



HAL
open science

Organiser les incertitudes locales dans le contexte d'une nouvelle recherche-technologie : le cas d'un laboratoire de protéomique

Séverine Louvel

► **To cite this version:**

Séverine Louvel. Organiser les incertitudes locales dans le contexte d'une nouvelle recherche-technologie : le cas d'un laboratoire de protéomique. Yves Chalas, Claude Gilbert, Dominique Vinck. Comment les acteurs s'arrangent avec l'incertitude, Editions des archives contemporaines, pp.43-58, 2009. halshs-00373703

HAL Id: halshs-00373703

<https://shs.hal.science/halshs-00373703>

Submitted on 7 Apr 2009

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

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

ORGANISER LES INCERTITUDES LOCALES DANS LE CONTEXTE D'UNE NOUVELLE RECHERCHE- TECHNOLOGIE

LE CAS D'UN LABORATOIRE DE PROTEOMIQUE

Séverine LOUVEL

Université de Grenoble, CNRS / PACTE

Pour citer cet article :

Louvel, S. (2009) « Organiser les incertitudes locales dans le contexte d'une nouvelle recherche-technologie : le cas d'un laboratoire de protéomique », in Chalas, Y., Gilbert, C., Vinck, V. (ed.) *Comment les acteurs s'arrangent avec l'incertitude*, Paris : Editions des archives contemporaines, pp. 43-68.

INTRODUCTION

L'apparition d'une « recherche-technologie » [Joerges et Shinn, 2000] a révolutionné dans les années 1990 les manières de faire et d'organiser la recherche dans les sciences de la vie [Morange, 2003]. Il s'agit de la post-génomique, dont la montée en puissance véhicule de fortes incertitudes pour les décideurs publics, les laboratoires académiques et les entreprises de biotechnologies. En effet, les grands instruments de la physique, autre champ bien connu de recherche-technologie, ne peuvent guère servir de modèle, tant les logiques instrumentales et organisationnelles y diffèrent [Knorr-Cetina, 1999]. Il faut par conséquent inventer les solutions d'encadrement et de promotion de ce nouveau type de recherches en biologie. Quinze à vingt ans plus tard, bon nombre d'incertitudes ont été refermées. Cette évolution résulte d'une organisation des incertitudes locales [Star, 1985], bien étudiée à une échelle méso sociologique. Ce chapitre poursuit alors ces analyses en s'intéressant à la gestion conjointe des incertitudes de tout ordre (stabilisation des financements, définition d'un modèle organisationnel, choix d'une technologie...) à l'échelle d'un laboratoire académique. Pour ce faire, il retrace l'évolution d'un laboratoire nommé ici Ulysse, étudié depuis sa création en 1992 jusqu'en 2003 (date de l'enquête) en combinant entretiens et travail sur archives dans le laboratoire.

Cette perspective d'analyse sur l'organisation des incertitudes présente un double intérêt. Elle permet tout d'abord d'analyser finement l'émergence d'une recherche-technologie. Les laboratoires, parce qu'ils articulent les opportunités, les contraintes et les exigences de trois niveaux d'organisation du travail (les expériences, le laboratoire, le monde social) [Fujimura, 1987], constituent en effet un niveau pertinent pour analyser la structuration « bottom up » de la post-génomique. Elle contribue ensuite à une analyse des jeux dynamiques autour de différents registres d'incertitudes, jeux grâce auxquels se créent des irréversibilités et se produisent des certitudes, au moins temporaires, à l'échelle de la recherche-technologie.

Ce chapitre propose tout d'abord, à partir d'une revue de la littérature, une catégorisation des incertitudes de la post-génomique en quatre grands types (scientifique et technologique, organisationnel, politique, professionnel), ainsi que leurs dynamiques d'ouverture et de fermeture. Le chapitre présente ensuite en trois étapes chronologiques la montée en puissance du laboratoire Ulysse de 1992 à 2003 et il dégager les principales incertitudes caractéristiques de chaque étape. Le chapitre se termine par une analyse des processus transversaux par lesquels le laboratoire compose avec les incertitudes auxquelles il est successivement confronté.

STRUCTURATION D'UNE « RECHERCHE-TECHNOLOGIE » : DYNAMIQUES GENERALES D'OUVERTURE ET DE FERMETURE DE QUATRE FORMES MAJEURES D'INCERTITUDE

Présentation de la recherche-technologie en génomique et post-génomique

Joerges et Shinn (*op. cit.*) définissent la recherche-technologie comme un type de recherches dans lequel il est très difficile de distinguer découverte scientifique et construction technologique. Une recherche-technologie se différencie de la recherche fondamentale (orientée vers la recherche d'explication à des phénomènes) et de la recherche appliquée (consacrée à la résolution opérationnelle de problèmes, comme la pharmacologie ou l'amélioration des plantes). La technologie n'est plus seulement ce qui rend possible la recherche, elle

produit par elle-même un savoir scientifique original. Les développements technologiques et méthodologiques donnent ici lieu à l'élaboration de programmes de recherche.

La recherche-technologie apparaît dans les sciences de la vie avec la génomique. Celle-ci permet le décryptage systématique des séquences d'ADN et de génomes entiers – dont le génome humain, autour de l'emblématique « *Human Genome Project* » initié aux Etats-Unis en 1987. A mesure que la génomique inventorie les « briques élémentaires » du matériel génétique [Morange, 2003], les techniques dites de post-génomique se développent afin de comprendre les fonctions de ce matériel. Le terme de « post-génomique » marque le passage d'une analyse des briques à celle des fonctionnements cellulaires, approche beaucoup plus prometteuse dans le domaine biomédical. La post-génomique comprend la génomique fonctionnelle, la transcriptomique et la protéomique. Ses développements méthodologiques portent sur la rapidité, le rendement et la sensibilité des analyses (via notamment leur automatisation et leur miniaturisation grâce aux puces à Adn) ; le stockage et le traitement des données via la bioinformatique [Peerbaye, 2004].

Les sciences sociales se sont penchées, parfois en temps réel, sur la structuration de la post-génomique, suivant ou reconstituant ses péripéties et ses tâtonnements. À partir de cette littérature, il est possible de dégager les dynamiques d'ouverture et éventuellement de fermeture de quatre grands types d'incertitudes, et de proposer ainsi, à titre d'outil de travail, une grille de lecture de la structuration récente de ce champ.

Incertitudes scientifiques et technologiques

La génomique fait déjà l'objet de fortes incertitudes. Le projet de séquençage du génome humain suscite notamment une intense controverse, dont Peerbaye rappelle les principaux éléments [Peerbaye, *op. cit.*]. Pourquoi se lancer dans la tâche financière du séquençage intégral du génome, dont l'utilité n'est pas démontrée ? Ne vaut-il pas mieux se concentrer sur la cartographie du génome et sur la localisation des séquences codantes, seules informations pertinentes pour connaître les fonctions des gènes ? Ainsi, le Human Genome Project soulève de fortes incertitudes technologiques, relatives aux méthodes et aux finalités d'une nouvelle recherche-technologie qui « répond à des questions qui n'ont pas encore été soulevées » [Joerges et Shinn, *op. cit.*]. Le passage à la post-génomique soulève une nouvelle vague d'espoir après que celle du séquençage du génome soit retombée [Fujimura, 2005]. On attend de la post-génomique qu'elle permette, à partir du catalogue des briques élémentaires du matériel génétique (les gènes, les protéines, les ARN), de comprendre le fonctionnement génétique. Mais le passage, comme le formule Fujimura, de l'information à la connaissance, crée de nouvelles incertitudes technologiques. Les approches post-génomiques génèrent des quantités considérables de données qui ne sont pas toujours clairement reliées à une problématique. Dès lors, elles s'inscrivent toujours dans la recherche « dirigée par les données » alors que la recherche dominante en biologie est « dirigée par des hypothèses » [Peerbaye, *op. cit.*]. Par ailleurs, la production et le stockage de ces données dépendent de nouvelles disciplines comme la bioinformatique et plus récemment la nanobiologie, née de la convergence de la biologie et de la nanoélectronique. Enfin, les ambitions de la post-génomique sont d'une certaine manière plus redoutables encore que celles des programmes de séquençage. En effet, on ne peut pas déduire la fonction d'un gène de la seule étude de sa séquence car les produits d'expression des gènes (transcrits et protéines) varient

fortement (dans le temps, selon l'environnement...). Chaque discipline de la post-génomique est ainsi confrontée à ce problème de variabilité. Enfin, dernier niveau d'incertitude, l'analyse des fonctions biologiques nécessite d'intégrer les connaissances des différentes spécialités de la post-génomique. J. Fujimura montre que ce projet supposerait à terme d'élaborer une modélisation de la complexité en biologie alternative à celle centrée sur le gène. Ce projet est controversé et fait actuellement l'objet d'approches concurrentes [Fujimura, *op. cit.*].

Incertitudes organisationnelles

Certains auteurs estiment que les logiques instrumentales de la génomique et de la post-génomique entraînent principalement des ruptures d'ordre organisationnel [Gaudillière, 2000]. Ces recherches-technologies requièrent en effet des instruments de « moyenne portée », trop coûteux pour une seule structure et mutualisés entre plusieurs laboratoires au sein de plates-formes technologiques. Celles-ci répondent à de multiples demandes voire ont vocation à les construire (accumulation de données, perspectives thérapeutiques...) et elles impliquent des acteurs variés (laboratoires, grandes entreprises pharmaceutiques, start-up de biotechnologie...). L'invention de leur design organisationnel pose alors des problèmes inédits [Peerbaye et Mangematin 2005] : règles d'accès ; tarification ; équilibre entre des activités de recherche et de service ; degré d'ouverture aux partenaires privés ; modalités d'association entre start-up et laboratoires publics... Les solutions concrètes à ces problèmes sont diversifiées. Pourtant, après plusieurs années, les économistes constatent que les plates-formes se rapprochent d'un nombre réduit de modèles d'activité [Genet *et alii*, 2007]. La plate-forme publique s'inscrit dans une politique d'offre d'équipements scientifiques aux chercheurs. Les projets sont sélectionnés sur une base scientifique et l'accès aux équipements est gratuit. La plate-forme privée propose des services payants aux laboratoires et aux entreprises. Enfin, les plates-formes hybrides proposent une offre commerciale développée à partir de compétences académiques. A chaque modèle correspondent des règles d'accès et de fonctionnement, des critères d'efficacité, ainsi qu'un positionnement sur un marché.

Incertitudes politiques

L'intervention publique en génomique se structure dans les années 2000 autour du réseau des Génopoles instauré avec la Génopole d'Evry en 1998 et qui comporte sept Génopoles réparties sur le territoire national. Les Génopoles sont financées par plusieurs partenaires et elles regroupent des laboratoires académiques, des institutions d'enseignement et des entreprises de biotechnologie. Ce dispositif d'action publique peut aujourd'hui paraître relativement propice au développement de la postgénomique. Il facilite en effet l'émergence nationale d'un « réseau de projet » [Massardier, 2003] hétérogène, impliquant une multitude de participants (scientifiques, industriels, politiques, institutionnels), de ressources échangées (financements, informations, expertises...), de procédures et d'objectifs. Ce dispositif permet aussi de concentrer les ressources sur certains pôles, sans que l'Etat impose aux acteurs du terrain des orientations concrètes. Pourtant, le passage d'un Etat « entrepreneur » à un Etat « facilitateur » n'est pas allé de soi [Branciard, 2001]. La Génopole fait, à bien des égards, figure d'expérimentation qui procède par essais-erreurs successifs. Ses promoteurs ne savent pas, en particulier, comment coupler efficacement la science et l'innovation, oscillant alors entre le recyclage de vieilles réponses (politique centralisatrice, qui reste parfois pertinente) et l'invention de dispositifs permettant de promouvoir des systèmes locaux d'innovation.

Incertitudes professionnelles

Enfin, la structuration de la post-génomique brouille les divisions traditionnelles entre les disciplines, ainsi qu'entre la science et la technologie. Cette porosité des frontières explique les difficultés de ce champ à se constituer en communauté professionnelle autonome et à obtenir des pouvoirs publics et des communautés scientifiques une reconnaissance professionnelle qui lui assure des ressources matérielles et symboliques (postes, carrières, systèmes propres d'évaluation...). L'absence d'autonomie professionnelle de cette recherche-technologie fait alors peser une menace sérieuse sur sa stabilisation et son développement de moyen terme.

Cette typologie précise le contexte général des incertitudes dans lequel évoluent les acteurs de la post-génomique, ainsi que certaines voies de réduction des incertitudes dans lesquelles ils se sont engagés (notamment, l'organisation de plateformes technologiques et la création d'un réseau d'action publique autour des Génopoles). L'observation plus fine d'un acteur du champ permettra une analyse dynamique des ajustements successifs et des multiples arrangements avec les incertitudes rencontrées. Nous allons suivre à cette fin la trajectoire d'Ulysse, laboratoire dont la montée en puissance est indissociable de l'Odyssée de la protéomique, avant de tirer dans une troisième partie des enseignements transversaux à son parcours.

LE CHEMINEMENT D'UN ACTEUR PARMIS CES INCERTITUDES : LE LABORATOIRE ULYSSE ET L'ODYSSÉE DE LA PROTÉOMIQUE

La création d'une unité de technologie et de recherche fondamentale (1992-1996)

Un enjeu institutionnel clair, une ambition technologique floue

Ulysse est créé en 1992 comme laboratoire CEA. Il est géré localement par un département (désigné ici comme le Département) et rattaché au niveau national à la Direction des Sciences du Vivant. Composé d'un chercheur et d'un technicien, Ulysse a « pour mission d'interagir avec les différents laboratoires du Département en développant des techniques de micropurification, microanalyse et de microséquençage des protéines. » (Rapport d'activité d'Ulysse). Sa création répond alors moins à la perception d'un enjeu technologique qu'à la détection d'une menace proche. Cette année-là s'ouvre en effet, à 500 mètres du CEA, un pôle de recherches en biologie qui constitue un appel d'air important pour des équipes du Département maîtrisant différentes technologies (en Résonance Magnétique Nucléaire, spectrométrie de masse, modélisation moléculaire, ingénierie et chimie des protéines). Le Département propose alors la direction d'Ulysse à un jeune chercheur, spécialiste de biologie cellulaire, qui utilise la microanalyse des protéines dans ses recherches et envisage à son tour de rejoindre le nouveau pôle. Le chef du Département prend alors un pari sur le développement de la microanalyse des protéines, dans lequel la volonté de contrecarrer la migration d'un chercheur prometteur prime sur une connaissance claire des enjeux technologiques.

Une structure triple : unité de service ; développements méthodologiques ; recherche fondamentale

La microanalyse des protéines utilise des équipements coûteux. Parier sur Ulysse suppose de lui attribuer d'emblée des moyens importants, sans commune mesure

avec la taille du laboratoire (35000 € en fonctionnement annuel ainsi que la quasi-totalité du budget équipement du Département pour 1993). Le Département investit d'autant plus volontiers des budgets considérables sur un « potentiel non démontré », selon les termes du directeur lors d'un entretien en février 2002, que ces sommes ne représentent qu'une petite part de ses budgets et qu'il défend une culture du risque technologique. Ces ressources alimentent principalement les deux missions technologiques du laboratoire. La première est celle d'une unité de service. Ulysse apporte des compétences et des outils en microanalyse des protéines sur les sujets de commanditaires internes au Département. Ce travail se déroule dans le cadre de collaborations où Ulysse définit avec chaque laboratoire la stratégie de recherches appropriée. La seconde mission consiste en des développements méthodologiques par lesquels Ulysse améliore les méthodes de séparation, de purification et d'identification des protéines.

L'exercice des missions technologiques requiert des compétences en recherche, mais il ne nécessite pas que le directeur développe son propre sujet. Celui-ci obtient pourtant du Département les moyens de créer une petite équipe de biologie cellulaire : deux allocations de thèse et deux postes par mutation (un technicien et un chercheur). L'équipe travaille sur les mécanismes endocytaires, c'est à dire des mécanismes de transport par lesquels des molécules pénètrent dans une cellule, chez un organisme modèle. Elle utilise la microanalyse des protéines pour caractériser les protéines impliquées dans les mécanismes endocytaires. Toutefois, toutes les présentations d'Ulysse distinguent clairement recherche fondamentale et missions technologiques.

Synergie ou juxtaposition de la recherche fondamentale et des prestations technologiques ?

Le Département estime initialement qu'Ulysse est un « modèle du genre » (compte rendu du conseil scientifique du Département, 1994) du fait de la complémentarité des activités fondamentales et technologiques. Toutefois, des incompréhensions ultérieures indiquent que la contribution des recherches en biologie cellulaire aux missions technologiques ne va pas de soi : « L'origine et les choix qui ont conduits le directeur à développer ce thème ne sont pas apparus clairement aux membres du conseil. » (compte rendu du Conseil Scientifique du Département, 1998). Ainsi, le soutien du Département à l'activité de biologie cellulaire s'explique principalement par la promotion d'intérêts bien compris. La stabilisation du directeur au Département suppose que celui-ci lui laisse le champ libre pour développer sa thématique personnelle. Ses activités fondamentales permettent au directeur de préserver son statut professionnel de chercheur, alors que les seules collaborations technologiques l'identifieraient comme ingénieur. La « clarté », le « soin », les « améliorations technologiques » ou « l'importance des collaborations » (rapport de soutenance d'Habilitation à Diriger des Recherches du directeur d'Ulysse, 1995)... Ces qualificatifs apparemment élogieux témoignent aussi d'un « scepticisme de la recherche académique pour la biologie à grande échelle »¹. La microanalyse des protéines apparaît comme une activité technologique lourde et mécanique ; par ailleurs les publications sont co-signées par l'ensemble des collaborateurs. L'évaluation de cette discipline ne rentre pas dans les repères usuels de la discipline.

¹ Entretien du 4 janvier 2002 de Jean-François Picard avec Jean Weissenbach, biologiste : <http://picardp1.mouchez.cnrs.fr/Weissenbach.html>. Page d'accueil du site <http://picardp1.mouchez.cnrs.fr/index.html>. consulté le 16 octobre 2008.

A l'issue de cette phase de création du laboratoire, des incertitudes de plusieurs ordres persistent. Bien que l'intérêt de la microanalyse des protéines ait été démontré pour identifier des protéines, le passage de l'information à la connaissance est encore incertain : sur quels objets l'appliquer ? Que faire des masses de données ainsi générées ? Par ailleurs, le laboratoire bénéficie certes d'un soutien sans failles du CEA, tandis que les institutions de recherche fondamentale comme l'université ou le CNRS sont réticentes à financer de telles activités technologiques. Bien qu'Ulysse ne soit pas menacé à court terme, sa dépendance vis-à-vis d'un financeur unique ne favorise pas la pérennité de ses développements technologiques et la préservation de son autonomie décisionnelle. L'organisation adaptée aux activités technologiques d'Ulysse est également mal définie. Ulysse entre globalement dans la catégorie des « unités de service » de son Département mais il dispose ensuite d'une grande latitude dans la conduite concrète de ses activités, choisissant notamment de poursuivre une activité de recherche fondamentale. Enfin, les biologistes des institutions de la recherche fondamentale ne considèrent manifestement pas encore la protéomique comme un secteur noble de la biologie. Cette absence de reconnaissance professionnelle met en péril les carrières académiques (hors CEA) des scientifiques d'Ulysse.

Montée en puissance comme acteur de la protéomique (1996-2001)

La spectrométrie de masse remplace au milieu des années 1990 les techniques traditionnelles de microanalyse des protéines, améliorant considérablement la rapidité et la sensibilité des analyses. Elle permet ainsi l'identification systématique de toutes les protéines d'une cellule et marque l'entrée dans la protéomique, terme qui apparaît en 1995. L'essor de la spectrométrie de masse catalyse la structuration de la recherche-technologie, augmentant les partenariats, les réseaux de financement, les potentialités technologiques... A Ulysse, l'acquisition d'un premier spectromètre de masse en 1996 se traduit par une croissance très rapide (en termes de personnel, d'activités technologiques, d'équipements, de budgets récurrents et contractuels) qui contraste avec sa relative stabilité entre 1992 et 1996. En 2001, la labellisation d'Ulysse comme plate-forme protéomique de la Génopole régionale marque l'aboutissement de ce processus conjoint de montée en puissance du laboratoire et de structuration d'une nouvelle recherche-technologie.

Maintien du triptyque d'activités, mais forte expansion des activités technologiques

Ulysse maintient le triptyque d'activités (technologie, méthodologie, biologie cellulaire fondamentale) qu'il a instauré à sa création. Néanmoins, les volets technologiques et méthodologiques se renforcent considérablement et sont à présent responsables de l'essentiel de la croissance du laboratoire. Déjà en avance sur les autres laboratoires publics français s'agissant de la microanalyse des protéines, Ulysse reste précurseur en protéomique et il multiplie les partenariats sur la France entière. Le schéma des collaborations reste identique : définition d'une stratégie ad hoc avec l'utilisateur, seule la partie routinisée des analyses étant confiée aux techniciens ; établissement d'un contrat de recherche et non d'une facturation directe. Fortement sollicité, Ulysse sélectionne ses collaborations selon l'intérêt technologique du projet. Progressivement, il se spécialise dans l'analyse d'un type de protéines, les protéines de la membrane. Par ailleurs, le laboratoire travaille beaucoup à améliorer la sensibilité et la rapidité des analyses protéomiques, ainsi qu'à développer des logiciels de bioinformatique, toujours soutenu en cela par sa tutelle CEA qui finance des équipements plus perfectionnés. Ces développements

méthodologiques se ciblent sur les protéines de la membrane sur lesquelles, on l'a vu, se concentrent les collaborations du laboratoire.

Labellisation comme plate-forme protéomique de la Génopole régionale (2001)

La multiplication des programmes nationaux pour la protéomique donne un coup d'accélérateur, au tournant des années 2000, aux activités technologiques d'Ulysse. Lors de la création de la Génopole régionale en 2000, Ulysse est membre de comités de réflexion sur l'avenir de la protéomique en France et porteur de plusieurs programmes nationaux. Sa labellisation comme unique plate-forme de protéomique de la Génopole régionale s'appuie alors sur sa longue expérience et sur deux autres arguments : le développement d'une méthodologie centrée sur les protéines membranaires et la proposition d'un programme de recherches à partir de cette méthodologie : « le développement d'études protéomiques ciblées et à haut débit dans le but d'annoter le génome humain. » (Propositions de la Génopole régionale pour le réseau des Génopoles, 2001). Cette labellisation apporte des moyens considérables au laboratoire et lui permet de traiter toutes les étapes d'un projet (réception de l'échantillon, préparation, micro-séquençage des protéines, spectrométrie de masse, bioinformatique). Les budgets annuels du laboratoire passent de 10 000 à plus d'un million d'euros entre 2000 et 2003 ; par ailleurs le laboratoire accueille 5 emplois en CDD en 2001. Ce développement est dû aux apports directs de la Génopole mais aussi à des effets d'entraînement, c'est-à-dire aux ressources qu'Ulysse obtient au titre de la plate-forme via différents appels d'offre.

Au cours de cette période, le laboratoire lève le scepticisme que suscitaient ses approches en ciblant ses collaborations sur un type de protéines, en définissant un programme de recherches, enfin en développant des outils de bioinformatique dédiés à sa stratégie de recherche. Par ailleurs, le design de politiques publiques qui se met en place autour de la coordination des Génopoles et des réseaux nationaux de financement assure à Ulysse des budgets supplémentaires et l'affranchit de sa dépendance initiale vis-à-vis du CEA. Toutefois, ces dispositifs ne suppriment pas la précarité des emplois dédiés aux plates-formes. Sur le plan organisationnel, la pertinence du triptyque d'activités n'est pas encore prouvée. L'équipe de biologie cellulaire s'appuie bien sur des analyses de protéomique, mais certains acteurs persistent à penser que la réciproque n'est pas vraie. Enfin, le directeur d'Ulysse n'obtient toujours pas pour la protéomique la même reconnaissance professionnelle que les disciplines reines de la biologie. En particulier, très peu de postes de chercheurs sont fléchés en protéomique et les jeunes chercheurs échouent aux concours « banalisés » de biologie.

Reconnaissance institutionnelle et rattachement à l'Inserm (2001-2003)

Un problème : retenir les compétences technologiques

Ulysse doit recruter du personnel technicien, ingénieur et chercheur, pour répondre à la croissance de ses activités technologiques. Les contrats successifs prévoient des embauches pour 18 mois à 2 ans, 3 ans dans le cas des thèses. Les recrutements posent toutefois de sérieux problèmes. Le vivier formé aux techniques de la protéomique est tout d'abord restreint, surtout au niveau des doctorants et des docteurs. Plusieurs docteurs sont issus d'une autre spécialité (imagerie médicale, chimie organique, informatique). Ensuite, les supports d'emplois accessibles sont principalement des CDD, et tant les règles administratives que les procédures

budgetaires rendent la gestion de ces emplois particulièrement complexe. Faut de postes statutaires à leur proposer, le laboratoire laisse enfin partir plusieurs ingénieurs et chercheurs après plusieurs mois de formation sur le tas. Ulysse n'est pas une exception : toutes les plates-formes en post-génomique se heurtent au problème de leur pérennisation faute de CDI [Genet *et alii*, 2007]. Les institutions qui financent des plates-formes prennent conscience de ce problème et elles créent des postes permanents. En 2002, une coordination inter-organismes (CEA, Inserm, CNRS, Inra) dite « RIO » attribue notamment 43 postes aux 19 plates-formes des sciences de la vie. Néanmoins, ces supports arrivent tardivement par rapport à plusieurs projets et ils sont encore en nombre limité. En attendant, le directeur d'Ulysse déploie des trésors d'habileté pour stabiliser son personnel, jonglant notamment entre les candidats et les supports d'emplois disponibles. Il donne aussi leurs chances à des scientifiques qui ne sont pas des spécialistes confirmés. En contrepartie à leur investissement professionnel et à leur apprentissage, il s'engage explicitement à leur chercher un emploi stable. Néanmoins, l'incertitude professionnelle reste forte pour les emplois de chercheur en protéomique et aucun post-doctorant recruté après 2001 ne reste au laboratoire. Le recrutement de biologistes spécialistes de protéomique est très difficile sur des postes banalisés de l'Inserm ou du CNRS car les projets des candidats paraissant technologiques aux évaluateurs. Ces établissements ont rarement des postes fléchés en protéomique et ils les accordent de préférence aux laboratoires qui leur sont associés.

La solution : l'association à l'Inserm

Des collègues suggèrent au directeur de candidater pour une association à l'Inserm comme ERIT-M ou comme Équipe de recherche et d'innovations technologiques ou méthodologiques. Ce sont des « formations destinées à renforcer le potentiel de recherche de l'Inserm dans les domaines liés aux innovations technologiques et méthodologiques et à favoriser les rapprochements avec des partenaires industriels. » (Définition Inserm). La demande d'association est une stratégie explicite pour contrer la pénurie de postes titulaires : « elle nous laisserait entrevoir la possibilité de stabiliser des chercheurs ou ingénieurs au Laboratoire, dans certains domaines comme la bioinformatique qui constituent, à n'en pas douter, les clefs de la protéomique de demain. » (Dossier de candidature Inserm, avril 2001). Il n'est toutefois pas évident qu'Ulysse en remplisse les critères. En effet les ERIT-M ne sont pas des prestataires de services, mais des laboratoires qui développent leurs propres recherches et qui maîtrisent une technologie utile en recherche médicale. Ulysse avance alors deux arguments pour convaincre l'Inserm qu'il est éligible à la labellisation comme ERIT-M. Tout d'abord, il expose le potentiel de la protéomique pour la recherche biomédicale. Celui-ci est en partie avéré par des collaborations antérieures (portant par exemple sur les mécanismes d'insulorésistance) et Ulysse s'engage à développer des analyses biomédicales. Ensuite, il insiste sur les deux programmes de recherche propres au laboratoire : celui de l'équipe de biologie cellulaire, ainsi que le programme en protéomique pour la Génopole : « Nous avons fait le choix de faire l'unité d'Ulysse autour d'un sujet de biologie cellulaire clairement identifié, en l'occurrence ce projet qui porte sur l'étude des compartiments endocytaires ; ce choix se justifie par le fait que nous avons le sentiment qu'Ulysse perdrait beaucoup de son âme à vouloir développer des outils qui serviraient uniquement aux thématiques scientifiques de nos collaborateurs. L'autre projet (...) est très fortement soutenu par la coordination des Génopoles. » (Dossier de candidature Inserm, avril 2001).

Ainsi, la dualité fondatrice du laboratoire, recherche fondamentale et technologie, qui passe longtemps pour une curiosité organisationnelle, contribue à la reconnaissance d'Ulysse comme équipe Inserm. Le soutien mitigé des tutelles devient même un argument de poids, Ulysse démontrant ainsi qu'il fait de la recherche fondamentale « par conviction » et non par obligation. Cet argumentaire convainc la commission d'évaluation qui classe Ulysse en tête des demandes, mais pas le conseil scientifique qui le décline car il considère la protéomique comme un simple service technologique. Ulysse est finalement associé à l'Inserm sur décision du Directeur Général qui, selon l'expression du directeur, le « repêche » dans le classement pour qu'il applique la protéomique aux analyses cliniques.

Après l'association à l'Inserm, les incertitudes politiques et professionnelles qui pesaient sur le développement du laboratoire ont été levées. Revenons à présent sur les deux principaux mécanismes par lesquels le laboratoire agit, stratégiquement ou non, sur les incertitudes successives auxquelles il est confronté : d'une part la réduction du champ des possibles par le ciblage de ses projets ; d'autre part le maintien du champ des possibles par la conservation de valeurs d'option.

OUTILS DE L'ORGANISATION LOCALE DES INCERTITUDES

Réduire le champ des possibles

La plupart des développements scientifiques et technologiques reposent sur un cadrage des problèmes : les scientifiques délaissent certaines options pour se concentrer sur le projet qui leur paraît le plus faisable [Fujimura, 1987], autrement dit sur celui qui satisfait les contraintes scientifiques, organisationnelles et institutionnelles du travail scientifique. Dans le cas d'Ulysse, la sélection d'une option de recherche vise à lever une incertitude technologique, et permet ensuite de lever des incertitudes politiques, sans que cette conséquence ait été anticipée d'emblée. Ce mécanisme est fondamental dans la labellisation d'Ulysse comme plateforme protéomique pour la Génopole régionale.

Ciblage des recherches sur un type de protéines pour réduire des incertitudes technologiques

Les analyses protéomiques posent de redoutables problèmes à l'échelle d'une cellule car les protéines présentent alors une grande hétérogénéité chimique. Ulysse, comme d'autres laboratoires de protéomique, contourne cette difficulté en réduisant l'échelle : il passe de l'analyse du protéome d'une cellule à celle d'un compartiment cellulaire. L'analyse se concentre alors sur des protéines présentant une localisation ou des propriétés physico-chimiques spécifiques. Ulysse applique notamment cette stratégie lors d'une collaboration avec un laboratoire académique. Ce laboratoire cherche à identifier un type de protéines présentes dans un compartiment cellulaire, les protéines hydrophobes de la membrane d'une cellule végétale. Ulysse met au point avec ce laboratoire une technique innovante d'analyse de ces protéines qui permet l'identification de dizaines de protéines. A l'occasion d'autres collaborations, Ulysse étend ensuite cette technique à l'étude d'autres protéines membranaires. Il cible progressivement ses développements méthodologiques sur ce type de protéines. Ce qui représentait une solution ponctuelle à une collaboration locale devient alors une « étude pilote », première étape du développement d'une « méthode générique permettant d'analyser le

protéome membranaire de cellules ou compartiments subcellulaires. » (Présentation de l'activité d'Ulysse pour une tutelle, 2001)

Ainsi, le cadrage des recherches sur un type précis de protéines permet de lever des incertitudes technologiques associées à la protéomique. Les évaluateurs du projet reconnaissent bien ce ciblage comme la seule stratégie « efficace pour aboutir à des résultats exploitables par l'approche protéomique » (Evaluation du programme en 2002). De façon dérivée, ce cadrage lève également des incertitudes professionnelles : le projet phare sur les protéines hydrophobes de la membrane végétale apporte à Ulysse des publications importantes dans de grandes revues de biologie.

Les conséquences de ce ciblage sur les incertitudes politiques : la possibilité de défendre un programme scientifique pour la protéomique

Le ciblage d'Ulysse sur les protéines membranaires a des incidences ultérieures sur les incertitudes politiques qui pèsent sur le développement du laboratoire. Il installe en effet le laboratoire dans une niche méthodologique qui en fait un acteur incontournable de la protéomique en France. Or établir une telle niche restait impossible tant qu'Ulysse dispersait ses analyses protéomiques. L'éparpillement freine en effet la capitalisation des savoir-faire méthodologiques, dans un domaine peu routinisé. Lorsque se constitue le réseau national des Génopoles, la niche méthodologique d'Ulysse acquiert directement un intérêt stratégique. Toutes les unités proposant des services de protéomique ne sont pas labellisées comme plates-formes de la Génopole régionale. Dans cette sélection, la singularité des savoir-faire méthodologiques, à l'échelle régionale et nationale, représente un atout considérable, mais elle ne suffit pas. Le laboratoire doit aussi proposer un programme suffisamment solide pour porter le projet en protéomique de la Génopole régionale. Ulysse démontre alors que la méthodologie dont il détient l'expertise est le vecteur d'un programme de recherches ambitieux, celui de l'utilisation de la protéomique pour annoter les génomes, c'est-à-dire pour localiser les séquences codantes et pour identifier les gènes. Ulysse propose une stratégie nouvelle de détection des gènes codants pour les protéines minoritaires, à partir de sa méthode innovante d'identification de telles protéines.

Dans certaines situations, le ciblage sur des projets « faisables » ou le resserrement du champ des possibles peut ainsi être utilisé pour lever des incertitudes politiques. Toutefois, l'organisation locale des incertitudes peut aussi résulter du mécanisme inverse.

Un portefeuille de ressources pour maintenir ouvert le champ des possibles

Maintenir des valeurs d'options

Ulysse est parvenu à ne pas fermer prématurément des chemins de développement qui se sont ensuite avérés prometteurs. Autrement dit, il a maintenu des valeurs d'options ou encore conservé la possibilité de se servir d'une ressource à un moment ou à un autre. Ce mécanisme est essentiel au moment de l'association à l'Inserm qui permet de lever des incertitudes professionnelles. En effet, c'est précisément parce que le laboratoire conserve une activité de biologie cellulaire à côté de ses activités technologiques qu'il obtient cette association. La recherche fondamentale en biologie cellulaire apparaît ainsi comme une ressource dont la valeur n'est pas déterminée au moment de son acquisition et dont le laboratoire fait plusieurs utilisations successives. Le moteur initial de la constitution de valeurs d'options est l'incertitude professionnelle d'un biologiste qui « perdrait son âme » s'il abandonnait

tout programme propre de recherches. A cette même période, l'activité de biologie cellulaire contribue aussi à lever des incertitudes technologiques concernant la protéomique. Elle fournit en effet la première direction dans laquelle orienter les améliorations technologiques, les collaborations extérieures prenant ensuite le relais. Plus tard, lors de l'association à l'Inserm, les travaux de biologie cellulaire pérennisent enfin l'assise institutionnelle de la protéomique.

Le maintien de valeurs d'options est en partie rendu possible par des échanges de contreparties entre Ulysse et sa hiérarchie CEA. Celle-ci finance l'activité de biologie cellulaire, contre l'engagement du directeur à se consacrer aux activités technologiques. Ce sens de la mission et le souci d'honorer la confiance qu'on lui accorde, sont récurrents dans les échanges du directeur avec ses tutelles et avec ses collaborateurs. Le contexte institutionnel est également favorable à la constitution de valeurs d'options. Le département du CEA n'a pas vocation à financer de la recherche fondamentale, mais il dispose d'une marge de manœuvre budgétaire pour réaliser une veille scientifique. Il échappe ainsi au risque, patent dans la création d'une recherche-technologie, d'orienter excessivement les laboratoires publics sur des objectifs de court terme [Branciard, A., 2001]. Il fait d'Ulysse, comme d'autres laboratoires fondamentaux, un espace de protection et de stabilisation des projets, propice à la prise de risque [Vinck, 1991]. La présence de plusieurs scientifiques titulaires, caractéristique importante de l'emploi scientifique en France, assure enfin la nécessaire continuité de l'activité de biologie cellulaire.

Valoriser des ressources hybrides selon les incertitudes rencontrées

Dans le contexte national, Ulysse se rattache au modèle des « plates-formes publiques pures » [Genet *et alii*, 2007, voir *infra*]. Pourtant, à l'échelle de la plate-forme, se déploie toute une gamme d'activités, qui va de la technologie routinisée à la recherche fondamentale. Certaines activités ont une place claire sur ce continuum, comme les développements méthodologiques ou les prestations ponctuelles de service. Toutefois, beaucoup d'activités apportent au laboratoire des ressources hybrides, qui relèvent tantôt du service, du développement méthodologique, ou de la recherche. Des jeux sur les modes de valorisation de ces ressources contribuent à lever des incertitudes tout au long de la trajectoire d'Ulysse. Les collaborations en protéomique et les ressources humaines se prêtent particulièrement à ces stratégies de valorisation. Ulysse a toute latitude vis-à-vis de sa hiérarchie CEA pour privilégier les collaborations qui lui apportent un large éventail de ressources. Il fait valoir ces collaborations comme des activités de service (auprès du département CEA), de recherche méthodologique (auprès des financeurs de la protéomique), de recherche fondamentale (auprès de l'Inserm). S'agissant des ressources humaines, l'implication du directeur dans les deux entités fondatrices du laboratoire le conduit tout d'abord à se constituer un capital mixte de réputation. Reconnu comme biologiste « fondamental » et comme expert en protéomique, il met en avant l'un ou l'autre de ses attributs professionnels, ou bien combine les deux pour se singulariser, par exemple lors de la demande d'association à l'Inserm. Le directeur gère ensuite son personnel de façon à adapter les compétences d'Ulysse aux aléas successifs de l'activité. Ses recrutements prennent en compte, davantage que l'adéquation rigoureuse du profil du candidat au poste, la capacité du postulant à se former sur le tas, à circuler entre plusieurs techniques ou projets. Cette gestion pragmatique évite une spécialisation excessive des scientifiques qui serait préjudiciable à la croissance du laboratoire.

CONCLUSIONS

L'objectif de ce chapitre était d'exposer comment un laboratoire d'un champ technologique émergent compose avec les incertitudes successives auxquelles il est confronté. L'analyse a mis en évidence deux mécanismes principaux d'organisation locale des incertitudes : la fermeture des possibles via le ciblage des projets, le maintien des possibles via la préservation de valeurs d'options.

Cette étude de cas contribue à plusieurs titres au questionnement général de cet ouvrage. Elle souligne tout d'abord combien, du point de vue d'organisations comme les laboratoires, les incertitudes n'apparaissent pas comme des ressources stratégiques mais plutôt comme des entraves dont il faut à tout prix se libérer². Ainsi, même si certaines démarches (comme le maintien des possibles) peuvent apparaître à des acteurs extérieurs comme une démarche volontaire pour entretenir l'incertitude et en tirer profit, elles ne sont pas pensées comme telles par le laboratoire. L'organisation locale des incertitudes relève ainsi d'un répertoire large d'actions au sein duquel les visées stratégiques sont très inégalement développées. L'étude permet ensuite de préciser le contenu de ce répertoire d'actions à partir de la distinction entre les activités d'improvisation et de bricolage [Baker et alii, 2003]. Baker et alii définissent l'improvisation comme la convergence entre la conception et l'exécution, tandis que le bricolage renvoie à la création avec ce que l'on a sous la main. Les auteurs soulignent que l'improvisation implique nécessairement du bricolage, mais le bricolage n'implique pas toujours de l'improvisation. Les acteurs peuvent en effet utiliser ce qu'ils ont sous la main pour exécuter un projet planifié. Appliquée à l'organisation locale des incertitudes, cette distinction éclaire les différentes activités par lesquelles un acteur amène des financeurs ou des partenaires à faire des paris raisonnés sur le développement de son projet. Au cours de la première étape de la trajectoire étudiée, l'action relève de l'improvisation : le projet du directeur, ses anticipations sur les retombées potentielles de cette structure duale, se forment en même qu'il crée le laboratoire. En revanche, la dernière étape peut s'interpréter comme du bricolage : la visée stratégique du directeur est claire, en revanche il défend son projet avec ce qu'il a sous la main. Autrement dit, il administre la preuve de sa compétence en puisant dans ses activités de la dernière décennie de multiples indices de son rattachement à la recherche biomédicale.

REFERENCES

- BAKER, T., MINER, A. S., EESLEY, D. T., « Bricolage, account giving and improvisational competencies in the founding process ». *Research Policy*, vol. 32, 2003, p. 265-276.
- BRANCIARD, A., « Politiques publiques et espace d'innovation dans la biologie : étude de dispositifs d'intégration science-industrie et de création d'entreprises : le cas de la Génopole d'Evry », 2001.
- FUJIMURA, J., « Constructing 'Do-able' Problems in Cancer Research: Articulating Alignment. » *Social studies of Science*, vol. 17, 1987, p. 257-293.
- FUJIMURA, J., « Postgenomic futures: translations across the machine-nature border in systems biology ». *New Genetics and Society*, vol. 24, n°2, 2005, p. 195-225.
- GAUDILLIERE, J. P., « Les logiques instrumentales de la génomique ». *Biofutur*, vol. 206, 2000, p. 20-23.

² Notre travail rejoint ici le chapitre de Dominique Vinck.

GENET, C., MANGEMATIN, V., AGGERI, F., LANCIANO-MORANDAT, C., « Modèle d'activité dans l'instrumentation en biotechnologies: construire l'offre ou répondre à la demande ? » *Revue d'économie industrielle*, vol. 120, 4ème semestre, 2007.

JOERGES, B., SHINN, T. (dir.), *Instrumentation Between Science, State and Industry*. Dordrecht: Kluwer Academic Publishers, 2000.

KNORR-CETINA, K., *Epistemic Cultures: How the Sciences Make Knowledge*. Cambridge: Harvard University Press, 1999.

MASSARDIER, G., *Politiques et action publiques*. Paris: Armand Colin, collection U, 2003.

MORANGE, M., *Histoire de la biologie moléculaire*. Paris: La découverte, 2003.

PEERBAYE, A., *La construction de l'espace génomique en France : la place des dispositifs instrumentaux*. Thèse pour le doctorat de sociologie, Ecole normale supérieure de Cachan, 2004.

PEERBAYE, A., MANGEMATIN, V., « Sharing research facilities: Towards a New Mode of Technology Transfer », *Innovation: Management Practice and Policy*, vol. 7, n°1, 2005, p. 23-38.

STAR, S. L., « Scientific Work and Uncertainty », *Social studies of Science*, vol. 15, 1985, p. 391-427.

VINCK, D., *La coordination du travail scientifique. Etude de deux formes spécifiques : le laboratoire et le réseau*. Thèse de Doctorat, école des Mines de Paris, 1991.