution souhaitable de l'organisation.

1.1 – Partager des instruments de recherche : la mise en place des plateformes génomiques

En France, la grande majorité des dispositifs instrumentaux dont étaient dotés les laboratoires de recherche génomique ont été historiquement construits autour des équipements et des compétences développés *in situ* au sein d'universités, de centres hospitalo-universitaires et de laboratoires rattachés à des organismes publics de recherche (CNRS, INSERM, INRA, CEA). Ces dispositifs, dans leur vocation première et quasi

unique, étaient destinés à permettre l'avancée de programmes de recherche internes à chacun de ces laboratoires. Des laboratoires à vocation nationale[19] tels Genoscope ou le Centre National de Génotypage constituaient à bien des égards des exceptions dans ce paysage.

À partir de 1999, avec la mise en place du Programme Génomique et le processus de « génopolisation » de la recherche génomique, les pouvoirs publics ont contribué à transformer sensiblement une telle configuration. En effet, les financements incitatifs accordés par le ministère de la Recherche *via* le Fonds National de la Science[20] ont modifié le mode de renouvellement des équipements des laboratoires, en introduisant des conditions de mutualisation et de regroupement des instruments financés au sein de plateformes clairement identifiées (repérables dans un premier temps grâce à leur labellisation en tant que génopoles) ainsi que des conditions d'ouverture de ces plateformes à une pluralité d'utilisateurs.

L'émergence de ce type de plateformes au sein de l'espace génomique a reposé sur la convergence de deux logiques, que l'on peut schématiquement représenter de la manière suivante :

1°) L'opération lancée par le Programme Génomique à travers la création du RNG a rencontré les besoins exprimés par plusieurs laboratoires, qui ne disposaient pas dans leur grande majorité des moyens financiers, technico-instrumentaux et humains nécessaires pour faire face individuellement aux nouveaux objets de recherche et aux espaces de problèmes inédits ouverts par la « révolution génomique ». Elle correspond donc à une logique scientifique. En effet, pour rester dans la compétition scientifique internationale, ces laboratoires devaient désormais disposer d'un accès à des équipements et des savoir-faire permettant d'explorer de manière globale les génomes, de comprendre les mécanismes de régulation expressionnelle des ensembles de gènes, ou de développer des approches protéomiques. Le coût des équipements permettant de telles approches intégratives étant prohibitif par rapport aux budgets de fonctionnement disponibles pour une grande partie des laboratoires pris isolément[21], une solution intéressante consistait à recourir aux financements ministériels, assortis de conditions de mutualisation, pour

19 On entend ici par « vocation nationale » le fait que ces organismes, en plus de leur activité de recherche propre, proposent des services à l'ensemble de la communauté scientifique : fourniture et interprétation de données de séquençage massives et de haute qualité (Genoscope), mise à disposition d'outils et de savoir-faire en matière de génotypage (CNG). Ces activités de service prennent la forme de collaborations avec des laboratoires du secteur public ou de contrats établis avec l'industrie. Je renvoie ici en particulier aux analyses développées dans le chapitre 4.

20 Voir à ce propos le chapitre 5.

21 L'exemple des *microarrays*, développé au chapitre précédent illustre bien ce point.

s'équiper[22]. Il devenait ainsi envisageable pour ces laboratoires de disposer des moyens de conduire plus efficacement leurs recherches, voire de construire des positions quasi monopolistiques à partir d'assemblages d'équipements, de ressources et de compétences rares :

> *Ce qui est sûr, c'est que quand tu disposes de collections d'oligos rares, que tu maîtrises la technologie pour fabriquer des puces à partir de ces collections, que tu as accès à l'équipement pour les lire, des logiciels pour les analyser… que tu connais quelques bidouilles pour normaliser les données, derrière tu as un vrai potentiel de publications, c'est évident, tu es bien placé…* (Chercheur en génomique fonctionnelle, entretien #21)

2°) Du côté des pouvoirs publics, le passage par le financement de dispositifs instrumentaux partagés a été envisagé de manière stratégique comme un moyen d'orienter la recherche, au niveau opérationnel[23], vers les priorités nationales de politique scientifique en matière de génomique et de biotechnologies, définies autour des cinq grands axes que sont la bioinformatique, la transcriptomique, la protéomique, la génomique structurale et l'exploration fonctionnelle des gènes. En effet, une fois captés par de tels dispositifs, les laboratoires de recherche se retrouvent dans un état de dépendance accru vis-à-vis des pouvoirs publics. Il leur est nécessaire de développer des liens de plus en plus étroits avec ces derniers afin d'assurer la couverture des frais de fonctionnement des équipements, ainsi que le soutien en personnels compétents pour assurer le bon fonctionnement des plateformes. Cette dépendance est accentuée par le rythme des développements scientifiques et technologiques dans l'espace génomique, qui impose un renouvellement rapide des machines et des compétences afin de « rester dans la course » :

> *On est dans des domaines qui bougent très vite. Du jour au lendemain, les techniques changent, ou s'améliorent. Par exemple, rien qu'en matière de puces [à ADN], on avait jusqu'à maintenant des puces avec 4 000, 5 000 dépôts… Bon, maintenant il est possible de faire des lames à 11 000 clones, qui théoriquement permettent de voir plus de choses… Il va falloir s'adapter, techniquement. C'est dur de rester dans la course si on ne peut pas faire face à ces changements.* (Chercheur en génomique fonctionnelle, entretien #22)

Les financements incitatifs des pouvoirs publics qui ont présidé à la mise en place des plateformes au sein du Réseau national des génopoles se sont effectués dans des

22 Une autre solution était de dépendre de laboratoires académiques – voire d'entreprises – disposant des équipements adéquats afin de réaliser une partie des recherches. J'aborde plus loin certains facteurs déterminant le choix de l'une ou l'autre de ces solutions.

23 C'est-à-dire au niveau où elle est accomplie par les chercheurs, au sein d'unités de recherche (voir la deuxième section du chapitre 5).

contextes locaux fort hétérogènes[24]. Certains sites étaient déjà, au moment de la mise en place du RNG, d'importants pôles de spécialisation dans une ou plusieurs thématiques génomiques prioritaires. Quelques unités de recherche de ces pôles, relevant ou non des mêmes organismes, avaient déjà instauré des plateaux techniques localisés, autour desquels s'organisaient des pratiques – le plus souvent informelles – de partage d'accès à certains équipements, d'échanges de ressources et de services, et de collaborations. Dans de tels cas, les financements accordés par les pouvoirs publics pour l'acquisition d'équipements partagés sont alors venus formaliser et étendre ces pratiques préexistantes, et permettre des investissements complémentaires en équipements :

> *Les allocations versées par le ministère nous ont permis, ici, d'acheter un nouveau scanner et deux robots spotteurs plus performants. Mais, bon, il faut bien voir que l'essentiel des investissements, ils avaient déjà été faits. Les financements du ministère ont simplement amélioré un peu l'ordinaire. On avait aussi commencé plus ou moins à réfléchir à ces questions d'ouverture…* (Responsable de plateforme transcriptome, entretien #22)

Dans d'autres cas, ce sont presque exclusivement les financements nationaux du Programme Génomique qui ont permis aux laboratoires d'acquérir les équipements nécessaires à la conduite de programmes de recherche relevant des thématiques prioritaires.

1.2 – Définitions, recensements, évaluations

L'hétérogénéité et la complexité des situations locales, ainsi que la diversité des arrangements, ont rapidement constitué un obstacle aux volontés de programmation et d'évaluation de la recherche génomique de la part du ministère de la Recherche et des organismes publics. Pour faire face à cette situation, le département de sciences de la vie du CNRS, l'INSERM, l'INRA et le CEA décident en 2001 de se regrouper en une entité de coordination baptisée RIO (Réunion inter-organismes), dont la première initiative est de mettre en place un groupe de réflexion intitulé « Plateformes technologiques ». Celui-ci se scinde en six groupes de travail, chargés chacun d'établir un premier recensement des plateformes de recherche publique existant dans les sciences de la vie parmi les six thématiques suivantes : génomique (séquençage-génotypage, transcriptome, protéome) ;

24 Nous avons vu au chapitre 5 que cette hétérogénéité renvoyait à plusieurs facteurs : structure juridique des génopoles, degré d'implication des acteurs publics locaux, niveaux de spécialisation et de notoriété scientifiques des sites, dotation en équipements préexistants…

imagerie (*in vivo*, cellulaire et microscopie électronique) ; animaleries et explorations fonctionnelles ; banques et collections ; biologie structurale ; et bioinformatique. 280 candidatures sont ainsi examinées, et ce travail permet d'identifier sur le territoire français 80 plateformes jugées opérationnelles, 37 plateformes dites « émergentes », et 49 banques de ressources biologiques mutualisées.

Le bilan du recensement est présenté début 2002 au ministère de la Recherche ainsi qu'aux partenaires de la coordination RIO dans les universités et les génopoles. À l'issue de ce bilan, une « Charte des plateformes » est rédigée (figure 7.1). Cette charte apporte des éléments de définition et indique les critères essentiels qui guident l'identification des plateformes, conditionnent leur financement ainsi que le maintien de leur personnel dédié.

CHARTE DES PLATES-FORMES EN SCIENCES DU VIVANT

Une plate-forme est le regroupement sur un même site des équipements et des moyens humains destinés à offrir à une communauté d'utilisateurs des ressources technologiques de haut niveau. En adoptant la présente charte, la plate-forme s'engage à une ouverture large au niveau régional et national, non seulement aux équipes du site, mais aussi aux expérimentateurs extérieurs, quel que soit leur rattachement (organismes publics, entreprises…). La reconnaissance d'une plate-forme, et les moyens spécifiques (financement, personnel) qui en découlent sont conditionnés par un cahier des charges général, qui pourra être précisé selon la thématique de la plate-forme.

Ouverture - La plate-forme devant être ouverte aux équipes extérieures au site, les locaux qui lui sont affectés doivent présenter une superficie suffisante pour accueillir les équipes utilisatrices. Cette ouverture impose des effectifs dédiés à la plate-forme qui ont la capacité de répondre à la demande de service et d'encadrement.

Mode de gestion - Le fonctionnement et l'animation de la plate-forme sont sous la responsabilité d'une personne bien identifiée. La plate-forme se dote d'un conseil scientifique, comportant des utilisateurs et des experts extérieurs, qui définit les priorités des projets, s'assure de la qualité des prestations offertes et propose les évolutions méthodologiques. La plate-forme affiche de manière formalisée l'offre de service, les conditions d'accès et les tarifs. Le fonctionnement de la plate-forme impose la mise en place d'un management de la qualité inspiré par la norme ISO 9001, version 2000.

Évolution technologique - La plate-forme doit assurer la pérennité de sa performance technologique par une veille technologique active et un plan d'action pour la mise à niveau des matériels et la formation des personnels. Cet objectif est d'autant mieux atteint que la plate-forme soutient des recherches à caractère méthodologique aboutissant à des publications scientifiques ou à des actions de valorisation (dépôt de brevet, création de jeunes pousses…).

Formation - Les ressources humaines et matérielles disponibles sur la plate-forme sont mises à profit pour la formation d'étudiants (stagiaires, doctorants…), d'ingénieurs et techniciens et pour des programmes d'animation et de formation scientifiques et techniques (séminaires, ateliers, sessions d'études…).

Évaluation - Le respect des directives énoncées dans le cahier des charges doit être évalué pour chaque plate-forme par une instance mandatée par les organismes ayant procédé à l'affectation des moyens spécifiques. Le degré d'ouverture de la plate-forme aux équipes extérieures est un

critère majeur d'évaluation. Cette évaluation *a posteriori* sera effectuée périodiquement et conditionnera la poursuite du financement ou le maintien du personnel dédié.

(source : Coordination RIO)

FIG. 7.1 – CHARTE DES PLATEFORMES EN SCIENCES DU VIVANT

Sur la base de ce recensement, une concertation entre les directions des différents organismes a lieu à l'automne 2002 en vue d'attribuer 43 postes ciblés d'ingénieurs techniques et administratifs (ITA)[25] à 19 des plateformes recensées, les partenaires universitaires leur attribuant quant à eux 5 postes de recherche et de formation. En 2003, une mise à jour du recensement des plateformes est réalisée par la coordination RIO, en coopération avec le Réseau national des génopoles et le soutien du ministère de la Recherche. À cette occasion, on assiste à l'apparition d'une typologie en 3 niveaux, qui distingue les plateformes selon le degré d'ouverture des équipements à la communauté scientifique :

- les *plateaux techniques de site*, installées au sein d'Instituts Fédératifs de Recherche (IFR) ou d'autres formes de regroupement de laboratoires, dont le périmètre d'ouverture et les modes de gestion sont définis localement ;
- les *plateformes régionales*, ouvertes à de grands projets et à la communauté régionale (les plateformes des génopoles sont envisagées comme faisant typiquement partie de cette catégorie) ;
- et les *plateformes à vocation nationale* (incluant les centres nationaux de ressources : CNS, CNG).

Cette typologie est imaginée dans une perspective dynamique : on conçoit qu'un plateau technique puisse évoluer en plateforme si l'évaluation montre qu'il en présente les caractéristiques, et qu'il en accepte les charges. Cette distinction témoigne en fait de la volonté du ministère de la Recherche de restreindre son soutien budgétaire aux plateformes à vocation régionale ou nationale, et d'inciter les organismes (INSERM, CNRS, INRA, CEA) à participer plus activement, à travers les crédits et les emplois, à la coordination des dispositifs, surtout pour soutenir les plateaux techniques de site. Le recensement de 2003 permet d'identifier 68 plateformes opérationnelles, 17 plateformes émergentes, et 102 plateaux techniques[26]. On constate par rapport au premier recensement une diminution du

25 Ces postes se répartissent, selon la nomenclature officielle, de la manière suivante : 13 ingénieurs de recherche, 14 ingénieurs d'études, 6 techniciens, 6 assistants ingénieurs, 4 adjoints techniques.
26 Sur la base de 263 candidatures, dont 31 n'ont pas été n'ont pas été prises en considération, en raison du caractère jugé prématuré des demandes, et de la création récente des sites.

nombre de plateformes définies comme opérationnelles ou émergentes, 32 regroupements anciennement identifiés comme plateformes étant redéfinis en plateaux techniques de site. RIO suggère également des opérations de regroupement à certains sites qui sont liés par leur proximité géographique et thématique. Il est par exemple demandé aux trois plateformes protéomiques présentes sur le site de Strasbourg (Genopole, Université Louis Pasteur, et IFR de Neurosciences) de se restructurer en une entité commune. Comme en 2002, à l'issue du recensement, des procédures de concertation permettent d'attribuer 30 postes supplémentaires à 23 plateformes[27].

Les figures 7.2 et 7.3 présentées ci-dessous offrent un aperçu de la répartition des plateformes, telle qu'elle ressort des deux recensements RIO. Ne sont présentées ici que les résultats concernant les plateformes génomiques (séquençage-génotypage, transcriptome et protéome), qui nous intéressent plus particulièrement.

Type de plateforme	Nombre et localisation des plateformes « opérationnelles »	Nombre et localisation des plateformes « émergentes »
Séquençage / Génotypage	**1** • Genoscreen (Institut Pasteur, Lille)	**1** • INRA (Clermont-Ferrand)
Transcriptome	**9** • Service de génomique fonctionnelle (CEA, Evry) • Laboratoire TAGC (INSERM, Marseille) • IFR 26 (OUEST Genopole, Nantes) • Institut de Pharmacologie (CNRS/INRA, Nice/Sophia-Antipolis) • ENS (Paris) • Institut Curie (Paris) • Institut Pasteur (Paris) • Institut de Génétique et de Biologie Moléculaire (Strasbourg) • IFR 40 (Genopole, Toulouse)	**5** • INRA/Ecole Supérieure de Technologie des Biomolécules (Bordeaux) • INSERM (Créteil) • Faculté de Médecine (Genopole, Lille) • Genopole Rhône-Alpes (Lyon) • Hôpital Pitié-Salpêtrière (Paris)
Protéome	**4** • Laboratoire de Chimie des Protéines (INSERM/CEA, Grenoble) • Université des Sciences et Technologies (Genopole, Lille) • Laboratoire Neurobiologie et Diversité Cellulaire (Ecole Supérieure de Physique et de Chimie Industrielles, Paris) • Institut de Pharmacologie et de Biologie Structurale (Toulouse)	**3** • Centre d'Analyse Protéomique (Genopole, Marseille) • ENSAM/CNRS (Genopole, Montpellier) • Université de Rennes I (OUEST Genopole, Rennes)

(source : Consortium National de Recherche en Génomique)

FIG. 7.2 – LISTE DES 23 PLATEFORMES DE RECHERCHE GENOMIQUE OPERATIONNELLES ET EMERGENTES RECENSEES EN 2001 PAR LE GROUPE DE TRAVAIL « GENOMIQUE » DE RIO

27 Seules quatre de ces 23 plateformes avaient déjà bénéficié d'attributions de postes en 2002. La répartition est la suivante : 11 ingénieurs de recherche, 12 ingénieurs d'études, 3 techniciens, 2 assistants ingénieurs, et 2 adjoints techniques.

Type de plateforme	Nombre et localisation des plateformes « opérationnelles »		Nombre et localisation des plateformes « émergentes »	
Séquençage / Génotypage	**2** • Genoscreen (Institut Pasteur, Lille) • Institut Pasteur (Paris)	- -		
Transcriptome	**9** • Service de génomique fonctionnelle (CEA, Evry) • Laboratoire TAGC (INSERM, Marseille) • IFR 26 (OUEST Genopole, Nantes) • Institut de Pharmacologie (CNRS/INRA, Nice/Sophia-Antipolis) • ENS (Paris) • Institut Curie (Paris) • Institut Pasteur (Paris) • Institut de Génétique et de Biologie Moléculaire (Strasbourg) • IFR 40 (Genopole, Toulouse)	[N] [R] - [R] [R] - - [R] [R]	**3** • INRA (Evry) • Institut de Génétique Humaine (Genopole, Montpellier) • Hôpital Pitié-Salpêtrière (Paris)	- - -
Protéome	**7** • Laboratoire de Chimie des Protéines (INSERM/CEA, Grenoble) • Université des Sciences et Technologies (Genopole, Lille) • INSA (Lyon) • Laboratoire Neurobiologie et Diversité Cellulaire (Ecole Supérieure de Physique et de Chimie Industrielles, Paris) • Université de Rennes I (OUEST Genopole, Rennes) • Genopole+Université Louis Pasteur+IFR 37 des Neurosciences (Strasbourg) • Institut de Pharmacologie et de Biologie Structurale (Toulouse)	[R] [R] - [R] - [R] [R]	**1** • ENSAM/CNRS (Genopole, Montpellier)	[R]

(source : Consortium National de Recherche en Génomique)

FIG. 7.3 – LISTE DES 22 PLATEFORMES DE RECHERCHE GENOMIQUE OPERATIONNELLES ET EMERGENTES RECENSEES EN 2003 PAR LE GROUPE DE TRAVAIL « GENOMIQUE » DE RIO. Les abréviations [N] et [R] indiquent que la plateforme est identifiée respectivement comme plateforme nationale ou régionale, bénéficiant à ce titre du soutien du ministère de la Recherche, via le Fonds National de la Science. Les plateformes qui figuraient sur le recensement de 2001 et qui ont disparu de la liste de 2003 ont été redéfinies en plateaux techniques.

Ces activités de recensement des plateformes, assorties d'un soutien budgétaire et de l'attribution de postes ciblés s'effectuent dans un contexte marqué par une forte volonté d'intégration des thématiques génomiques, et d'évaluation *ex post* de l'efficacité du système « génopolitain » mis en place. Ainsi, en 2002, le ministère regroupe Genoscope, le Centre National de Génotypage et le Réseau National des Génopoles au sein d'un nouveau Groupement d'intérêt public : le GIP CNRG (Consortium National de Recherche en Génomique), qui bénéficie d'une forte implication financière du ministère de la Recherche via le FNS : de 28 M€ en 2002, le budget du CNRG passe à 33 M€ en 2003, puis à 37 M€

en 2004. Dans le même mouvement, l'European Molecular Biology Organisation[28] est invité par le ministère à évaluer l'efficacité et la qualité du Réseau national des génopoles. Le rapport remis par l'EMBO[29] en 2003 souligne les qualités et les forces du réseau, mais critique fortement les pratiques de saupoudrage des moyens, et l'insuffisance des plateformes en personnel (ingénieurs notamment.) Parallèlement à l'audit d'évaluation entrepris par l'EMBO, le ministère charge le cabinet Ernst & Young de réaliser un état des lieux de la mise en place du réseau national des génopoles, d'évaluer les forces et les faiblesses du système après trois ans d'existence[30]. En octobre 2003, le Conseil scientifique du CNRG est également chargé par le ministère d'effectuer une évaluation des génopoles. Il parvient à des conclusions similaires à celles de l'EMBO, et recommande une consolidation des plateformes existantes, basée sur une meilleure identification des moyens, et une réelle distinction entre les plateformes à haut degré d'ouverture, et les plateaux très localisés, pour lesquels l'appellation de « plateforme » est utilisée de manière purement cosmétique. C'est sur la base de telles recommandations que la typologie précitée est mise en place, et que les pouvoirs publics décident de concentrer leur soutien uniquement aux plateformes régionales et nationales.

1.3 – Les plateformes génomiques comme investissement de forme

Les intenses activités de recensement, de codification et d'évaluation qui ont présidé à la mise en place des plateformes génomiques fournissent une occasion de constater empiriquement le caractère de plus en plus crucial pris par l'instrumentation dans la constitution de l'espace génomique. Ces activités, loin de fournir une simple « photographie » de l'existant, ont des effets structurants non seulement en termes

28 Créé en 1964, l'EMBO est une importante organisation européenne destinée à promouvoir et favoriser le développement de la biologie moléculaire en Europe. Elle est financée par 24 pays membres, et compte plus de 1 100 scientifiques prestigieux, élus par cooptation (plus de 30 de ses membres ont reçu le prix Nobel), et qui entretiennent des liens importants avec l'industrie. Une des actions majeures de l'EMBO a été la création de l'European Molecular Biology Laboratory à Heidelberg en 1978 (l'EMBL est aujourd'hui une entité indépendante de l'EMBO, et possède une antenne à Grenoble). L'EMBO accorde des bourses de recherche, organise et finance des conférences et des ateliers, et publie deux revues (*EMBO* Journal et *EMBO Reports*).
29 European Molecular Biology Organisation, 2003, *Review of the French Genopole System*, Paris, EMBO.
30 L'audit d'évaluation d'Ernst & Young couvre des dimensions qui n'étaient pas explorées par celui de l'EMBO (axé lui sur les équipements et la programmation scientifique), ayant trait notamment aux structures de valorisation, et aux relations avec les incubateurs. Cet audit donne lieu au rapport cité au chapitre 5 (ERNST & YOUNG, 2003, *op. cit.*)

d'attributions de postes et de financement des équipements, mais également en termes de régulation des pratiques génomiques, et de programmation de la politique scientifique.

L'émergence des plateformes dans l'espace génomique peut être interprété comme le fruit d'un véritable investissement de forme[31] de la part d'une série d'acteurs (ministère, organismes de recherche, universités, génopoles, laboratoires…) qui s'organisent de manière collective et transversale afin d'établir des conventions de définition (qu'est-ce qu'une plateforme de recherche ? comment la distingue-t-on d'un plateau technique ?), de mettre en place des indicateurs et des critères d'évaluation des dispositifs, ainsi que des règles ayant trait à l'ouverture de l'accès aux équipements. Dans un même temps, des opérations de manipulation et de mise en forme des éléments techniques qui composent la plateforme sont entreprises : choix des équipements, des ressources et des protocoles, localisation et mise en réseau des machines… Si l'on peut bien parler ici d'investissement de forme, c'est parce que les acteurs investissent dans des formes techniques et sociales afin de réaliser des assemblages d'éléments divers afin d'obtenir des régularités en contrepartie d'un coût initial.

Ce coût initial peut être évalué pour les acteurs. Les laboratoires de recherche doivent par exemple sacrifier une part de leur autonomie dans leurs orientations scientifiques du fait de la dépendance accrue vis-à-vis de financements extérieurs et des équipements. En contrepartie, les laboratoires qui investissent dans les plateformes peuvent espérer bénéficier d'avantages concurrentiels dans la compétition scientifique internationale. Pour les pouvoirs publics, investir dans la constitution, le financement, la consolidation et la stabilisation d'un réseau performant de plateformes de recherche, c'est donner un contenu scientifique opérationnel à des orientations thématiques générales définies comme priorités socioéconomiques.

Cet investissement de forme se donne à voir au niveau de la vie quotidienne des laboratoires de recherche que nous avons observés[32], sous la forme d'une effervescence organisationnelle prenant pour objet des éléments aussi divers que la configuration technique des assemblages d'instruments, la définition des conditions d'accès et des

31 J'utilise ici ce terme dans le sens que lui donne Laurent Thévenot : L. THÉVENOT, 1986, « Les investissements de forme », *Les Conventions économiques, Cahiers du Centre d'Étude de l'Emploi*, n° 29, Paris, PUF, p. 21-71.

32 Les observations sur la mise en place des plateformes ont été réalisées pour l'essentiel entre 2002 et 2003. J'ai particulièrement observé la mise en place de la plateforme transcriptome au Service de Génomique Fonctionnelle du CEA (Genopole Evry), de la plateforme transcriptome de la Genopole Rhône-Alpes (Lyon), et de la plateforme protéome du Laboratoire de Chimie des Protéines (Grenoble).

modalités d'ouverture de la plateforme à des utilisateurs extérieurs, ou encore la mesure des contributions et des rétributions des utilisateurs et des détenteurs de la plateforme. Les acteurs interrogés parlent spontanément et abondamment de ces activités de mise au point, de mise en forme et de gestion nécessitées par les équipements. À cause de la nature très générale des consignes édictées au niveau du ministère et des organismes de recherche, c'est à l'échelle locale des laboratoires que l'essentiel de ce travail s'est effectué, à travers la constitution de comités de pilotage des plateformes, composés du responsable de la plateforme[33], de représentants des différents sites hébergeant les machines et les personnels dédiés à la plateforme (chercheurs et ingénieurs), auxquels s'ajoutent le cas échéant des représentants des génopoles.

Tous ces comités de pilotage ont dû faire face à un ensemble de problèmes organisationnels fort semblables. Ainsi, il leur a été nécessaire de mettre en place des procédures pour évaluer la faisabilité technique des projets qui leur étaient soumis, en prenant en compte les possibilités techniques des équipements, ainsi que la disponibilité et les compétences des ingénieurs et des techniciens. Des normes concernant les caractéristiques des matériels entrants (protéines, échantillons d'ADN, puces à ADN, réactifs, etc.) ont dû être prescrites, et il a fallu définir et mettre à disposition des utilisateurs un ensemble de protocoles standardisés concernant la préparation, la manipulation et le traitement des matériels. Il a également fallu trouver les moyens d'assurer le contrôle de la qualité tout au long de la chaîne qui constitue la plateforme, et déterminer des formats et des supports pour les données qui en seraient issues. Les réponses à tous ces problèmes sont loin d'être automatiques, et ne recouvrent pas que des enjeux « purement » techniques. Des choix ont dû être faits dans un cadre nouveau, rompant avec le contexte familier de l'espace interne au laboratoire, avec ses habitudes et ses « façons de faire » propres. Parce que la plupart des équipements composant les plateformes génomiques étaient de fait hébergés dans des laboratoires, et encastrés dans des pratiques préexistantes, il a fallu à l'occasion de leur mutualisation remettre en question certaines de ces pratiques, afin d'intégrer des préoccupations liées à l'extension et la diversification de l'espace d'usage de ces équipements. Des lignes de démarcation entre les pratiques internes et les méthodes publiques ont dû être dessinées, notamment pour protéger certains éléments qui offrent un avantage compétitif aux laboratoires. Il peut s'agir par exemple d'une version « améliorée » en interne d'un logiciel d'analyse public,

33 Conformément à la « Charte des plateformes » (figure 7.1), il faut que la plateforme soit placée sous la responsabilité d'une personne bien identifiée, qui est le plus souvent un chercheur de haut niveau.

ou d'une méthode particulière d'hybridation, ou de purification de protéines… De tels éléments étaient considérés par les acteurs interrogés comme susceptibles de « faire la différence », et d'influer sur les résultats et les publications. Il n'était pas envisageable de « tout partager ». L'extrait d'entretien suivant illustre bien ce point, en prenant pour exemple la transcriptomique[34] :

> *Le problème c'est qu'en matière de transcriptome, de puces, chaque labo a un peu ses propres recettes, ses façons de faire… On a chacun nos petites préférences, nos habitudes, quoi, en fait… Par exemple, en ce qui concerne les supports pour les puces, il y en a qui préfèrent le nylon, d'autres l'aminosilane, qui est un type de verre… Certains labos vont essayer de mettre ce qu'on appelle des « tags » sur les dépôts [d'oligonucléotides] pour essayer de les normaliser. D'autres ne le font pas… Enfin, vous voyez, c'est assez variable. Et ça, vous allez le retrouver à toutes les étapes, en fait. Pareil, pour les hybridations, les méthodes, les logiciels, pour les analyses… Et donc le problème, quand on veut monter une plateforme, c'est que, finalement, on va devoir tenir compte de la demande extérieure… On va se dire : « Mais est-ce que cette méthode-là est la meilleure, compte tenu de ce qu'on peut savoir de ce que les utilisateurs extérieurs vont attendre de la plateforme… ? Est-ce que ça va coller aux besoins ? » Et puis, les utilisateurs extérieurs, ils ne sont pas tous pareils, ils n'ont pas tous les mêmes attentes, on s'en rend bien compte… Donc, comment on fait pour que tout le monde soit content ? Bon, il faut reconnaître aussi qu'on tient un peu à nos bottes secrètes, quoi !* [rires] *Donc on ne va pas forcément tout… [mettre à disposition.] Bref, ce n'est pas évident.* (Chercheur en génomique fonctionnelle, entretien #23)

D'autres questions doivent également être résolues, qui tiennent par exemple à la nécessité de conduire une forme d'évaluation scientifique des projets soumis par les candidats, afin de s'assurer de l'adéquation des projets aux objectifs scientifiques et aux possibilités techniques de la plateforme :

> *On est sans cesse en train de se demander : « Quel est l'intérêt scientifique du projet pour l'avancée des connaissances dans le domaine ? » et « Est-ce que nous, on peut assurer, techniquement, derrière ? » Faire marcher une plateforme, ça demande un boulot important, on ne peut pas se permettre de dire « oui » à n'importe quoi, à des gens qui veulent juste voir à quoi ça ressemble. On n'a pas envie que ce soit fait pour rien. Pour pas que les gens demandent des puces, et qu'après ce soit perdu. Juste pour voir, quoi… Parce que même si on facture le prix coûtant, ça nous demande du temps, c'est des efforts, ça consomme des produits et tout. Et puis, bon, d'un autre côté, on ne peut pas se permettre de s'engager sur un projet, et puis se rendre compte après que, zut ! on ne va pas pouvoir tenir les délais, et fournir les données à temps. Parce que pour l'équipe qui a besoin de ces résultats, ça peut être catastrophique au niveau de l'avancée de ses recherches.* (Responsable de plateforme transcriptome, entretien #24)

34 J'examine également dans la deuxième section de ce chapitre des problèmes similaires qui se posent lors d'un projet de création d'une collection nationale d'oligonucléotides (le projet « oligos longs ») permettant aux plateformes transcriptome de fabriquer des puces à ADN pour étudier l'homme et la souris.

D'autre part, des questions ayant trait à la propriété intellectuelle doivent être réglées, afin notamment de définir clairement les modalités de publication (ou de réserve) des résultats obtenus à partir de l'utilisation des plateformes[35]. Enfin, les acteurs qui mettent en place et font fonctionner des plateformes génomiques sont confrontés à la nécessité d'avoir un mode de calcul des coûts pour évaluer les dépenses de la plateforme et annoncer des tarifs à leurs différents utilisateurs :

> *- Pour l'instant, le prix des puces, ça correspond au prix coûtant, c'est-à-dire ce que ça nous coûte en ARN-polymérase pour faire les PCR, et puis en gel d'agarose, en manipulation, les aiguilles de robots, tout ça… Mais c'est tout, on ne fait pas de bénéfice. Ça, c'est le prix qu'on facture à tout le monde. Enfin, aux académiques. Pour l'instant les industriels on en a juste un, et je ne sais plus exactement les prix… On a un peu majoré les prix, mais pas énormément.*
> *- Majoré sur quelle base ?*
> *- Pour l'instant ce n'est pas encore au point, parce qu'on n'en a pas eu beaucoup donc le problème ne s'est pas franchement posé. On a inclus aussi dans le prix des trucs tout bêtes. Par exemple, moi j'archive sur disquette ZIP, et ça ça coûte très cher… On l'a inclus dans le prix. Pour ceux qui le souhaitent on peut tester la qualité des analyseurs sur un appareil qu'on appelle un bioanalyseur, qui est plus sensible que les méthodes classiques. Ça coûte cher, et on l'a inclus dans le prix. Pour les industriels, ce n'est pas bien défini.* (Responsable de plateforme transcriptome, entretien #24)

Toutes ces observations donnent à voir le travail que demande la construction du « partage » des équipements en génomique. Ce travail est nouveau pour les acteurs, parce qu'ils ont rarement été confrontés à cette nécessité d'ouvrir l'accès aux instruments à une variété d'utilisateurs, au-delà de l'espace du laboratoire ou d'un regroupement local de laboratoires. On peut faire contraster la situation des plateformes génomiques avec ce qui se passe par exemple en physique des particules : du fait de la dimension « communautaire »[36] des expériences qui se déroulent dans ce champ, de la taille imposante et de la centralité des machines épistémiques (détecteurs, accélérateurs…), le caractère partagé des équipements est d'emblée incorporé à leur conception, leur mode de fonctionnement, et aux pratiques d'expérimentation. Partage et coordination sont même des conditions essentielles à la « naissance » et à la « survie » de ces « organismes » complexes que sont les machines de la physique des hautes énergies, ainsi qu'à la réussite des expériences[37]. En génomique, cette dimension de mise en commun et de partage a dû être construit *ex post*, non pas en modifiant les machines elles-mêmes, mais les

35 J'examine dans la deuxième section du chapitre quelques problèmes liés à la contribution des plateformes aux publications qui en sont directement issues.
36 J'emprunte ce terme à l'analyse que fait Karin Knorr-Cetina des expériences en physique des hautes énergies : KNORR-CETINA, 1999, *op. cit.*
37 *Ibidem,* en particulier p. 111-137.

circonstances de leur utilisation : règles d'accès aux équipements, organisation du travail, etc. Partager est d'autant plus difficile en génomique que les différents utilisateurs ont des préoccupations et des attentes potentiellement divergentes, contrairement à ce qui se passe en physique des hautes énergies, où les expériences ont un caractère fortement intégrateur. C'est ainsi tout l'environnement dans lequel sont encastrés les machines et les personnels composant les plateformes qui ont été en partie reconfigurés.

J'examine plus loin, dans la deuxième section de ce chapitre, certaines conséquences d'une telle reconfiguration. Il est cependant possible de voir dès à présent qu'une telle différence tient en partie au fait que les machines composant les plateformes génomiques sont d'une taille et d'une complexité infiniment moindres que celles de la physique des particules[38]. Produites en série à l'échelle industrielle, les équipements de la génomique n'ont pas ce caractère d'unicité qui distingue des machines comme les accélérateurs, les collisionneurs ou les détecteurs de particules. Un chercheur en génomique fonctionnelle établit spontanément la comparaison en ces termes :

> *Nos plateformes à nous n'ont rien à voir avec des instruments comme ceux de la physique, par exemple. Moi qui étais physicien à la base, je peux vous dire que la manière de fonctionner d'un accélérateur de particules, ça n'a rien, mais absolument rien à voir ! Évidemment, rien que par la taille, ça n'a rien à voir. Mais aussi en termes d'organisation. Ici, avec trois ou quatre personnes, on arrive à faire fonctionner la plateforme plus ou moins correctement. Pareil pour les expériences… En physique, ça se compterait en centaines, voire en milliers, de personnes ! Et puis, ici, des expériences, on en fait toutes les semaines, ce n'est pas une fois par an, comme en physique des particules !* (Chercheur en génomique fonctionnelle, entretien #25)

Je voudrais pour l'instant développer quelques remarques sur la manière dont se sont construites localement les règles d'ouverture et d'accès aux plateformes génomiques. Il est intéressant de constater que face aux problèmes énumérés ci-dessus, la plupart des instances locales chargées de définir un cahier des charges et un ensemble de règles permettant d'assurer le bon fonctionnement des plateformes se sont focalisées sur un sous-ensemble relativement homogène de problèmes, et ont imaginé des solutions fort similaires.

On observe en particulier que la plupart des comités de pilotage mettent en place une segmentation des utilisateurs qui repose la plupart du temps sur l'appartenance administrative de ces derniers. Sont par exemple distingués les utilisateurs rattachés au même organisme que celui hébergeant la plateforme, ceux qui appartiennent à d'autres

38 La différence tient également à l'organisation même du travail dans les deux domaines. Ce point est abordé plus loin.

organismes publics de recherche, et enfin les entreprises privées. Ces classifications peuvent être plus détaillées, distinguant par exemple parmi les utilisateurs académiques ceux qui font partie de réseaux de recherche spécifiques dans lesquels la plateforme est impliquée, ou encore ceux qui sont membres d'un collectif de recherche auquel appartiennent les responsables scientifiques des plateformes et les chercheurs du laboratoire hébergeant la plateforme (Groupement d'intérêt scientifique ou autres types de réseaux collaboratifs).

Une telle segmentation se manifeste au niveau des tarifs demandés aux différents types d'utilisateurs (par exemple, les prix pour des utilisateurs privés sont systématiquement « majorés » par rapport aux utilisateurs académiques[39]), dans la définition des priorités d'accès aux équipements, ainsi que dans l'étendue des prestations offertes : l'accès à des ressources spécifiques est réservé à certaines catégories. Par exemple, telle collection particulière d'oligonucléotides ne sera fournie qu'aux membres d'un collectif ayant des liens scientifiques étroits avec les détenteurs de la plateforme.

Un autre aspect important retenu par les instances de pilotage reste l'évaluation scientifique des projets qui sont soumis à la plateforme. Certes, les comités de pilotage indiquent clairement sur les documents officiels[40] qu'ils n'ont pas vocation à se prononcer sur la qualité scientifique des projets qui leur sont présentés, mais seulement sur leur faisabilité technique. On observe cependant que les procédures d'évaluation intègrent toutes une exigence minimale de qualité scientifique, et tendent à favoriser la mise à disposition des équipements aux meilleurs projets scientifiques, c'est-à-dire ceux qui par leur originalité et leur ambition semblent promettre des avancées significatives dans le domaine. Cette tendance passe également par la prise en compte au moment des évaluations de facteurs difficiles à formaliser, comme la « motivation » des candidats :

> *Je dirais moi, les gens qui m'ont appelée beaucoup avant, qui me rappellent, qui répondent vite, c'est un plus par rapport à ceux qui ne m'envoient rien pendant trois mois, puis tout d'un coup ils se réveillent. On sent très bien ceux qui sont motivés. Ça, ça joue dans la sélection. Parce que je vois, les mails que je reçois… […] Il y a le cas d'un mec, vraiment, il m'avait envoyé un truc la veille du comité, un dossier qui avait servi pour autre chose… Celui-là a été refusé. Un ou deux autres aussi, où on ne voyait pas ce qu'ils voulaient faire.* (Responsable de plateforme transcriptome, entretien #24)

39 Il a été difficile d'obtenir des informations plus précises sur ces « majorations ». Ceci est en grande partie dû au fait qu'au moment de l'enquête, la plupart des réflexions des comités de pilotage sur la fixation des tarifs en étaient encore à un stade embryonnaire. Les demandes provenant d'utilisateurs privés étaient en outre encore très faibles. La question de la fixation des prix des prestations est cependant un aspect qui mérite des investigations ultérieures.

40 Les règles et procédures d'accès aux plateformes sont systématiquement affichés sur les sites Web des laboratoires hébergeant les équipements.

Ces aspects, qui dessinent une régulation *scientifique* de la demande distinguent assez fortement les plateformes génomiques publiques des plateformes privées : dans le premier cas, les utilisateurs sont considérés comme des « candidats », dont il convient d'évaluer les mérites scientifiques ainsi que l'apport que la prestation de services entraînera au niveau de l'avancée des connaissances, alors que dans le deuxième cas, ce sont des clients, qui ne sont évalués finalement qu'en fonction de leur propension à payer. Une telle différence semble renvoyer au fait que dans le cas des plateformes publiques, il n'y a pas de coupure franche entre les utilisateurs de la plateforme et ses détenteurs. Il est attendu des utilisateurs qu'ils participent également, à travers leurs projets, à l'amélioration des techniques constitutives de la plateforme, en explorant par exemple des applications inédites de la technologie des *microarrays*. Dans le cas des plateformes privées, il existe bien sûr des recherches méthodologiques, destinées à faire évoluer la plateforme, et à améliorer les techniques, mais celles-ci sont exclusivement entreprises par les chercheurs appartenant au collectif qui possède les équipements (laboratoire de R&D de l'entreprise qui détient la plateforme).

La mise en place des règles de fonctionnement des plateformes génomiques, qui s'est déroulée dans un contexte fortement marqué par des « bricolages » locaux, est l'occasion pour nous de constater le rôle joué par les pratiques et l'organisation préexistantes dans la définition des conditions d'accès et d'ouverture aux équipements, ainsi que dans les critères et les hiérarchies adoptés par les acteurs. Les théoriciens de « l'improvisation organisationnelle » comme Baker, Miner et Eesley[41] suggèrent que l'improvisation, définie comme la convergence de la conception et de l'exécution d'activités nouvelles, a tendance à survenir pour des raisons stratégiques dans les organisations intensives en connaissances. Ces activités contrastent avec – ou surviennent en complément aux – modèles organisationnels dans lesquels la conception précède l'exécution (*design-preceeds-execution*). À partir d'une définition anthropologique de la notion de « bricolage »[42] comme manière de s'accommoder des circonstances et des ressources existantes, des outils et des matériaux disponibles à proximité pour créer des formes et des ordres nouveaux, ces auteurs montrent que de telles activités de bricolage et

41 T. BAKER, A. MINER, D. EESLEY, 2003, "Bricolage, Account Giving and Improvisional Competencies in the Founding Process", *Research Policy*, 32, p. 265-276. Voir également K. WEICK, 1996, "Drop Your Tools: an Allegory for Organizational Studies", *Administrative Science Quarterly*, 41, p. 301-313.
42 Voir en particulier C. LEVI-STRAUSS, 1962, *La Pensée sauvage*, Paris, Plon.

d'improvisation sont fortement façonnées par les réseaux préexistants dans lesquels l'organisation est encastrée.

Les comités de pilotage locaux des plateformes génomiques, qui ont dû se charger de la mise en place et de l'organisation de ces nouvelles formes de production scientifique, ont eu recours à de telles méthodes pour élaborer les règles de fonctionnement des plateformes. Ils se sont basés sur des réseaux préconstitués et disponibles, ainsi que sur des pratiques et des ensembles de règles reconnus et partagés pour organiser ces activités. D'où l'importance de facteurs comme l'évaluation par les pairs, le mérite scientifique, l'appartenance administrative ou la participation à des collectifs de recherche spécifiques en tant que ressources primaires pour construire les procédures d'accès aux équipements, et créer une hiérarchie entre les utilisateurs.

2 – La reconfiguration des usagers et des usages

Dans cette section, j'examine quelques effets de la mise en place des plateformes dans l'organisation de la production scientifique au sein de l'espace génomique. Comme dans la première section, je me concentre sur les plateformes publiques, parce qu'elles rendent particulièrement visibles, à mon avis, les transformations qui affectent cet espace.

Je me place ici dans la perspective assez large du façonnement social (*social shaping*) de la technologie[43] afin de considérer les choix techniques et organisationnels retenus par les acteurs parmi la diversité des options possibles, ainsi que leurs implications en termes de division du travail, et de régulation.

Je clos ce chapitre en m'interrogeant sur les effets qu'a une politique de l'instrumentation scientifique en termes de « plateformes » sur la notion de « grands équipements », qui a traditionnellement servi à symboliser l'appareil de recherche et les efforts déployés par la politique scientifique. Que se passe-t-il lorsque les équipements stratégiques ne sont pas des constructions aux proportions et au coût monumentaux (comme un accélérateur de particules ou un synchrotron), mais prend la forme d'un réseau décentralisé de machines disséminées à travers des laboratoires ?

2.1 – Comment les plateformes génomiques définissent, contraignent et habilitent leurs utilisateurs

Dans son étude ethnographique du travail technique concret entrepris lors du développement d'un ordinateur personnel, Steve Woolgar[44] utilise la notion de « configuration de l'utilisateur » (*configuring the user*) afin de montrer comment le

43 C'est chez MacKenzie et Wajcman que le terme de « *social shaping of technology* » fait d'abord son apparition : D. MacKENZIE, J. WAJCMAN (dir.), 1985, *The Social Shaping of Technology*, Buckingham, Open University Press. Comme le montrent Williams et Edge, les approches en termes de « *social shaping of technology* » recouvrent des angles d'attaque et des définitions très divers. Ce qui m'importe ici, c'est l'idée qu'à chaque étape dans la naissance et l'implémentation de technologies nouvelles, des choix doivent être faits parmi une variété d'options, et qu'il n'existe pas de logique technique ou d'impératif économique qui préside aux formes prises par la technologie. À côté de facteurs qui semblent « purement » technologiques, il existe des facteurs sociaux à l'œuvre, qui influencent les options choisies, et déterminent le contenu concret des technologies, le mode d'assemblage des instruments, et leurs implications en termes d'organisation : R. WILLIAMS, D. EDGE, 1996, "The Social Shaping of Technology", *Research Policy*, 25 (6), p. 865-899.

44 S. WOOLGAR, 1991, "Configuring the User: The Case of Usability Trials", *In:* J. LAW (dir.), *A Sociology of Monsters: Essays on Power, Technology and Domination*, Londres, Routledge, p. 58-100. Ce texte apparaît dans une version révisée dans K. GRINT, S. WOOLGAR, 1997, *The Machine at Work: Technology, Work and Organisation*, Londres, Polity Press, p. 65-94.

« problème de l'utilisateur » est géré à travers les activités de conception, qui assignent des rôles aux utilisateurs, et mettent en place des paramètres qui définissent, habilitent et contraignent ces derniers. Cette notion de « configuration » des utilisateurs offre une base conceptuelle afin d'étudier comment, au cours du développement de nouvelles technologies, les utilisateurs sont imaginés et transformés, comment l'espace des usages est à la fois contraint et étendu.

Dans le cas des plateformes génomiques étudiées ici, on se trouve dans des situations où la frontière séparant les utilisateurs des concepteurs est assez floue, d'une part parce que les « concepteurs » des plateformes en sont eux-mêmes des utilisateurs, qui font usage des équipements dans le cadre de leurs propres recherches, et d'autre part parce que les utilisateurs participent, à travers des collaborations plus ou moins formalisées, à l'évolution des caractéristiques des plateformes. Contrairement à ce qui se passe dans des plateformes privées, ici les utilisateurs sont également des co-constructeurs de la technologie. Cet aspect fait partie des attentes des collectifs détenteurs des équipements : il est inscrit d'une certaine manière dans les règles d'accès et les procédures, dans les hiérarchies indigènes établies entre utilisateurs, sur la base de leurs appartenances[45].

Cette configuration des utilisateurs peut avoir des effets non anticipés. Un exemple intéressant nous est donné par la très faible présence des utilisateurs privés au sein des plateformes génomiques publiques. Les responsables de plateformes interrogés expliquaient cette absence par le fait que, d'une part les grandes entreprises possèdent déjà leurs propres équipements, ayant investi dans ces technologies cruciales pour le développement de leurs activités, et d'autre part que les jeunes entreprises (start-up) n'arrivent pas à évaluer les retombées économiques potentielles du recours à de telles plateformes :

> *En fait, les industriels, les grosses boîtes, comme Aventis, Sanofi, tout ça, ils ont investi. Comme c'est quand même une technologie qui est à terme très intéressante. Ils ont investi dans leur propre truc, ils préfèrent l'avoir en interne parce qu'ils le rentabilisent… Après, les industriels, on n'en a pas beaucoup parce que les grosses boîtes sont toutes équipées. Après, il reste les petites boîtes… Eux, ils n'ont pas forcément beaucoup d'argent pour investir. Ils vont en avoir besoin, pourtant. On en a eu plusieurs, mais ça ne s'est jamais concrétisé. À mon avis, ils ne connaissent pas bien… Ils attendent de voir. Les boîtes qu'on a vues, en général, n'ont pas investi beaucoup… Ils l'ont fait pour voir… Je pense que les académiques en attendent moins que les industriels. Les industriels, quand ils investissent, il faut que ça rapporte, quoi… Ils veulent avoir un retour sur investissement.* (Responsable de plateforme transcriptome, entretien #24)

45 Voir plus haut les développements sur la manière dont les procédures d'évaluation des candidatures tentent de s'assurer que les recherches menées vont contribuer à l'avancée des connaissances et/ou au développement méthodologique des instruments.

Au-delà des raisons mobilisées par les responsables des plateformes, il est possible de rapporter ce faible recours des start-up aux services offerts par les plateformes publiques à la constitution même des règles d'accès, et à la manière dont ces plateformes construisent et assignent des rôles à leurs utilisateurs. Le responsable scientifique (*chief scientific officer*) d'une start-up de biotechnologies spécialisée dans la mise au point de tests de dépistage génétique, interrogé sur les raisons de l'échec d'une collaboration avec une plateforme transcriptome publique, s'exprime ainsi :

> *Je ne parlerais pas d'échec. Plutôt d'incompatibilité, dans ce cas précis. Nous ce qu'il nous fallait, c'étaient des choses très précises, très terre-à-terre. Des prestations standard. On n'avait derrière aucune recherche méthodologique, aucun « plus » à apporter. Or, et c'est très bien, la plateforme [X], ils attendent tout de même que quelque chose sorte de la collaboration, quelque chose de valorisable en termes de publis, etc. Nous, de ce côté-là, on n'avait rien à proposer ! C'est pourquoi, et ça vous allez vous en rendre compte, on fait plus facilement appel à des prestataires privés… On arrive, on donne nos produits, paf ! c'est terminé, et on les récupère dans les temps. Pour ce qui est de notre R&D, où là on tente de mettre au point des choses nouvelles, le recours à une plateforme comme X, c'est plutôt inadapté… Ça se jouera plutôt dans le cadre d'un contrat spécifique avec telle ou telle équipe de tel ou tel labo, ça ne peut pas se passer dans une plateforme de services, même si on m'explique que c'est une plateforme de recherche !* (Responsable scientifique de start-up, entretien #26)

Je voudrais ici indiquer rapidement comment les plateformes génomiques font apparaître des contraintes nouvelles dans l'organisation des laboratoires de recherche. Une première contrainte importante est celle de la spécialisation accrue qu'introduit le fait pour un laboratoire d'héberger une plateforme génomique. Parce que les évolutions technologiques nécessaires pour maintenir une plateforme à un niveau de performance adéquat sont très gourmandes en ressources humaines, matérielles et temporelles, et que les volumes traités par la plateforme doivent être conséquents pour assurer la pérennité de l'activité, les logiques propres des plateformes ont tendance à « envahir » l'espace des activités scientifiques et technologiques des laboratoires qui les hébergent, pour imposer un certain schéma d'activité, qui rend de plus en plus difficile la réorientation rapide des thématiques scientifiques, réduisant ainsi l'autonomie des laboratoires :

> *Ce qui est sûr, avec les nouveaux équipements, et toutes les procédures qu'on a dû mettre en place, là, on en prend pour un bon bout de temps ! Mais bon, en même temps, ce sont des questions qui nous passionnent… Le laboratoire, il se construit aussi autour de ces thématiques là, je veux dire. C'est un pari, hein… Cela dit, il est vrai, puisque vous me posez la question, que ce serait beaucoup plus dur, maintenant qu'on a tout ça, de se dire :*

> *« Ben, non, après tout, on fait peut-être fausse route, il faudrait s'intéresser à tout à fait autre chose. »* (Chercheur en génomique fonctionnelle, entretien #27)

Les plateformes génomiques ont en fait une action forte et structurante sur les orientations thématiques et les pratiques des équipes utilisatrices, qui est comparable à celle mise en évidence par les études analysant le rôle des grands équipements dans l'organisation des disciplines scientifiques et des programmes de recherche de la physique expérimentale ou de l'astrophysique. Ces études pointent la polarisation des équipes autour des instruments pour la conception, la construction, et le fonctionnement des dispositifs[46]. Dans le cas de la génomique, cette polarisation ne se manifeste certes pas dans les mêmes termes : elle est davantage dans les activités de régulation que dans les activités de conception et de construction des machines, par exemple. Les effets sur l'activité et l'organisation sont cependant similaires, et se donnent à voir par exemple à travers la part accrue que prennent les techniciens et les ingénieurs dans la vie du laboratoire, un aspect qui se manifeste souvent ici par les récriminations des responsables de plateforme sur le manque de postes de techniciens et d'ingénieurs pour assurer le fonctionnement de la plateforme :

> *En fait, le problème il vient aussi du manque de postes… C'est très bien de dire « On va ouvrir », mais il faut assurer derrière ! Ici, on paie deux personnes, deux techniciens, sur des contrats à durée déterminée, pour faire toute la partie qui correspond à l'extérieur, accueil des personnes, lecture des lames, analyse des images… Mais les CDD c'est 18 mois, et on est déjà à un an… Ils vont bientôt partir, qu'est-ce qui va se passer entre-temps ? Qui va assurer l'intérim ? Tout le travail de formation aura été perdu. Et si on arrive à obtenir deux nouveaux CDD, ce qui n'est pas du tout gagné en plus, il va falloir les former, parce que ça demande quand même un certain savoir-faire, c'est très technique…On n'a pas idée du gaspillage de compétences !* (responsable de plateforme, entretien #30)

Si les plateformes introduisent des contraintes nouvelles dans l'organisation des laboratoires, elles permettent également d'intégrer de nouvelles modalités de coordination

46 Voir par exemple J. IRVINE, B. MARTIN, 1983, "Assessing Basic Research: the Case of the Isaac Newton Telescope", *Science Studies*, 13, p. 49-86 ; E. HACKETT, *et al.*, 2004, "Tokamaks and Turbulence: Research Ensembles, Policy and Technoscientific Work", *Research Policy*, 33 (5), p. 747-767 ; mais également GALISON, 1997, *op. cit.*, ainsi que KNORR-CETINA, 1999, *op. cit.* On peut également se référer à la typologie développée par Dominique Vinck, qui croise les réseaux de coopération et les « objets intermédiaires » (les entités physiques qui relient les acteurs entre eux). Ici, on se trouve dans le cas d'un réseau sociotechnique « infrastructurel » plus ou moins polarisé autour d'une plateforme donnée, qui absorbe l'énergie des acteurs par des activités de conception, d'assemblage, de gestion et de maintien d'objets intermédiaires divers (instruments, protocoles, échantillons biologiques, etc.) : D. VINCK, 1999, « Les objets intermédiaires dans les réseaux de coopération scientifique », *Revue Française de Sociologie*, 40, p. 385-414.

entre les acteurs de l'espace génomique. Je voudrais illustrer ce point à partir de l'exemple des *microarrays*, et plus précisément d'un projet baptisé « oligos longs », mis en place en France dans le cadre du Consortium Nationale de Recherche en Génomique :

Aux débuts de la mise en place du Réseau national des génopoles, la France accusait un retard considérable en matière d'intégration de la technologie des *microarrays* de type Affymetrix[47] aux recherches académiques en génomique fonctionnelle, en particulier en comparaison avec les laboratoires américains et, dans une moindre mesure, les laboratoires britanniques. Cette situation était en grande partie due au coût d'entrée prohibitif nécessaire pour s'équiper en stations de travail Affymetrix et acheter des puces de type GeneChip.

Le ministère de la Recherche a cherché à remédier à cette situation, en finançant à travers le Réseau national des génopoles l'achat et l'installation de deux plateformes Affymetrix, d'un montant s'élevant à 300 000€ chacune, qui ont été implantées à l'Institut de Génétique et de Biologie Moléculaire (Genopole de Strasbourg) et à l'Institut Curie (Paris). Le RNG a également mis en place une procédure d'appel d'offres afin de subventionner à 80% le coût global des expériences pour les équipes académiques : achat des puces, et réalisation des expériences sur l'une des 2 machines. Les demandes doivent s'inscrire dans le cadre d'un projet de recherche évalué par des représentants du RNG pour sa qualité scientifique, son originalité, sa faisabilité, ses applications potentielles, et la nécessité d'utiliser les puces Affymetrix. En 2004, 185 dossiers avaient ainsi été retenus au total. La plupart de ces projets portaient sur les processus de cancérisation et les tumeurs.

Parallèlement au « programme national Affymetrix » s'est développé un autre projet, baptisé « oligos longs », visant à développer une alternative aux puces Affymetrix et à standardiser les méthodes expérimentales de la génomique fonctionnelle ayant recours aux techniques de déposition d'oligonucléotides présynthétisés[48]. Ces dernières méthodes présentent en effet un inconvénient majeur, qui a été mis en évidence en 2003 par une étude publiée dans la revue *Nucleic Acids Research*[49], comparant les données obtenues par l'utilisation de trois systèmes commerciaux distincts de *microarrays*. Cette étude montrait l'existence de divergences significatives entre les données issues des différentes solutions

47 Je renvoie ici aux considérations développées dans la deuxième section du chapitre 6.

48 On se souviendra qu'il existe en effet deux grandes catégories de technologies : celle développée par Affymetrix, qui constitue un standard scientifique, mais est décriée pour son manque de flexibilité (son caractère de « boîte noire »), et celles qui se basent sur les méthodologies développées par l'équipe de Pat Brown à Stanford (voir le chapitre 6).

49 Paul Tan, et al. 2003, "Evaluation of Gene Expression Measurements From Commercial Microarray Platforms", *Nucleic Acids Research*, 31 (19), p. 5676-5684.

techniques, et confirmait l'existence d'un problème de consistance des données transcriptomiques. Un chercheur en génomique fonctionnelle expose ainsi le problème :

> *Un des problèmes rencontrés par la technologie des biopuces concerne en effet l'exploitation des résultats. La masse de données brutes produite est considérable… Et puis l'exploitation informatique de ces résultats, qui se fait à travers les logiciels d'analyse et de représentation, elle en est encore à ses débuts. Ça demande bien des améliorations pour qu'on puisse avoir une interprétation cohérente, complète et efficace de l'ensemble de ces données dans un contexte biologique. Mais ce qu'il faut savoir, c'est que les expérimentations sur un transcriptome sont très dépendantes des techniques et des plans expérimentaux qu'on utilise. La manière de représenter ce qui se passe n'est pas aussi simple ou universelle que… mettons pour les données de séquences. Les expériences sont complexes à gérer, que ce soit pour représenter l'expérience, rendre compte du protocole, dire : « Voilà ce qui s'est passé », mais aussi pour diffuser les données. On a des difficultés expérimentales pour quantifier les signaux. Du coup on va utiliser des techniques classiques de traitement du signal, de la statistique, de la classification. On va tenter par exemple de normaliser les données, on va tenter d'éliminer les biais dus à l'imperfection technologique des expériences, surtout pour permettre les comparaisons… Mais les comparaisons sont difficiles à effectuer, justement parce qu'il y a cette variabilité des techniques, qui se produit à plusieurs niveaux.* (Chercheur en génomique fonctionnelle, entretien #23)

Ce problème de variabilité technique et de manque de consistance des données issues de plusieurs méthodes a été exacerbé dans le contexte français par la mise en place des plateformes transcriptome. Il se pose néanmoins également dans un cadre international, pointant la nécessité d'établir des standards de fabrication industriels des équipements destinés à la génomique fonctionnelle, qui puissent offrir des garanties comparables au système Affymetrix. Une des ambitions du projet « oligos longs » est justement de participer à la définition d'un tel standard européen en matière de transcriptome[50].

Le projet « oligos longs » est né d'un partenariat entre le Consortium National de Recherche en Génomique (France) et le centre de ressources du Human Genome Mapping Project du campus génomique du Wellcome Trust (Hinxton, Grande-Bretagne)[51]. Dans ses grandes lignes, le projet consistait à réduire le coût d'achat des ressources biologiques destinées à la génomique fonctionnelle en partageant le prix d'achat d'une collection d'ADNc, et à constituer une ressource commune d'oligonucléotides longs, destinée à mesurer l'expression génétique chez l'homme et la souris. Cette ressource devait pouvoir être utilisée par plusieurs centres différents, sur divers supports, et sur plusieurs

50 Au moment où ces lignes sont écrites, le projet « oligos longs » est encore en cours. Il n'est pas réellement possible de déterminer si ses résultats réussiront à imposer un standard national, voire européen. Nous pensons cependant qu'un tel projet est exemplaire des reconfigurations liées à l'émergence des plateformes génomiques.

51 Le HGMP est chargé de produire des puces contenant des oligonucléotides humains ou murins pour les laboratoires du *Medical Research Council* britannique.

plateformes. Il était prévu qu'on puisse en tirer des *arrays* « cliniques », moins complexes, mais exploitables plus rapidement, ainsi que des *arrays* destinés à la recherche, utilisant l'ensemble des gènes humains ou de souris. Les promoteurs du projet voulaient également tester les effets sur la collection ainsi constituée de différentes modifications des oligonucléotides réclamées par plusieurs plateformes (purification des oligos, ajout d'un « tag » universel, ou ajout d'un groupement chimique permettant un « accrochage » des sondes sur certains types de lames.) Afin de pouvoir exploiter correctement les données, assurer leur validité et leur comparabilité, mais aussi permettre leur exploitation par l'aval industriel, le projet « oligos longs » a également travaillé sur la mise au point de méthodes informatiques d'harmonisation des résultats et de constitution de puces « virtuelles », grâce au développement d'une application informatique baptisée « Mediante ».

Les partenaires du projet ont mis en place une procédure ouverte afin de permettre aux sites académiques de sélectionner et de valider les collections d'oligonucléotides. Huit plateformes transcriptome françaises[52] ont été choisies pour effectuer une expérience de validation des caractéristiques techniques des oligonucléotides choisis, chaque plateforme utilisant les supports de son choix (verre ou nylon) ainsi que ses propres protocoles expérimentaux, définis localement. Le test consistait à s'assurer que la collection d'oligonucléotides permettrait d'obtenir des résultats cohérents vis-à-vis du standard déjà établi d'Affymetrix, en prouvant la bonne cohérence d'un nombre limité de sondes avant le lancement de la constitution de deux collections complètes d'oligonucléotides (25 000 oligos humains, et 25 000 oligos de souris).

Ce test a permis de valider la qualité des oligonucléotides produits, et des corrélations significatives avec les données de référence (Affymetrix) ont été obtenues. Cela a assuré le passage à une synthèse en masse des oligonucléotides « homme » et « souris », constituant une ressource nationale, ainsi que la production de puces utilisant ces oligos longs. Dans le même temps des outils de stockage, d'uniformisation et de classification des données ont pu être mis au point pour analyser les résultats hétérogènes provenant des 8 plateformes. À l'issue des tests, certaines « bonnes pratiques » ont pu être recommandées, comme le choix de lames de verre (aminosilane) comme meilleur support (de préférence aux lames en nylon), ou encore le format des oligos (il a été par exemple possible de montrer que l'ajout d'un *tag* universel pour normaliser les dépôts nuisait à la comparabilité des résultats).

52 Evry, Grenoble, Marseille, Montpellier, Nice/Sophia Antipolis, Paris-Montagne-Sainte-Geneviève, Strasbourg, Toulouse.

Cet exemple des « oligos longs » illustre bien comment des processus de mise en commun des équipements peuvent contribuer à l'amélioration des méthodes expérimentales, et permettre un début de standardisation dans la production des données, habilitant et contraignant tout à la fois les utilisateurs.

2.2 – Les plateformes génomiques et le « problème de la coopération » en biologie moléculaire

Dans *Epistemic Cultures*[53], ouvrage publié en 1999, Karin Knorr-Cetina est amenée à se demander si les avancées du *Human Genome Project* modifient la définition qu'elle propose de la biologie moléculaire comme une science essentiellement pratiquée à la paillasse (*a benchwork science*), au sein de laboratoires de petite taille. Elle répond par la négative : pour elle, à l'époque, le HGP n'a pas – du moins pas encore – rapproché la biologie moléculaire des formes de *big science* que l'on peut observer en physique des hautes énergies. Pour l'auteur, s'il est indéniable que le HGP peut être considéré, d'un point de vue financier, comme le premier projet de grande envergure de la biologie, il est cependant loin de constituer, dans sa machinerie épistémique et sociale, une forme de recherche fortement centralisée comparable à la situation de la physique des hautes énergies, principalement parce qu'il a été construit à travers des initiatives décentralisées et dispersées.

Contrairement à ce que l'on peut par exemple observer au CERN, les efforts du HGP sont restés institutionnellement dispersés, et n'ont pas donné lieu à la construction d'installations internationales uniques et centralisées, autour desquelles gravitent de vastes communautés transnationales de chercheurs. Certes, le HGP a pu faire émerger dans différents pays des centres génomiques nationaux[54], mais ceux-ci sont demeurés de taille relativement modeste par rapport aux centres de la physique. Ces centres génomiques sont restés par ailleurs fragmentés en plusieurs groupes de recherche, conservant chacun une grande autonomie. D'autre part, une très grande partie des activités de séquençage et de cartographie du HGP a été accomplie dans des laboratoires de biologie moléculaire

53 KNORR-CETINA, 1999, *op. cit.*, p. 81-84 ("The Small-Science Style of Molecular Biology and the Genome Project")
54 Je renvoie ici aux développements exposés dans le chapitre 1.

classiques à travers le monde, dans des formes de division du travail scientifique tout à fait traditionnelles pour le domaine.

Knorr-Cetina présente également d'autres arguments pour appuyer cette thèse : les acteurs scientifiques qu'elle rencontre sur le terrain[55] ont tendance à considérer que le HGP est un cas bien particulier, magnifié au prisme déformant de la politique. Leur position par rapport au projet ne s'aligne ni avec la vision exaltée portée par les ardents défenseurs du HGP, ni avec les craintes de ses plus féroces critiques. La plupart des chercheurs rencontrés à l'époque considèrent peu probable que le HGP produise autre chose que des bases de données génomiques systématiques, et pensent qu'une fois ces données obtenues, il faudra retourner à la paillasse et à l'espace des petits laboratoires afin de les travailler et trouver leur signification biologique concrète. Le HGP est conçu ici avant tout comme un moyen de mettre à la disposition de la communauté scientifique un ensemble d'outils et d'informations techniques, destinés à accélérer les activités de séquençage et à soulager les chercheurs des tâches répétitives et ennuyeuses comme le séquençage de l'ADN.

Enfin, s'appuyant sur les observations de Kevles et Hood[56], Knorr-Cetina fait remarquer que la plupart des technologies aujourd'hui couramment utilisées en biologie, comme la chromatographie ou l'électrophorèse, ont été à leurs débuts des ressources de grande échelle, rares et coûteuses, dont l'utilisation était restreinte à quelques utilisateurs privilégiés. Cependant, et contrairement à ce qui se passe par exemple avec des accélérateurs à particules, ces technologies ont fini par devenir « petites, bon marché, facilement accessibles, et dispersées. »[57]

L'auteur conclue donc de la manière suivante : « La question reste ouverte de savoir si le [*Human Genome Project*] va transformer la recherche en biologie au-delà de l'accès qu'il offre aux cartes génomiques et à l'automatisation des procédures "admises". De telles transformations éventuelles, cependant, ne se produiront pas rapidement, puisque le projet génome doit d'abord développer les technologies de l'information et l'instrumentation appropriées. »[58]

---

55 Les observations de Karin Knorr-Cetina concernant la biologie moléculaire ont été pour l'essentiel accomplies au sein d'un important laboratoire de biologie cellulaire de l'Institut Max Planck à Göttingen, et au Centre de Biologie Moléculaire de Heidelberg, à partir duquel le groupe de Max Planck s'est formé (ce groupe représente une trentaine de chercheurs dotés d'une solide réputation scientifique dans le domaine.)

56 D. KEVLES, L. HOOD, 1992, *Code of Codes: Scientific and Social Issues in the Human Genome Project*, Cambridge, Harvard University Press. p. 308.

57 *Ibidem*, p. 308.

58 KNORR-CETINA, 1999, *op. cit.*, p. 83 (traduction de l'auteur.)

J'ai tenté de montrer dans les chapitres précédents qu'au fil du déroulement puis de l'achèvement du HGP, des transformations cruciales se sont justement opérées dans la biologie moléculaire, à travers les technologies et l'instrumentation. Au moment de « retourner » au laboratoire et à la paillasse pour exploiter les données génomiques, les chercheurs se sont rendu compte que laboratoire et paillasse avaient profondément changé. Contrairement à ce que la plupart des chercheurs en biologie moléculaire avaient envisagé, les données de séquences présentes dans les vastes bases de données génomiques ne pouvaient plus être considérées comme de simples informations, susceptibles d'être facilement réinsérées dans les routines préétablies de la biologie moléculaire. Les logiciels et les algorithmes mis au point pour prospecter et exploiter les données (*data mining*, *pattern recognition*…) étaient bien plus que de simples moyens de transporter les données vers l'espace du laboratoire. Le processus d'ingénierie hétérogène qui avait permis d'obtenir les données génomiques avait en fait contribué à modifier l'espace des problèmes de la biologie moléculaire, en rendant possible et nécessaire des investigations à l'échelle de génomes entiers[59] : le génome lui-même était devenu un objet de recherche, avec ses questions, ses technologies, et ses pratiques spécifiques.

Les données génomiques, les transformations dans les méthodes et l'instrumentation ont bel et bien commencé à reconfigurer le laboratoire de biologie moléculaire. Par exemple, à côté de l'approche biochimique traditionnelle dans laquelle les chercheurs identifient expérimentalement un gène, le clonent, le séquencent, et travaillent de manière expérimentale sur ses transcrits, on a vu émerger *via* la transcriptomique et les *microarrays* des pratiques expérimentales massivement parallèles sur des milliers de gènes ou des génomes entiers, ainsi que des approches *in silico* où les gènes sont représentés par des modèles et soumis à des simulations informatiques[60]. À côté des approches physico-chimiques traditionnellement utilisées pour étudier et prédire la structure des protéines (cristallographie, diffraction des rayons X…) sont apparues des démarches dans lesquelles on tente de prédire la fonction et la structure des protéines en appliquant des algorithmes de recherche et de prédiction à des bibliothèques de protéines existantes et connues pour repérer des motifs similaires, et d'autre part des approches protéomiques, où l'on tente à l'aide de nouvelles techniques (spectrométrie de masse couplée à la nanochromatographie liquide, puces à protéines…) d'étudier de manière globale l'ensemble des protéines présentes dans une cellule, et leurs interactions.

59 Je renvoie ici en particulier aux analyses du chapitre 2.
60 Voir le chapitre précédent.

Pour autant, l'analyse proposée par Knorr-Cetina des laboratoires de biologie moléculaire comme entités dotées d'une relative autonomie épistémique et organisationnelle les unes par rapport aux autres, qui poursuivent des activités fortement « orientées objet » (*object oriented*) et accomplies à la paillasse (*benchwork*)[61], garde pour nous une certaine pertinence[62]. Le fait que l'intense activité sociale qui préside à l'implantation des plateformes au sein de l'espace génomique français soit portée par des acteurs publics désireux de diffuser les méthodologies et dispositifs instrumentaux issus de la génomique à travers l'ensemble de l'appareil de recherche montre bien que ces dispositifs et leurs effets en termes d'organisation et de pratiques n'émergent pas de manière naturelle ou spontanée au sein de tous les laboratoires de biologie moléculaire : ils sont le fruit d'un travail spécifique. Même au sein des laboratoires académiques hébergeant de telles plateformes, nous observons que le fonctionnement traditionnel du laboratoire de biologie moléculaire « classique » constitue une référence pour les acteurs, une réalité « qui fait partie du décor », même si elle cohabite désormais avec d'autres logiques, et qu'elle s'en trouve transformée[63] :

> *Même si on est dans des domaines où la science bouge très vite, où les techniques évoluent rapidement, il y a quand même des modes de fonctionnement qui restent, des choses qui ont longtemps fait partie du décor, je dirais. Ce n'est pas parce que les techniques changent que du jour au lendemain, les manières de travailler et de fonctionner vont changer, comme ça !* [claquement de doigts] *Non, ce sont des choses qui se font de manière progressive, il y a toute une culture derrière…* (Chercheur en chimie des protéines, entretien #28)

> *Il faut bien voir que nous, on est quand même dans une situation privilégiée par rapport à la plupart des autres labos, plus classiques. Je veux dire, il y en a pour qui transcriptomique, protéomique, approches globales, tout ça, ils ne connaissent pas du tout… Enfin, si, bien sûr, ils en ont entendu parler, ils lisent des articles, tout ça, ils sont au courant… Mais concrètement, ils n'ont jamais eu l'occasion de maniper, de faire des expériences avec une puce. Ils n'ont pas forcément les compétences nécessaires pour, parce que c'est quand même très technique… ils n'ont pas le matériel… Après, bon, ça ne suffit pas d'avoir le matériel, d'avoir des puces, des scanners, des logiciels, si après vous ne savez pas comment vous y prendre pour analyser, pour interpréter les données, etc. Même pour ceux qui sont habitués, et qui ont les outils, ce n'est pas évident. Alors… !* (Chercheur en génomique fonctionnelle, entretien #29)

61 Nous intégrons bien entendu dans notre acception du *benchwork* des éléments comme les stations de travail informatiques, et les logiciels d'analyse de données.

62 Il est en particulier évident que le déploiement de l'espace génomique n'a pas transformé la biologie moléculaire en un champ doté des mêmes caractéristiques que par exemple la physique des hautes énergies (voir plus loin pour certains éléments de comparaison).

63 L'exemple du SGF (CEA, Evry) présenté au début du chapitre 2 en fournit une bonne illustration.

Je voudrais suggérer ici qu'une des conséquences de l'émergence des plateformes génomiques sur l'organisation des laboratoires de biologie a été l'amplification, en des termes renouvelés, de ce que Karin Knorr-Cetina nomme le « problème de la coopération » de la biologie moléculaire[64].

Knorr-Cetina a caractérisé l'organisation du travail dans les laboratoires de biologie moléculaire comme procédant d'un modèle dual[65]. À un premier niveau, ces laboratoires sont structurellement agencés en plusieurs unités individuelles, centrées sur des chercheurs singuliers, qui sont les « sujets épistémiques » servant de support aux connaissances produites[66]. Ce sont autour de ces chercheurs singularisés que s'assemblent les matériaux, les instruments, les espaces de travail ainsi que l'aide apportée par les techniciens et les étudiants. De telles unités sont les arrangements qui structurent en biologie moléculaire l'allocation des projets de recherche et la carrière des chercheurs au sein du laboratoire et dans la discipline. À ce niveau, le laboratoire est fragmenté en une liste d'activités de recherche réparties entre les différents chercheurs qui le composent. Chaque chercheur poursuit de manière individuelle certaines de ces activités, qui constituent alors son projet « en propre », c'est-à-dire l'ensemble des objectifs principaux et des tâches qu'il se donne comme projet de recherche, et dont il rend compte à la communauté scientifique, au travers de publications dans des revues scientifiques, ou d'interventions dans des ateliers, séminaires et autres colloques. Ce qui définit le chercheur comme sujet épistémique dans la biologie moléculaire, ce sont donc principalement les règles d'allocation des projets, les conventions de signature des articles, et les arrangements au sein du laboratoire qui maintiennent et renforcent, dans un processus d'adaptation mutuelle, la relation du chercheur à son objet de recherche propre.

À un deuxième niveau, le laboratoire est lui-même une unité individuelle et singulière, centrée sur la personne de son directeur, qui agit en tant que représentant, porte-parole et instance d'intégration[67]. Le directeur a la plupart du temps délaissé les relations avec les objets empiriques pour se faire l'intermédiaire quasi exclusif entre le laboratoire et l'extérieur. L'aboutissement de la carrière de scientifique en biologie moléculaire consiste à devenir directeur de laboratoire, ce qui signifie quitter le laboratoire dans lequel on se

64 KNORR-CETINA, 1999, *op. cit.*, en particulier p. 234-240 ("The 'Impossibility' of Cooperation in Molecular Biology").
65 *Ibidem*, p. 216-240 ("The Dual Organization of Molecular Biology Laboratories").
66 *Ibidem,* p. 217. Knorr-Cetina oppose fortement cette configuration où le chercheur demeure le « sujet épistémique » à celle de la physique des hautes énergies, où l'individu en tant que sujet épistémique est au contraire effacé au profit d'une structure communautaire (*ibidem*, p. 166-171).
67 *Ibidem*, p. 221.

trouve pour fonder le sien propre, avec un ensemble d'objets, de thèmes et de programmes de recherche qui identifient le laboratoire et le dotent de visibilité dans le domaine.

Knorr-Cetina fait contraster une telle configuration avec celle qui se donne à voir dans la physique des hautes énergies, où le problème central qui se pose concerne la nécessité d'intégrer les chercheurs et les différentes institutions de recherche au sein de collaborations « communautaires » transnationales, rassemblées autour d'une machine centrale (par exemple le détecteur installé au cœur d'un accélérateur de particules), dont l'assemblage, l'opération, et la représentation à travers les mesures nécessitent une importante coordination humaine. Pour Knorr-Cetina, la biologie moléculaire, dont l'activité ne dépend pas d'une telle machine centrale, connaît d'autres types de problèmes de coopération.

L'auteur fait observer que la conception indigène de la coopération se manifeste dans les laboratoires de biologie moléculaire sous la forme de « services » qui doivent être rendus afin d'assurer la bonne marche du laboratoire. À côté de la liste des activités qui constituent les projets de recherche propres à chaque chercheur figure en effet un ensemble de tâches cruciales pour la survie du laboratoire comme entité collective. Ces services revêtent plusieurs formes, comprenant par exemple le partage d'informations de toutes sortes (sur les activités que chacun poursuit, sur l'avancée des projets, sur les publications, etc.), ou encore le partage de la tâche de formation des étudiants. Ils concernent également toutes les activités qui gravitent autour de la conservation, de la gestion et de la maintenance des ressources rares qui construisent la spécificité et la réputation du laboratoire : collections de matériaux (lignées de cellules, banques d'ADN, stocks de souris…), instruments, logiciels, etc. Une classe importante de services se rapporte aux activités consistant à produire et mettre à disposition des autres membres du laboratoire certains produits intermédiaires de biologie moléculaire difficiles et longs à préparer. Ces activités nécessitent des compétences souvent nouvelles, dont l'acquisition et la maîtrise sont ardues, et qu'il n'est pas aisé de codifier complètement dans des manuels[68]. De ce fait,

68 Voir à ce sujet les développements de la deuxième section du chapitre 2, ainsi que JORDAN et LYNCH, 1992, *op. cit.,* sur l'exemple de la préparation des plasmides. L'hybridation des fragments d'ADN fait également partie de ces techniques standard mais difficiles à contrôler parfaitement. C'est une des raisons pour lesquelles la plateforme *microarrays* du SGF (CEA, Evry) ne prend pas en charge l'étape d'hybridation, qui doit s'effectuer dans le laboratoire de l'équipe demandeuse : *« Les hybridations, c'est très difficile à contrôler au niveau qualité, c'est vrai, on ne peut pas en faire énormément, ça prend du temps, des fois ça plante… Donc, on fournit les puces, les gens font les hybridations. Et puis ceux qui n'ont pas le matériel nécessaire, c'est-à-dire les scanners et les logiciels d'analyse, ils nous retournent la puce, et on leur fait le scan et l'analyse. »* (Responsable de plateforme transcriptome, entretien #24).

il est intéressant pour un chercheur de pouvoir profiter, pour ses propres fins, du travail qu'un collègue a investi dans l'obtention de tels matériels. Lorsqu'un membre du laboratoire a appris à obtenir rapidement et de manière fiable un de ces produits tant convoités, cette compétence est d'emblée envisagée comme candidate au partage. Alors qu'en physique des hautes énergies, toutes les activités des chercheurs sont partagées, en biologie moléculaire seules certaines activités et certains produits constituent des ressources rares, activement recherchées et soumises à la mutualisation sous la forme de services[69]. Une telle configuration est propice à l'émergence de rancoeurs de la part des membres du laboratoire qui, du fait de leur maîtrise de certaines procédures techniques, finissent par être promulgués fournisseurs attitrés de ces produits intermédiaires, et ont l'impression de se faire exploiter.

Ces services sont globalement envisagés par les chercheurs comme des corvées, et sont des sources potentielles de conflits, car ces tâches, qui participent de manière cruciale à la vie du laboratoire, n'ont de fait, pour celui qui les rend, aucune visibilité scientifique et aucune influence directe, immédiate, sur sa carrière, laquelle est plutôt affectée par les modes d'évaluation de la discipline. Les contributions des chercheurs à des produits de recherche qui ne sont pas leur produit exclusif, c'est-à-dire leur projet personnel, sont des fardeaux chronophages, qui retardent l'avancée de leurs travaux propres et leurs publications. Même si un chercheur apparaît comme auteur sur les recherches auxquelles il a contribué grâce à du travail de service (*service work*), cela ne constitue pas une solution satisfaisante, du fait de la codification de l'ordre d'apparition des noms sur les publications, qui permet de déterminer exactement « qui a fait quoi », et fait apparaître les « prestataires de services » en fin de liste. Cette situation provoque des tensions entre collègues, et des récriminations systématiques de la part de certains membres du laboratoire. Des conflits concernant l'ordre d'apparition des noms d'auteur dans les articles scientifiques sont fréquents[70]. Knorr-Cetina suggère que la plupart des activités qui rassemblent les biologistes moléculaires sont ainsi marquées par le sceau du conflit, des tensions, des incompréhensions, et des frustrations.

69 Ce mode de fonctionnement interne aux laboratoires se rencontre également entre laboratoires, où il prend la forme de services rendus au domaine. Pour un exemple, voir « l'économie des clones » au chapitre 2.

70 Ces situations sont finement analysées par Knorr-Cetina. L'auteur relate l'exemple d'un directeur de recherche qui avait « trop » travaillé sur la mise au point d'animaux transgéniques (perçu comme du *service work*), et pas suffisamment sur un projet « bien à lui », et à qui ses collègues refusent la place en premier auteur sur un article (KNORR-CETINA, 1999, *op. cit.*, p. 226). J'analyse plus loin des phénomènes similaires observés sur mes terrains.

Ce problème de la coopération en biologie moléculaire renvoie pour Knorr-Cetina à la double structure du laboratoire, à cette organisation qui superpose un mode d'allocation individuelle des projets de recherche et une contraignante économie de services que les chercheurs doivent rendre à la collectivité du laboratoire pour en assurer la permanence. Or, ce besoin de fonctionner comme un membre du laboratoire est difficilement compatible avec le dispositif d'évaluation conditionnant l'évolution de la carrière dans le domaine, centré lui sur les publications liées au projet de recherche propre. Alors que dans la physique des hautes énergies, il existe par exemple un système de lettres de recommandation par lesquelles des physiciens très réputés cautionnent des chercheurs qui ont joué un rôle crucial dans la mise au point ou la réussite des expériences, en biologie moléculaire de tels dispositifs sont inexistants, et tous les services rendus par les différents membres à la collectivité du laboratoire ont au contraire tendance à demeurer invisibles, et non reconnus au niveau individuel[71]. Cet effacement est le fruit d'un travail de démarcation qui s'exprime de diverses manières : par le système de signature d'articles, par le nombre d'auteurs qui apparaissent dans les articles publiés[72], par la définition collective de ce qui constitue un projet de recherche personnel et ce qui relève du *service work*, etc.

En fait, les services rendus par les différents membres du laboratoire ont plutôt tendance à être réindividualisés au niveau du laboratoire, par l'intermédiaire du directeur. C'est le directeur qui, incarnant le laboratoire à l'extérieur, profite en dernière instance des services collectifs. C'est sa visibilité et son pouvoir à lui (et par là même ceux de son laboratoire) qui sont accrus. Dans le cas des expérimentations en physique des hautes énergies, les *leaders* sont dominés par la taille imposante des équipements, la complexité des expériences, et la multiplicité des institutions qui en sont partie prenante. Aucun *leader* ne dispose de « l'envergure » nécessaire pour pouvoir représenter par sa personne un collectif aussi vaste. En biologie moléculaire, une telle personnification est possible, et elle est source de pouvoir.

Quels sont les effets de la mise en place des plateformes génomiques dans une telle configuration ? L'extrait d'entretien suivant permet de se rendre compte de la pertinence et

71 Knorr-Cetina offre d'autres exemples de dispositifs d'évaluation des physiciens, comme le fait d'avoir participé ou non à telle ou telle expérience. Parce que les expériences en physique des hautes énergies forment les entités centrales et « sensationnelles » (*ibidem*, p. 291) du champ, les expériences auxquels un physicien participe ou non est un signe important de distinction.

72 La tendance à indiquer un nombre restreint d'auteurs efface ou minimise les contributions rendues sous la forme de services.

de l'actualité des analyses de Knorr-Cetina quant au problème de la coopération dans ce nouveau cadre :

> *Il y a de toute évidence un problème avec les publications. Bon, il y a eu une règle qu'on a réussi à mettre en place, qui est que mon nom apparaît systématiquement en avant-dernier ou en dernier sur toutes les publications issues directement de l'utilisation de la plateforme. Ça, c'est une pratique très répandue, que le travail des personnes qui ont contribué à l'obtention et l'analyse des données apparaissent… Mais, bon, vous comprenez, là pour moi ce n'est pas satisfaisant, parce que mon travail en tant que responsable de la plateforme, en tant qu'interlocuteur avec l'extérieur, eh bien, ça empiète quand même pas mal sur mes projets de recherche personnels. Moi, mon travail sur les cellules souches, pendant ce temps-là, il n'avance pas ! Et on a beau dire, c'est quand même là-dessus que l'INSERM va m'évaluer quand je remets mon rapport d'activité. Le fait que j'aie passé du temps au téléphone, à expliquer aux gens les protocoles, les règles d'accès… qu'on les reçoive, qu'on leur fasse visiter, qu'on les assiste dans l'interprétation biologique, avec les logiciels, tout ce travail d'accompagnement là, on ne peut pas dire… Le temps qu'on passe à évaluer les dossiers… On ne peut pas dire que ce soit vraiment reconnu, quoi.* (Responsable de plateforme transcriptome, entretien #24)

2.3 – En guise de conclusion

Les observations faites dans le cadre des plateformes génomiques montrent bien comment les relations de service en biologie sont inscrites dans un type d'organisation spécifique, avec ses hiérarchies, sa division du travail, ses modes de rétribution spécifiques des contributions de chacun. Elles confirment en cela les analyses de Knorr-Cetina. Ces arrangements sont bouleversés par la mise en place des plateformes, qui rendent les chercheurs davantage dépendants de l'accès aux instruments. Le rythme de travail des chercheurs est davantage contraint par la logique propre des plateformes. Surtout, les nouvelles tâches qui apparaissent (comme l'accueil des utilisateurs extérieurs et leur accompagnement scientifique et technique) introduisent des tensions dans le système. Des éléments qui composaient la routine du travail scientifique personnel deviennent des services rendus à d'autres utilisateurs dans le cadre de leur propres activités de recherche ou de développement. De ce fait, ces pratiques acquièrent une nouvelle signification : elles ne sont plus interprétées de la même manière, car elles ont tendance à être effacées par un système d'évaluation qui continue à juger les chercheurs sur la base de leurs projets de recherche individuels.

Ces derniers développements, ainsi que ceux formulés plus haut, indiquent que l'organisation de la recherche génomique en plateformes est en train d'introduire

d'importantes reconfigurations au sein de l'espace génomique. Ce thème ouvre un espace de réflexion sur la manière dont le travail de l'instrumentation affecte le système de recherche en biologie et sa division du travail scientifique. La mise en place des plateformes de recherche introduit une nouvelle dimension collective aux activités d'expérimentation et de théorisation dans l'espace génomique, qui est comparable aux transformations induites par l'installation des bases de données génomiques et la mise au point d'outils pour exploiter les données mises en réseau. Cet aspect mérite que des approfondissements supplémentaires soient entrepris, afin d'explorer les quelques pistes et premiers résultats obtenus dans le cadre de cette thèse.

Notes et documents du Chapitre 7

Fig. 7.1 – Liste thématique des Très Grands Équipements scientifiques installés en France

Sciences physiques	Physique des hautes énergies	• **CERN,** Centre européen de recherche nucléaire, créé le 29 septembre 1954 (Genève) • **LEP**, Large Electron-Positron Ring, grand collisionneur d'électrons-positrons du CERN, mis en service en août 1989, arrêté en novembre 2000 • **LHC**, Large Hadron Collider, grand collisionneur de hadrons du CERN, début de construction en novembre 2000 (mise en service prévu en 2005)
	Sources de Neutrons	• **LLB**, Laboratoire Léon Brillouin, utilisant des neutrons produits par le réacteur ORPHEE, en service depuis décembre 1980 (Saclay) • **ILL**, Institut Laue-Langevin, source de neutrons européenne, fondé en janvier 1967 (Grenoble)
	Nucléaire	• **GANIL**, Grand accélérateur national d'ions lourds, en service depuis 1984 (Caen)
	Fusion	• **TORE SUPRA**, tokamak français à supraconducteurs, installé depuis 1988 (Cadarache)
	Rayonnement synchrotron	• **LURE**, Laboratoire pour l'utilisation du rayonnement électromagnétique, en service depuis 1957 (Orsay) • **SOLEIL**, Source optimisée de lumière d'énergie intermédiaire de LURE, projet de synchrotron de 3^{e} génération • **ESRF**, European Synchrotron Radiation Facility, ouverture des premières lignes de lumière en septembre 1994 (Grenoble)
Sciences de l'univers	Astronomie au sol	• **IRAM**, Institut de radioastronomie millimétrique, fondé en 1979 (Grenoble)
	Planétologie	• **COROT**, Convection and Rotation, satellite d'étude de la sismologie des étoiles et des planètes géantes
Sciences de la planète et de l'environnement	Observation de la Terre	• **POLDER**, Instrument de surveillance satellitaire du phytoplancton
	Océanologie	• **Flotte océanographique,** ensemble des moyens à la mer, appartenant à l'IFREMER, l'INSU, l'IFRTP, et l'IRD
Sciences de la vie	Biologie structurale	• **EMBL** European Molecular Biology Laboratory, créé en 1978 (Heidelberg, avec une antenne à Grenoble pour la biologie structurale)
	Programme spatial	• **Sciences de la vie dans l'espace**, programmes en micro-gravité (physiologie spatiale, biologie fondamentale)

Conclusion

Dans cette thèse, j'ai utilisé le concept d'espace génomique afin de mettre en lumière certains aspects des processus complexes qui rendent compte du développement de la génomique en France. Je me suis intéressé aux opportunités qu'offre cet espace pour le déploiement de certaines actions, ainsi qu'à la façon dont il contraint l'action. L'espace génomique a été interprété comme un espace hétérogène, tout à la fois cognitif, socioéconomique et politique, qu'une multiplicité d'acteurs – scientifiques, industriels, associatifs, politiques... – construisent, explorent, modifient et transforment dans le cadre de leurs activités. C'est dans un tel espace que la génomique acquiert son existence, à travers la rencontre et la coordination d'une diversité d'enjeux, de stratégies et de pratiques.

La question qui était au centre de ma réflexion concernait le rôle joué par les dispositifs instrumentaux dans l'émergence et la construction d'un tel espace. En particulier, il m'importait de faire ressortir la place des instruments dans le processus de définition et de positionnement mutuels des acteurs dans l'espace génomique. Dans une conception rompant avec une vision fonctionnaliste des instruments comme des dispositifs traversés de part en part par une intentionnalité et une finalité univoques et figées (par exemple théoriques), j'ai tenté de montrer que ceux-ci sont au contraire disponibles à bien des stratégies d'acteurs, et aptes à revêtir selon les situations des significations multiples.

J'ai insité sur la capacité du travail d'instrumentation à stabiliser et à imposer des visions, à influer sur la circulation des ressources, et à produire de l'engagement. Dans le même temps, j'ai voulu indiquer la capacité des dispositifs instrumentaux à être autre chose que de simples moyens, à travers notamment les effets inattendus qui émergent suite à leur mise en place et leur utilisation. Les instruments, comme s'ils étaient doués d'un « centre de gravité », influent à leur manière sur la trajectoire des acteurs, sur la définition de leurs objectifs et leurs stratégies.

Je voudrais maintenant présenter les principaux résultats tels qu'ils ressortent de cette recherche.

Les concepteurs et les partisans du *Human Genome Project* ont réussi à construire une certaine vision de la génomique, associée à la cartographie et au séquençage à grande échelle du génome humain. Ils ont pu construire des dispositifs qui ont profondément et durablement modifié les stratégies et les pratiques de recherche en biologie moléculaire (mise en place de bases de données génomiques, construction d'une bioinformatique…) L'espace génomique s'est ainsi peu à peu constitué en une forme épistémique marquée par son caractère de nouvelle histoire naturelle. Ce travail s'est accompli en s'appuyant sur plusieurs facteurs : formulation de promesses en termes de santé publique liés au projet, contexte de concurrence exacerbé entre pays industrialisés, compétition organisationnelle entre le Department of Energy et les National Institutes of Health… L'entrée de compétiteurs privés dans la course au séquençage et l'apparition de controverses liées à la brevetabilité de séquences génomiques ont eu pour conséquence de faire apparaître de nouvelles règles de publication des données génomiques, mais ont également modifié les formes d'instrumentation associées à la production scientifique dans le domaine.

En France, les acteurs de l'AFM alliés aux scientifiques du CEPH ont entrepris un important travail d'instrumentation en construisant leur propre laboratoire, Généthon, équipé de séquenceurs automatisés, et organisé de manière quasi industrielle. Ils ont ainsi pu entreprendre la cartographie et le séquençage du génome humain, en participant de manière importante au *Human Genome Project*, dans un contexte où les organismes publics de recherche français n'étaient guère favorables à un tel programme, et étaient peu engagés dans la génomique. Véritable « centre de traduction », Généthon a permis non seulement d'établir la faisabilité de la cartographie et du séquençage du génome humain dans son intégralité, mais a servi à en démontrer les intérêts, en servant de support à la formulation de promesses thérapeutiques et socioéconomiques associées à cette nouvelle technologie. Les acteurs ont ainsi réussi à assurer l'engagement des pouvoirs publics et des laboratoires industriels à travers des collaborations, des financements, et des réorientations dans les thématiques de recherche prioritaires. Ils sont parvenus à imposer une certaine conception de la génomique, basée le génome humain comme objet de recherche privilégié, ainsi que sur une orientation résolûment biomédicale des programmes de recherche (identification et détermination de la fonction des gènes humains, applications thérapeutiques…), contre des perspectives défendues par d'autres acteurs, plus favorables à des recherches « fondamentales » sur des organismes modèles (la levure principalement).

Au milieu des années 1990, l'investissement des pouvoirs publics dans la génomique va s'appuyer sur les importantes infrastructures et les compétences

scientifiques préétablies autour de Généthon pour créer des centres de ressources nationaux (Genoscope, Centre National de Génotypage) développant des programmes qui s'inscrivent dans une continuité avec ceux déjà commencés sur le site. La création de Genopole à Evry à la fin des années 1990 marque l'aboutissement de ce travail de traduction, mais il représente également le début de traductions nouvelles, où l'accent est mis sur l'articulation entre génomique, biotechnologies, et applications industrielles, *via* la mise en place de dispositifs visant à faire émerger de nouveaux acteurs économiques dans le domaine (incubateurs, création de start-up dédiés à la valorisation économique des recherches dans le domaine). Ces traductions prennent place dans un contexte renouvelé, où les politiques scientifiques et industrielles contribuent à faire de la génomique une priorité stratégique d'envergure nationale, créatrice d'emplois et moteur majeur de croissance économique.

À la fin des années 1990, les pouvoirs publics vont tenter d'étendre la réussite de Genopole Evry à l'ensemble du territoire français. Cependant, cette extension ne s'opère pas véritablement sur le mode d'une réplication à l'identique du modèle d'Evry, mais prend bien plus la forme d'une implication croissante des acteurs territoriaux aux processus de recherche et de développement, et d'une modification des modes de financement et de partage des équipements génomiques destinés aux laboratoires de recherche.

Cette modification, qui instaure la création de plateformes de recherche au sein de l'espace génomique, induit d'importantes transformations dans l'organisation de la recherche dans le domaine, mais reconfigure également les pratiques de recherche et la division du travail au niveau des laboratoires. Elle est le fruit non seulement d'une action étatique visant à orienter les thématiques de recherche en biologie vers des objets présentant un intérêt stratégique au niveau national, mais également de l'action d'industriels fabriquant les équipements (comme la société Affymetrix), qui parviennent grâce à leur travail d'instrumentation à orienter le contenu et les stratégies de recherche.

Ce travail, par bien des aspects, ouvre davantage de pistes de recherche qu'il n'apporte de réponses complètes. Cela est grande partie dû au fait que les phénomènes étudiés sont très récents et en pleine « ébullition ». Aussi, des investigations futures sont indispensables pour en suivre l'évolution et préciser certaines interprétations.

Annexes

ANNEXE 1 – LISTE DES ENTRETIENS CITES DANS CETTE THESE[1]

#	Date	Position professionnelle	Enquêteur[2]
01	mars 2001	Chercheur en génomique fonctionnelle, Evry	AP
02	juin 2002	Directeur de l'IGMBC[3], Strasbourg	JFP
03	1986	Directeur du laboratoire de génétique des virus (Gif-sur-Yvette), Professeur de génétique	JFP
04	août 2001	Fondateur du Centre d'Études du Polymorphisme Humain	JFP
05	avril 2002	Médecin biochimiste (CHU Henri Mondor), ancien directeur du programme génome humain en France	JFP
06	juin 2001	Ancien président de l'AFM et du laboratoire Généthon	JFP
07	janvier 2002	Directeur général de la stratégie scientifique, Genset (Evry)	JFP
08	janvier 2002	Directeur scientifique à l'AFM	JFP
09	janvier 2001	Directeur scientifique, Généthon (Evry)	JFP
10	novembre 2001	Directeur général de Genopole® Evry	JFP
11	avril 2002	Généticien, Coordinateur de Marseille-Génopole	JFP
12	novembre 2001	Directeur du Centre de Génétique Moléculaire, directeur du GREG	JFP
13	janvier 2002	Directeur scientifique à Généthon, Directeur du Centre National de Séquençage	JFP
14	juin 2002	Responsable du programme européen de séquençage de la levure	JFP
15	janvier 2002	Chargé de mission Genopole Entreprises, Evry	AP
16	mars 2002	Chargé de mission Genopole Entreprises, Evry	AP
17	novembre 2001	Président de l'AFM	JFP
18	février 2002	Chargée de mission Genopole Entreprises, Evry	AP
19	mars 2002	Chargé de mission Genopole Entreprises, Evry	AP
20	mai 2002	Chercheur en génomique fonctionnelle, Evry	AP

1 Les entretiens sont numérotés en fonction de leur ordre d'apparition dans le texte. Ne sont listés ici que les entretiens dont des extraits figurent effectivement dans le texte de cette thèse (le total des entretiens réalisés avoisine la cinquantaine, dont environ deux-tiers ont été enregistrés.)

2 Les initiales « AP » indiquent les entretiens que j'ai réalisés personnellement, entre 2001 et 2003. Les initiales JFP désignent les entretiens réalisés par Jean-François Picard (CNRS, UMR 5860P) et Nicolas Givernaud (doctorant à l'Institut d'Histoire et de Philosophie des Sciences et des Techniques) entre 2001 et 2002 (à l'exception de l'entretien de avec Philippe L'Héritier, qui date de 1986), dans le cadre d'un programme de recherche sur l'histoire de la génomique en France, initié par l'AFM et Genopole Evry (à l'initiative de Pierre Tambourin.)

3 Institut de Génétique et Biologie Moléculaire et Cellulaire.

21	avril 2001	Chercheur en génomique fonctionnelle, Lyon	AP
22	mai 2002	Chercheur en génomique fonctionnelle, Evry	AP
23	avril 2002	Chercheur en génomique fonctionnelle, Evry	AP
24	mai 2002	Responsable de plateforme transcriptome, Evry	AP
25	septembre 2002	Chercheur en génomique fonctionnelle, Evry	AP
26	mai 2002	Responsable scientifique de start-up de biotechnologies, Evry	AP
27	avril 2002	Chercheur en génomique fonctionnelle, Lyon	AP
28	mai 2002	Chercheur en chimie des protéines	AP
29	janvier 2003	Chercheur en génomique fonctionnelle	AP
30	mars 2002	Responsable de plateforme transcriptome, Lyon	AP

Bibliographie

ALLEN, John. *In silico veritas*. Data-mining and automated discovery: the truth is in there. *EMBO Reports*, 2001, vol. 2, n° 7. p. 542-544.

AMANN, Klaus ; KNORR-CETINA, Karin. The fixation of (visual) evidence. *Human Studies*, 1988, vol. 11, n° 2-3. p. 113-169.

ARROW, Kenneth. The economics of agency. In PRATT, John ; ZECKHAUSER, Richard. *Principals and agents: The structure of business*. Boston : Harvard School Press, 1991. p. 33-54.

BACH, Marie-Anne. La sclérose en plaques entre philanthropie et entraide : l'unité introuvable. *Sciences Sociales et Santé*, 1995, vol. 13, n° 4. p. 5-44.

BACHELARD, Gaston. *Le nouvel esprit scientifique*. Paris : P.U.F., 1934.

BACHELARD, Gaston. *La formation de l'esprit scientifique*. Paris : Vrin, 1938.

BACHELARD, Gaston. *La philosophie du non*. Paris : P.U.F., 1940.

BAKER, Ted ; MINER, Anne ; EESLEY, Dale. Bricolage, account giving and improvisional competencies in the founding process. *Research Policy*, 2003, vol. 32. p. 265-276.

BALTIMORE, David. *Keynote address*. Washington DC : American Association for the Advancement of Science Annual Meeting, 1988.

BECHTEL, William. Integrating sciences by creating new disciplines : The case of cell biology. *Biology and Philosophy*, 1993, vol. 8, n° 3. p. 277-299.

BENISON, Saul. *The history of polio research in the United States : appraisal and lessons*. In HOLTON, Gerald. *The Twentieth-century sciences : Studies in the biography of ideas*. New York : W. Nortob, 1972.

BENSON, Keith. From museum research to laboratory research : The transformation of natural history into academic biology. In RAINGER, Ronald ; BENSON, Keith ; MAIENSCHEIN, Jane. *The American development of biology*. Philadelphie : University of Pennsylvania Press, 1988. p. 49-83.

BENZÉCRI, Jean-Paul. *L'analyse des données*. Paris : Dunod, 1973. 2 tomes.

BOFFEY, Philip. Rapid advances point to the mapping of all human genes. The debate: would accelerated project destroy usual methods of biology? *New York Times*, 15 juillet 1986. p. 1C.

BOTSTEIN, David ; WHITE, Ray ; SKOLNICK, Mark ; DAVIS, Ronald. Construction of a genetic linkage map in man using restriction fragment length polymorphisms. *American Journal of Human Genetics*, mai 1980, vol. 32, n° 3. p. 314-331.

BOWKER, Geoffrey ; STAR, Susan. *Sorting things out : classification and its consequences*. Cambridge : MIT Press, 1999.

BRANCIARD, Anne. *Espace d'innovation dans la biologie et recomposition d'espaces productifs : analyse des processus institutionnels et politiques en œuvre*. Aix-en-Provence : LEST, Rapport pour le programme « Enjeux économiques de l'innovation » du CNRS, 1999.

BRANCIARD, Anne. *Politiques publiques et espace d'innovation dans la biologie. Étude de dispositifs d'intégration science/industrie et de création d'entreprises : le cas de la Génopole d'Evry*. Aix-en-Provence : LEST, Rapport pour le programme « Enjeux économiques de l'innovation » du CNRS, juillet 2001 [révisé juillet 2002].

BRAUN, Dietmar. Who governs intermediary organizations ? Principal-agent relations in research policy-making. *Journal of Public Policy*, 1993, vol. 13, n° 2. p. 135-162.

BROWN, Nik ; RAPPERT, Brian ; WEBSTER, Andrew. *Contested futures : A sociology of prospective techno-science*. Aldershot : Ashgate Press, 2000.

BURIAN, Richard ; GAYON, Jean ; ZALLEN, Doris. The singular fate of genetics in the history of French biology, 1900-1940. *Journal of History of Biology*, 1988, vol. 21, p. 357-402.

BURIAN, Richard ; GAYON, Jean. Genetics after World War II. The laboratories at Gif. *Cahiers pour l'histoire du CNRS*, 1990, vol. 7.

BURIAN, Richard. *La contribution française aux instruments de recherche dans le domaine de la génétique moléculaire*. In FISCHER, Jean-Louis ; SCHNEIDER, William. *Histoire de la génétique*. Paris : ARPEM/Éditions Sciences en situation, 1990. p. 247-269.

BURIAN, Richard ; ZALLEN, Doris. *The non-interaction of regulatory and human cytogenetics in France, 1950-1975*. In DRONAMRAJU Krishna. *History and development of human genetics*. Londres : World Scientific Publishing Co., 1992. p. 91-101.

BURIAN, Richard. How the choice of experimental organism matters : biological practices and discipline boundaries. *Synthese*, 1992, vol. 92. p. 151-156.

BUTLER, Declan. Genome pionneer goes private. *Nature*, 8 février 1996, vol. 379, n° 6565. p. 478.

BUTLER, Declan. Tensions grow over access to DNA bank. *Nature*, 19 février 1998, vol. 391, n° 6669. p. 727.

CALLON, Michel. Éléments pour une sociologie de la traduction : la domestication des coquilles St-Jacques et les marins pêcheurs de la baie de St-Brieuc. *L'Année Sociologique*, 1986, vol. 36. p. 169-208.

CALLON, Michel ; LAW, John ; RIP, Arie. *Mapping the dynamics of science and technology : sociology of science in the real world*. Londres : MacMillan, 1986.

CARDON, Dominique ; HEURTIN, Jean-Philippe ; MARTIN, Olivier ; PHARABOD, Anne-Sylvie ; ROZIER, Sabine. Mais qui fait bouger le compteur du Téléthon ? Une construction télévisuelle de la solidarité. *Sciences Sociales et Santé*, 1998, vol. 16, n° 3. p. 17-41.

CARDON, Dominique ; HEURTIN, Jean-Philippe ; MARTIN, Olivier ; PHARABOD, Anne-Sylvie ; ROZIER, Sabine. Les formats de la générosité. Trois explorations du Téléthon. *Réseaux*, 1999, vol. 17, n° 95. p. 15-105.

CARRICABURU, Danièle. L'Association française des hémophiles face au danger de contamination par le virus du sida : stratégie de normalisation de la maladie et définition collective du risque. *Sciences Sociales et Santé*, 1993, vol. 11, n° 3-4. p. 55-81.

CARROLL-BURKE, Patrick. Tools, instruments and engines. Getting a handle on the specificity of engine science. *Social Studies of Science*, 2001, vol. 31, n° 4. p. 593-625.

CASSIER, Maurice. 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*, 1996, vol. 38, n° 3. p. 377-390.

CASSIER, Maurice. Le partage des connaissances dans les réseaux scientifiques : l'invention de règles de "bonne conduite" par les chercheurs. *Revue française de sociologie*, 1998, vol. 39, n° 4, p. 701-720.

CASSIER, Maurice ; GAUDILLIÈRE, Jean-Paul. Recherche, médecine et marché : la génétique du cancer du sein. *Sciences sociales et santé*, 2000, vol. 18, n° 4. p. 29-51.

CASSIER, Maurice. L'engagement des chercheurs vis-à-vis de l'industrie et du marché : normes et pratiques de recherche dans les biotechnologies. In ALTER, Norbert. *Les logiques de l'innovation. Approche pluridisciplinaire*. Paris : La Découverte, 2002. coll. Recherches. p. 155-182.

CASSIER, Maurice. Private property, collective property, and public property in the age of genomics. *International Social Science Journal*, 2002, vol. 54, n° 171. p. 83-98.

CLARKE, Adele ; FUJIMURA, Joan. *The right tool for the job : At work in twentieth-century life sciences*. Princeton : Princeton University Press, 1992.

COHEN, Daniel. *Les gènes de l'espoir : à la découverte du génome humain*. Paris : Robert Laffont, 1993.

COLLINS, Francis ; GALLAS, David. A new five-year plan for the U.S. Human Genome Project. *Science*, 1er octobre 1993, vol. 262, n° 5130. p. 43-46.

COLLINS, Francis ; *et al.* New goals for the U.S. Human Genome Project : 1998-2003. *Science*, 1998, vol. 282. p. 682-689.

COLLINS, Harry. The TEA-Set : Tacit knowledge and scientific networks. *Social Studies*, 1974, vol. 4. p. 165-186.

COLLINS, Harry. The seven sexes : A study in the sociology of phenomenon, or the replication of experiments in physics. *Sociology*, 1975, vol. 9. p. 205-224.

COLLINS, Harry. *Changing order. Replication and induction in scientific practice*. Chicago : University of Chicago Press, 1985.

COOK-DEEGAN, Robert. *Gene wars: Science, politics and the human genome*. New York : Norton & Co, 1994. 416 p.

CREAGER, Angela. *The life of a virus : Tobacco mosaic virus as an experimental model, 1930-1965*. Chicago : University of Chicago Press, 2001.

DARDEN, Lindley. *Theory change in science. Strategies from mendelian genetics*. Oxford : Oxford University Press, 1991.

DAVIES, Kevin. *Cracking the genome : Inside the race to unlock human DNA*. New York : The Free Press, 2001.

DAVIS, Bernard ; *et al*. The human genome and other initiatives. *Science*, 27 juillet 1990, vol. 249, n° 4967. p. 342-343.

DELSENY, Michel. Bioavenir et Génoplante : le difficile apprentissage du partenariat public-privé. In *Actes du colloque L'amélioration des plantes. Continuités et ruptures.* Montpellier : INRA, 17-18 octobre 2002.

DEPEW, David ; WEBER, Bruce. *Darwinism evolving : System dynamics and the genealogy of natural selection*. Cambridge : MIT Press, 1995.

DICKMAN, Steven ; ALDHOUS, Peter. Helping Europe Compete in Human Genome Research. *Nature*, 28 mars 1991, vol. 350, n° 6316. p. 261.

DULBECCO, Renato. A turning point in cancer research : Sequencing the human genome. *Science*, 7 mars 1986, vol. 231, n° 4742. p. 1055-1056.

EDGE, David ; MULKAY, Michael. *Astronomy transformed : the emergence of radio astronomy in Britain*. New York : Wiley, 1976.

EKINS, Roger ; CHU, Frederick. Microarrays : their origins and applications. *Trends in Biotechnology*, juin 1999, vol. 17. p. 217-218.

EPSTEIN, Steven. The construction of lay expertise : AIDS activism and the forging of credibility in the reform of clinical trials. *Science, Technology and Human Values*, 1995, vol. 20, n° 4. p. 408-437.

EUROPEAN MOLECULAR BIOLOGY ORGANISATION. *Review of the French Genopole system*. Paris : EMBO, 2003.

FERGUSON-SMITH, Malcolm. European approach to the Human Genome Project. *FASEB Journal*, janvier 1991, vol. 5, n° 1. p. 61-65.

FROGUEL, Philippe ; *et al.* Close linkage of glucokinase locus on chromosome 7p to early-onset non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Nature*, 12 mars 1992, vol. 356, n° 6669. p. 162-164.

FUJIMURA, Joan. Constructing doable problems in cancer research : Articulating alignment. *Social Studies of Science*, 1987, vol. 17. p. 257-293.

GALISON, Peter. *How experiments end.* Chicago: University of Chicago Press, 1987.

GALISON, Peter ; STUMP, David. *The Disunity of Science*. Stanford : Stanford University Press, 1996.

GALISON, Peter. *Image and logic : A material culture of microphysics*. Chicago : University of Chicago Press, 1997.

GALL, Joseph. Human genome sequencing. *Science*, 1986, vol. 233. p. 1367-1368.

GANNON, Franck. Back to Darwin ? *European Molecular Biology Organization Reports*, 2000, vol. 1. p. 373.

GAUDILLIÈRE, Jean-Paul. Les logiques instrumentales de la génomique. *Biofutur*, décembre 2000, vol. 206. p. 20-23.

GEISON, Gerald. *Physiology in the American context, 1850-1940.* Bethesda : American Physiological Society, 1987.

GIERYN, Thomas. *Cultural boundaries of science: Credibility on the line*. Chicago : University of Chicago Press, 1999.

GILBERT, Walter ; BODMER, Walter. Two cheers for the human gene sequence. *The Scientist*, 20 octobre 1986, vol. 1, n° 1. p. 11.

GILBERT, Walter. Towards a paradigm shift in biology. *Nature*, 1991, vol. 349, n° 10. p. 99.

GODIN, Benoît. The emergence of science and technology indicators: why did governments supplement statistics with indicators ? *Research Policy*, 2001, vol. 32, n° 4. p. 679-691.

GODIN, Benoît. The obsession for competitiveness and its impact on statistics : the construction of high-technology indicators. *Project on the history and sociology of S&T statistics*, working paper n° 25, 2004.

GOODING, David ; PINCH, Trevor ; SCHAFFER, Simon. *The uses of experiment : studies in the natural sciences*. New York : Cambridge University Press, 1989.

GOODMAN, Laurie. Hypothesis-limited research. *Genome Research,* 1999, vol. 9. p. 673-674.

GREENBERG, Daniel. *Science, money, and politics: Political triumphs and ethical erosion*. Chicago : University of Chicago Press, 2001.

GRIESEMER, James. The role of instruments in the generative analysis of science. In CLARKE, Adele ; FUJIMURA, Joan. *The right tools for the job : at work in twentieth century life sciences*. Princeton : Princeton University Press, 1992.

GRINT, Keith ; WOOLGAR, Steve. *The machine at work : Technology, work and organisation*. Londres : Polity Press, 1997. p. 65-94.

GUGERLI, David ; ORLAND, Barbara. *Ganz Normale Bilder. Historische Beiträge zur visuellen Herstellung von Selbstverständlichkeit*. Zurich : Chronos, 2002. Interferenzen 2.

GUGERLI, David. *Mapping : a communicative strategy*. In GAUDILLIÈRE, Jean-Paul ; RHEINBERGER, Hans-Jörg. *From molecular genetics to genomics. The mapping cultures of twentieth-century genetics*. Londres : Routledge, 2004.

GUICE, Jon. Designing the future : the culture of new trends in science and technology. *Research Policy*, 1998, vol. 28, n° 1. p. 81-98.

GUILLAUME, Henri. *Rapport de mission sur la technologie et l'innovation*. Paris : La Documentation française, 1998. Rapport présenté au ministre de l'Éducation

nationale, de la Recherche et de la Technologie, au ministre de l'Économie, des Finances et de l'Industrie, et au secrétaire d'État à l'industrie.

GUSTON, David. Principal-agent theory and the structure of science policy. *Science and Public Policy*, 1996, vol. 23, n° 4. p. 229-240.

HACKETT, Edward ; *et al.* Tokamaks and turbulence : research ensembles, policy and technoscientific work. *Research Policy*, 2004, vol. 33, n° 5. p. 747-767.

HANSON, Norwood. *Patterns of Discovery*. Cambridge : Cambridge University Press, 1958.

HECLO, Hugh. *Issue networks and the executive establishment*. In KING, A. *The new American political system*. Washington D.C. : American Enterprise Institute for Public Policy Research, 1978.

HEDGECOE, Adam ; MARTIN, Paul. The drugs don't work : Expectations and the shaping of pharmacogenetics. *Social Studies of Science*, 2003, vol. 33, n° 3. p. 327-364.

HEMPEL, Carl Gustav. *Aspects of scientific explanation*. New York : The Free Press, 1965.

HENNION, Antoine ; LATOUR, Bruno. Objet d'art, objet de science. Note sur les limites de l'anti-fétichisme. *Sociologie de l'art*, 1993, vol. 6. p. 7-24.

HIETER, Philip ; BOGUSKI, Mark. Functional genomics : it's all how you read it. *Science*, 1997, vol. 278. p. 601-602.

HILGARTNER, Stephen ; BRANDT-RAUF, Sheila. Data access, ownership, and control : Toward empirical studies of access practices. *Knowledge: Creation, Diffusion, Utilization*, 1994, vol. 15, n° 4. p. 355-372.

HILGARTNER, Stephen. Biomolecular Databases : New Communication Regimes for Biology ? *Science Communication*, 1995, vol. 17, n° 2. p. 240-263.

HILGARTNER, Stephen. *The Human Genome Project*. In JASANOFF, Sheila ; MARKLE, Gerald ; PETERSEN, James ; PINCH, Trevor. *Handbook of science and technology studies*. Londres : Sage Publications, 1995. p. 302-315.

Von HIPPEL, Eric. « Sticky information » and the locus of problem-solving : implications for innovation. *Management Science*, 1990, vol. 40. p. 429-439.

IRVINE, John ; MARTIN, Ben. *Foresight in science. Picking the winners*. Londres : Pinter Publishers, 1984.

IRVINE, John ; MARTIN, Ben. Assessing basic research : the case of the Isaac Newton Telescope. *Science Studies*, 1983, vol. 13. p. 49-86.

JOERGES, Bernward ; SHINN, Terry. *Instrumentation between science, state and industry*. Dordrecht : Kluwer Academic Publishers, 2001.

de JONG, Hidde ; RIP, Arie. The computer revolution in science: steps towards the realization of computer-supported discovery environments. *Artificial Intelligence*, 1997, vol. 91. pp. 225-256.

JORDAN, Kathleen ; LYNCH, Michael. *The sociology of a genetic engineering technique : ritual and rationality in the performance of the plasmid preparation and isolation procedure*. In CLARKE, Adele ; FUJIMURA, Joan. *The right tool for the job.* 1992.

JUDSON, Horace. *A history of the science and technology behind gene mapping and sequencing*. In KEVLES, Daniel ; HOOD, Leroy. *Code of codes. Scientific and social issues in the Human Genome Project*. Cambridge : Harvard University Press, 1992. p. 37-82.

KAHANE, Bernard. *Synthèse de l'audit IMABIO*. Paris : CNRS, Délégation aux études et audits, 1994.

KAHANE, Bernard. *Bioavenir : impact des financements du programme Bioavenir sur la recherche publique*. Paris : CNRS, Délégation aux études et aux audits, 1999.

KAHANE, Bernard. *Charity business* et politiques de recherche sur la santé : comment l'AFM mobilise la recherche publique. *Sociologie du travail*, 2000, vol. 42, n° 1. p. 113-131.

KAY, Lily. *The molecular vision of life*. Oxford : Oxford University Press, 1993.

KELLER, Evelyn Fox. *The century of the gene*. Cambridge : Harvard University Press, 2000. 186 p.

KEVLES, Daniel. *In the name of eugenics: Genetics and the uses of human heredity*. Berkeley : University of California Press, 1985. 426 p.

KEVLES, Daniel ; HOOD, Leroy. *Code of codes. Scientific and social issues in the Human Genome Project*. Cambridge : Harvard University Press, 1992.

KIEKEN, Hubert ; DAHAN, Amy ; ARMATTE, Michel. La modélisation : moment critique des recherches sur l'environnement. *Natures, Sciences, Sociétés*, 2003, vol. 11, n° 4. p. 396-403.

KNORR, Karin. Tinkering toward success : Prelude to a theory of scientific practice. *Theory and Society*, 1979, vol. 8. p. 347-376.

KNORR-CETINA, Karin. *The manufacture of knowledge : An essay on the constructivist and contextual nature of science*. Oxford : Pergamon Press, 1981.

KNORR-CETINA, Karin. *Epistemic cultures : How the sciences make knowledge.* Cambridge : Harvard University Press, 1999.

KOHLER, Robert. *Warren Weaver and the Rockefeller Foundation program in molecular biology : A case study in the management of science*. In REINGOLD, Nathan. *The sciences in American context*. Washington, 1980. p. 249-293.

KOHLER, Robert. *From medical chemistry to biochemistry : the making of a biomedical discipline.* Cambridge : Cambride University Press, 1982.

KOSHLAND, Daniel. Sequencing the human genome. *Science*, 1987, vol. 236. p. 505.

KRIGE, John. The ppbar Project. In KRIGE, John. *History of CERN, Volume 3*. Amsterdam : North Holland, 1996.

KUHN, Thomas. *The structure of scientific revolutions*. Chicago : University of Chicago Press, 1962.

LAMBRIGHT, W. Henry. *Managing "Big Science": A case study of the Human Genome Project*, Arlington : IBM Center for the Business of Government, 2002. 44 p.

LANGLEY, Pat ; SIMON, Herbert ; BRADSHAW, Gary ; ŽYTKOW, Jan. *Scientific discovery : Computational explorations of the creative processes*, Cambridge : MIT Press, 1987.

LARÉDO, Philippe ; MUSTAR, Philippe. Public sector research : A growing role in innovation systems. *Minerva*, 2004, vol. 42, n° 1. p. 11-27.

LATOUR, Bruno ; WOOLGAR, Steve. *Laboratory life : The construction of scientific facts*. Beverly Hills : Sage, 1979.

LATOUR, Bruno. *Les « vues » de l'esprit*. In LATOUR, Bruno ; de NOBLET, J. *Culture Technique*, 1985, vol. 14. Numéro spécial : Les « vues » de l'esprit.

LATOUR, Bruno. *Science in action : How to follow scientists and engineers through society*. Philadelphie : Open University Press, 1987.

LAW, John. *Technology and heterogeneous engineering : The case of portuguese expansion*. In BIJKER, Wieber ; HUGHES, Thomas ; PINCH, Trevor. *The social construction of technological systems. New directions in the sociology and history of technology*. Cambridge : MIT Press, 1987. p. 111-134.

LENOIR, Timothy. Models and instruments in the development of electrophysiology, 1845-1912. *Historical Studies in the Physical and Biological Sciences*, 1986, vol. 17. p. 1-54.

LENOIR, Timothy. *Instituting science : the cultural production of scientific disciplines*. Stanford : Stanford University Press, 1997.

LENOIR, Timothy. Shaping biomedicine as an information science. In BOWDEN, Mary ; HAHN, Trudi ; WILLIAMS, Robert. *Proceedings of the 1998 conference on the history and heritage of science information systems*. Medford : Information Today, 1999. p. 27-45.

van LENTE, Harro. *Promising technology : The dynamics of expectations in technological development*. Enschede : Université de Twente. Th. Doct. : Twente : 1993.

van LENTE, Harro ; RIP, Arie. The rise of membrane technology : from rhetorics to social reality. *Social Studies of Science*, 1998, vol. 28, n° 2. p. 221-254.

LEVI-STRAUSS, Claude. *La pensée sauvage*. Paris : Plon, 1962.

LEWIN, Roger. Proposal to sequence the human genome stirs debate. *Science*, 27 juin 1986, vol. 232, n° 4758. p. 1598-1600.

LEWIN, Roger. Shifting sentiments over sequence of human genome. *Science*, 8 août 1986, vol. 233, n° 4764. p. 620-621.

LOWI, Theodore. *The end of liberalism*. Norton, 1969.

LURIA, Salvador. Human genome program. *Science*, 1989, vol. 246. p. 873.

LYNCH, Michael. *Art and artifact in laboratory science: a study of shop work and shop talk in a research laboratory*. Londres : Routledge, 1985.

LYNCH, Michael. Discipline and the material form of images : an analysis of scientific visibility. *Social Studies of Science*, 1985, vol. 18. p. 265-289.

MacKENZIE, Donald ; WAJCMAN, Judy. *The social shaping of technology*. Buckingham : Open University Press, 1985.

MANGEMATIN, Vincent. PME de biotechnologie : plusieurs *business models* en concurrence. In MUSTAR, Philippe ; PENAN, Hervé. *Encyclopédie de l'innovation*. Paris : Economica, 2001.

MANGEMATIN, Vincent ; *et al*. Sectoral systems of innovation, SMEs development and heterogeneity of trajectories. *Research Policy*, 2003, vol. 32, n° 4. p. 621-638.

MANGEMATIN, Vincent ; PEERBAYE, Ashveen. Les grands équipements en sciences de la vie : quelle politique publique ? *Revue Française d'Administration Publique*, 2005, à paraître.

MARCK, Christian. « DNA Strider » : a « C » program for the fast analysis of DNA and protein sequences on the Apple Macintosh family of computers. *Nucleic Acids Research*, 11 mars 1988, vol. 16, n° 5. p. 1829-1836.

MARSHALL, Eliot. Bermuda rules : community spirit, with teeth. *Science*, 16 février 2001, vol. 291, n° 5507. p. 1192.

MASSARDIER, Gilles. *Politiques et action publiques*. Paris : Armand Colin, 2003. coll. « U ».

van der MEULEN, Barend ; RIP, Arie. Mediation in the Dutch science system. *Research Policy*, 1998, vol. 27, n° 8. p. 757-769.

MUKERJI, Chandra. *A fragile power : scientists and the State*. Princeton : Princeton University Press, 1989.

MUKERJI, Chandra. Scientific techniques and learning : laboratory 'signatures' and the practice of oceanography. In BUD, Robert ; COZZENS, Susan. *Invisible Connections: Instruments, Institutions and Science*. Bellingham : SPIE Optical Engineering Press, 1992. p. 102-129.

MUKERJI, Chandra. Toward a sociology of material culture : Science studies, cultural studies, and the meanings of things. In CRANE, Diana. *The Sociology of Culture*. Cambridge : Blackwell, 1994.

MUKERJI, Chandra. *Territorial ambitions and the gardens of Versailles*. Cambridge : Cambridge University Press, 1997.

MULKAY, Michael. The ultimate compliment : a sociological analysis of ceremonial discourse. *Sociology*, 1984, vol. 18. p. 531-549.

MUSTAR, Philippe ; LARÉDO, Philippe. Innovation and research policy in France (1980-2000) or the disappearance of the Colbertist state. *Research Policy*, 2002, vol. 31, n° 1. p. 55-72.

McGEE, Michael. The « ideograph » : A link between rhetoric and ideology. *Quarterly Journal of Speech*, 1980, vol. 66. p. 1-16.

NAGEL, Ernest. *The structure of science : problems in the logic of scientific explanation*, New York : Harcourt, Brace & World, 1961.

NELSON, Richard ; ROMER, Paul. Science, economic growth, and public policy. In SMITH, Bruce ; BARFIELD, Claude. *Technology, R&D, and the economy*. Washington DC : The Brookings Institution Press, 1994. p. 49-74.

NEWELL, Allen ; SIMON, Herbert. *Human Problem Solving*. Englewood Cliffs, New Jersey : Erlbaum, 1972.

OLSON, Maynard ; HOOD, Leroy ; CANTOR, Charles ; BOTSTEIN, David. A common language for physical mapping of the human genome. *Science*, 1989, vol. 245. p. 1434-1435.

PATERSON, Florence ; BARRAL, Catherine. L'Association française contre les myopathies : trajectoire d'une association d'usagers et construction associative d'une maladie. *Sciences Sociales et Santé*, 1994, vol. 12, n° 2. p. 70-111.

PATTERSON, James. *The dread disease : Cancer and modern American culture*. Cambridge : Harvard University Press, 1987.

PAVÉ, Alain ; LAURENT, Claudine. Les très grands équipements scientifiques : vers une évolution des concepts et des moyens. *Natures, Sciences, Sociétés*, 2002, vol. 10, n° 2. p. 80-92.

PEERBAYE, Ashveen ; BEUSCART, Jean-Samuel ; BENTABOULET, Martine. Accessibilité et appropriation des connaissances dans les nouveaux dispositifs de production scientifique. In DELAMOTTE, Eric. *Du Partage au marché. Regards croisés sur la circulation des savoirs*. Lille : Septentrion, 2004.

PEERBAYE, Ashveen ; MANGEMATIN, Vincent. Sharing research facilities : towards a new mode of technology transfer. *Innovation: Management Practice and Policy*, 2005, vol. 7, n° 1 (à paraître).

PESTRE, Dominique ; KRIGE, John. Some thoughts on the early history of CERN. In GALISON, Peter ; HEVLY, Bruce. *Big Science: The growth of large-scale research*. Stanford : Stanford University Press, 1992. p. 78-99.

PESTRE, Dominique. *Sciences, Argent et Politique : un essai d'interprétation*. Paris : INRA, 2003. coll. « Science en questions ».

PICKERING, Andrew. The role of interests in high-energy physics : the choice between charm and colour. In KNORR, Karin ; KROHN, Roger ; WHITLEY, Richard. *The social process of scientific investigation. Sociology of the Sciences Yearbook, Volume IV*. Dordrecht : Reidel, 1981.

PICKSTONE, John. *Ways of knowing. A new history of science, technology and medicine*. Manchester : Manchester University Press, 2000.

PINELL, Patrice. *Naissance d'un fléau : histoire de la lutte contre le cancer en France, 1890-1940.* Paris : Métailié, 1992.

POPPER, Karl. *The logic of scientific discovery*. Londres : Hutchinson, 1959 [1935].

RABEHARISOA, Volona ; CALLON, Michel. *Le pouvoir des malades. L'Association française contre les myopathies et la recherche*. Paris : Presses de l'École des Mines, 1999.

RABINOW, Paul. *Making PCR: A story of biotechnology*. Chicago : University of Chicago Press, 1996.

RABINOW, Paul. *Le déchiffrage du génome. L'aventure française*. Paris : Odile Jacob, 2000. 274 p.

RAINGER, Ronald ; BENSON, Keith ; MAIENSCHEIN, Jane. *The American development of biology*. Philadelphie : University of Pennsylvania Press, 1988.

RECHSTEINER, Martin. The folly of the human genome project. *New Scientist*, 1990, vol. 127, n° 1734. p. 20.

REICHENBACH, Hans. *Experience and prediction : an analysis of the foundations and the structure of knowledge*. Chicago : University of Chicago Press, 1938.

RHEINBERGER, Hans-Jörg. *Towards a history of epistemic things : Synthesizing proteins in the test tube*. Stanford : Stanford University Press, 1997.

RHODES, Rod ; MARSH, David. *Policy networks in British government*. Londres : Clarendon Press, 1992.

RIP, Arie. *The development of restrictedness in the sciences*. In ELIAS, Norbert ; MARTINS, Herminio ; WHITLEY, Richard. *Scientific establishments and hierarchies*. Dordrecht : Reidel, 1982.

RIP, Arie. *Science for the 21st Century*. In TINDEMAN, Peter ; VERRIJN-STUART, Alexander ; VISSER, Robert. *The future of the sciences and humanities. Four analytical essays and a critical debate on the future of scholastic endeavour*. Amsterdam : Amsterdam University Press, 2002. p. 99-148.

RIP, Arie. Regional innovation systems and the advent of strategic science. *Journal of Technology Transfer*, 2002, vol. 27. p. 123-131.

ROBERTS, Leslie. Genome backlash going full force. *Science*, 18 mai 1990, vol. 248, n° 4957. p. 804.

ROCHA, Eduardo. *Analyse exploratoire des génomes bactériens*. Versailles : Université de Versailles, Saint-Quentin-en-Yvelines. Th. doct. : Génétique : Versailles, Saint-Quentin-en-Yvelines : 2000.

ROSMAN, Sophia. Entre engagement militant et efficacité professionnelle : naissance d'une association d'aide aux malades du sida. *Sciences Sociales et Santé*, 1994, vol. 12, n° 2. p. 113-139.

SABATIER, Paul ; JENKINS-SMITH, Hank. *Policy change and learning : An advocacy coalition approach*. Westview Press, 1993.

SCHAFFAR, Laurence. *Associations, fondations et recherche publique*. In ESTERLE, Alain ; SCHAFFAR, Laurence. *Organisation de la recherche et conformisme scientifique*. Paris : PUF, 1994. p. 183-210.

SCHAFFER, Simon. Enlightened automata. In CLARK, William ; GOLINSKI, Jan ; SCHAFFER, Simon. *The sciences of enlightened Europe*. Chicago : University of Chicago Press, 1999. p. 126-165.

SCHAFFER, Simon. Modernity and metrology. In GUZZETTI, Luca. *Science and power : the historical foundations of research policies in Europe*. Luxembourg : European Union Publication, 2000. p. 71-91.

SCHENA, Mark ; *et al.* Quantitative monitoring of gene expression patterns with a complementary DNA microarray. *Science*, 1995, vol. 270, p. 467-470.

SCHENA, Mark ; *et al*. Microarrays : biotechnology's discovery platform for functional genomics. *Trends in Biotechnology*, juillet 1998, vol. 16. p. 301-306.

SCHNEIDER, William. *Quality and quantity. The quest for biological regeneration in twentieth-century France*. Cambridge : Cambridge University Press, 1990.

SHAPIN, Steven ; SCHAFFER, Simon. *Leviathan and the air-pump : Hobbes, Boyle, and the experimental life*. Chicago : University of Chicago Press, 1985.

SHAPIN, Steven. The invisible technician. *American Scientist*, novembre-décembre 1989, vol. 77, n° 6. p. 554-563.

SHAPIN, Steven ; SCHAFFER, Simon.

SHINN, Terry. The Bellevue Grand Électroaimant 1900-1940 : Birth of a research-technology community. *Historical Studies in the Physical and Biological Sciences*, 1993, vol. 24, n° 1. p. 157-188.

SHINN, Terry ; JOERGES, Bernward. The transverse science and technology culture, dynamics and roles of research-technology. *Social Science Information*, 2002, vol. 41, n° 2. p. 207-251.

SIMON, Herbert ; LANGLEY, Pat ; BRADSHAW, Gary. Scientific discovery as problem-solving. *Synthese,* 1981, vol. 47. p. 1-27.

SIMONDON, Gilbert. *Du mode d'existence des objets techniques*. Paris : Aubier, 1989.

SINSHEIMER, Robert. Human genome sequencing. *Science*, 1986, vol. 233. p. 1246.

SMALHEISER, Neil. Informatics and hypothesis-driven research. *EMBO Reports*, 2002, vol. 3. p. 702.

SMITH, Jane. *Patenting the sun : Polio and the Salk vaccine*. New York : Anchor Books, 1990.

SNEATH, Peter. The application of computers to taxonomy. *Journal of general microbiology*, 1957, vol. 17, p. 201-226.

SOKAL, Robert ; MICHENER, Charles. A statistical method for evaluating systematic relationships. *University of Kansas Scientific Bulletin*, 1958, vol. 28. p. 1409-1438.

SOKAL, Robert ; SNEATH, Peter. *Principles of numerical taxonomy*. San Francisco : W. H. Freeman and Company, 1963.

STAR, Susan ; GRIESEMER, James. Institutional ecology, "translations" and boundary objects : Amateurs and professionals in Berkeley's Museum of Vertebrate Zoology, 1907-1939. *Social Studies of Science*, 1989, vol. 19, n° 3. p. 387-420.

STAR, Susan. *Craft vs. commodity, mess vs. transcendence : How the right tool became the wrong one in the case of taxidermy and natural history*. In CLARKE, Adele ; FUJIMURA, Joan. *The right tool for the job : At work in twentieth century life sciences*. Princeton : Princeton University Press, 1992.

STOKES, Donald. *Pasteur's quadrant : Basic science and technological innovation*. Washinton D.C. : Brookings Institution Press, 1997. 180 p.

TAN, Paul ; *et al.* Evaluation of gene expression measurements from commercial microarray platforms. *Nucleic Acids Research*, 2003, vol. 31, n° 19. p. 5676-5684.

THÉVENOT, Laurent. Les investissements de forme. In *Cahiers du Centre d'Étude de l'Emploi*, n° 29 : *Conventions économiques*. Paris : PUF, 1985. p. 21-71.

U.S. CONGRESS, OFFICE OF TECHNOLOGY ASSESSMENT. *Mapping our genes, genome projects : How big, how fast ?* Baltimore : The Johns Hopkins University Press, avril 1988.

U.S. DEPARTMENT OF ENERGY. DOE centers facilitate technology transfer. *Human Genome News*, janvier 1991, vol. 2, n° 5.

U.S. DEPARTMENT OF ENERGY. *Human Genome Program Report. Part 1: Overview and Progress*, novembre 1997.

U.S. HOUSE OF REPRESENTATIVES. *Congressional Record 350*, 21 janvier 1987, vol. 133, n° 9.

U.S. HOUSE OF REPRESENTATIVES. Department of Energy civilian energy research and development authorization act for fiscal year 1989. *Congressional Record 3910*, 2 juin 1988, vol. 134, n° 79.

U.S. NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES. *Mapping and sequencing the human genome*. Washington DC : National Academy Press, 1989.

U.S. NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH-DEPARTMENT OF ENERGY. *Memorandum of understanding between the United States Department of Energy*

and the National Institutes of Health to coordinate research and technical activities related to the human genome. 1988.

U.S. NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH-DEPARTMENT OF ENERGY. *Understanding our genetic inheritance. The US Human Genome Project: The first five years 1991-1995 FY 1991-1995*. NIH Publication, n° 90-1590, avril 1990.

U.S. SENATE. Statements on introduced bills and joint resolutions. *Congressional Record 18399*, 18 décembre 1987, vol. 133, n° 202.

U.S. SENATE, COMMITTEE ON COMMERCE, SCIENCE AND TRANSPORTATION, SUBCOMMITEE ON SCIENCE, TECHNOLOGY AND SPACE. *Human Genome Initiative Hearing*. Washington DC : U.S. Government Printing Office, 9 novembre 1989.

U.S. SENATE, COMMITTEE ON ENERGY AND NATURAL RESOURCES. *Department of Energy National Laboratory Cooperative Research Initiatives Act. Hearing: 100-602, Part 1*. Washington DC : U.S. Government Printing Office, 17 septembre 1987.

VINCK, Dominique. Les objets intermédiaires dans les réseaux de coopération scientifique. *Revue Française de Sociologie*, 1999, vol. 40. p. 385-414.

WATERSTON, Robert ; LANDER, Eric ; SULSTON, John. On the sequencing of the human genome. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2002, vol. 99, n° 6. p. 3712-3716.

WATSON, James ; CRICK, Francis. Genetic implications of the structure of deoxyribonucleic acid. *Nature*, 25 avril 1953, n° 171. p. 737-738.

WEBER, James ; MYERS, Eugene. Human whole-genome shotgun sequencing. *Genome Research*, 1997, vol. 7. p. 401-409.

WEICK, Karl. Drop your tools : an allegory for organizational studies. *Administrative Science Quarterly*, 1996, vol. 41. p. 301-313.

WILLIAMS, Robin ; EDGE, David. The social shaping of technology. *Research Policy*, 1996, vol. 25, n° 6. p. 865-899.

WILLIAMSON, Oliver. *Markets and hierarchies. Analysis and antitrust implications: A study in the economics of internal organization*. New York : Free Press, 1975.

WILLS, Christopher. *Exons, introns, and talking genes: The science behind the Human Genome Project*. New York : Basic Books, 1991. 368 p.

WISE, Norton. Mediating machines. *Science in Context*, 1988, vol. 2, no. 1. p. 77-113.

WOOLGAR, Steve. Configuring the user : The case of usability trials. In LAW, John. A sociology of monsters : Essays on power, technology and domination. Londres : Routledge, 1991. p. 58-100.