



HAL
open science

Les plates-formes technologiques dans les sciences du vivant : quels effets sur les pratiques de recherche et les formes de couplage science-innovation ?

Franck Aggeri, Anne Branciard, Corine Genet, Caroline Lanciano-Morandat, Pascal Le Masson, Vincent Mangematin, Hiroatsu Nohara, Catherine Paradeise, Ahsveen Peerbaye

► To cite this version:

Franck Aggeri, Anne Branciard, Corine Genet, Caroline Lanciano-Morandat, Pascal Le Masson, et al.. Les plates-formes technologiques dans les sciences du vivant : quels effets sur les pratiques de recherche et les formes de couplage science-innovation ? : Rapport final. [Rapport de recherche] Ecole des mines de Paris. 2006, pp.180. halshs-00456910

HAL Id: halshs-00456910

<https://shs.hal.science/halshs-00456910>

Submitted on 4 May 2021

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.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - NoDerivatives 4.0 International License

**LES PLATEFORMES TECHNOLOGIQUES DANS LES
SCIENCES DU VIVANT : QUELS EFFETS SUR LES
PRATIQUES DE RECHERCHE ET LES FORMES DE
COUPLAGE SCIENCE-INNOVATION ?**

RAPPORT FINAL, MIRE, NOVEMBRE 2006

Coordinateur : Franck Aggeri

**Franck Aggeri, Anne Branciard, Corine Genet, Caroline Lanciano-Morandat, Pascal Le
Masson, Vincent Mangematin, Hiroatsu Nohara, Catherine Paradeise, Ashveen
Peerbaye**

Présentation des auteurs

Franck Aggeri est enseignant-chercheur à l'Ecole des mines de Paris et fait sa recherche au Centre de Gestion Scientifique (CGS) de l'Ecole des mines de Paris : *Franck Aggeri, Ecole des mines de Paris, CGS, 60, Boulevard Saint-Michel 75272 Paris cedex 06*

Anne Branciard est chercheuse dans l'unité de recherche "Laboratoire d' Economie et de Sociologie du Travail" (LEST) qui est l'UMR 6123 CNRS dont les établissements associés sont l'Université de la Méditerranée, l'université de Provence et le CNRS : *Anne Branciard, Laboratoire d'Economie et de Sociologie du Travail, 35, avenue Jules Ferry. 13626 Aix en Provence.*

Corine Genet est enseignant-chercheur à Grenoble Ecole de Management : *Corine Genet, Grenoble Ecole de Management, 12, rue Pierre Sémard BP 127 38003 Grenoble Cedex 01.*

Caroline Lanciano-Morandat est chercheuse dans l'unité de recherche "Laboratoire d' Economie et de Sociologie du Travail" (LEST) qui est l'UMR 6123 CNRS dont les établissements associés sont l'Université de la Méditerranée, l'université de Provence et le CNRS : *Caroline Lanciano-Morandat, Laboratoire d'Economie et de Sociologie du Travail, 35, avenue Jules Ferry. 13626 Aix en Provence.*

Pascal Le Masson est enseignant-chercheur à l'Ecole des mines de Paris et fait sa recherche au "Centre de Gestion Scientifique" (CGS) de l'Ecole des mines de Paris : *Pascal Le Masson, Ecole des mines de Paris, CGS, 60, Boulevard Saint-Michel 75272 Paris cedex 06.*

Vincent Mangematin est chercheur dans le "laboratoire d'économie appliquée de Grenoble" (GAEL) qui est l'UMR dont les établissements associés sont l'INRA et l'université Pierre Mendès France : *Vincent Mangematin, INRA, GAEL, BP 47 - 38040 Grenoble Cedex 9*

Hiroatsu Nohara est chercheur dans l'unité de recherche "Laboratoire d' Economie et de Sociologie du Travail" (LEST) qui est l'UMR 6123 CNRS dont les établissements associés sont l'Université de la Méditerranée, l'université de Provence et le CNRS : *Hiroatsu Nohara, Laboratoire d'Economie et de Sociologie du Travail, 35 avenue Jules Ferry. 13626 Aix en Provence.*

Catherine Paradeise est enseignant-chercheur appartenant à l'université de Marne la Vallée et fait sa recherche dans l'unité de recherche "Laboratoire Techniques, Territoire et Sociétés" (LATTS) qui est l'UMR CNRS 8134 dont les établissements associés sont l'UMLV, l'ENPC et le CNRS : *Catherine Paradeise, université de Marne la Vallée, LATTS, UMR CNRS 8134, Bâtiment Bois de l'Etang C222, Cité Descartes 77420 Champs sur Marne.*

Ashveen Peerbaye est enseignant-chercheur à l'université de Marne la Vallée et fait sa recherche dans l'unité de recherche "Laboratoire Techniques, Territoire et Sociétés" (LATTS) qui est l'UMR CNRS 8134 dont les établissements associés sont l'UMLV, l'ENPC et le CNRS : *Ashveen Peerbaye, université de Marne la Vallée, LATTS, UMR CNRS 8134, Bâtiment Bois de l'Etang C222, Cité Descartes 77420 Champs sur Marne.*

Table des matières

SYNTHESE	8
Introduction générale	16
Introduction: les enjeux de la gestion des plates-formes.....	16
Les plates-formes: instrument d'une politique de recherche	16
1..... Objectifs et méthodologie du projet de recherche	17
1.1. La méthodologie employée	18
1.2. Grille d'analyse.....	18
2..... Perimetre et performance des plates-formes: premiers elements de cadrage	19
2.1. Les plates-formes : un concept à géométrie variable	19
2.2. Périmètre, performance et gouvernance des plates-formes: une variété de situations	20
2.3. Les plates-formes : des performances contrastées.....	21
3. Le plan du rapport	22
Bibliographie	22
Première partie : la construction institutionnelle des plates-formes génomiques : éléments de cadrage	24
Introduction : une politique publique à la recherche des catégories adéquates.....	25
1..... Un dispositif d'action publique national pour une remise à niveau des équipements en sciences du vivant, dans des régions disparates	26
1.1. La mise en place du Réseau national des génopoles fait émerger de nouvelles conditions de financement et de mutualisation des équipements en génomique	26
1.2. L'hétérogénéité et la complexité des contextes locaux.....	27
1.3. ...crée le besoin d'un outil de recensement : émergence de la coordination RIO ...	28
2.D'un outil de recensement à un outil de programmation ?	28
2.1. Les débuts d'un processus de concertation multi-acteurs	28
2.2. L'exercice RIO en 2003 : une modification profonde du contexte.....	29
2.3. D'une cartographie de l'existant aux débuts d'une coordination.....	30
2.4. Conclusion : la construction institutionnelle des plates-formes génomiques comme investissement de forme	33
Références citées	33

Deuxième partie : les études de cas

Chapitre 1 : La plate-forme Transcriptome multisites de Marseille Nice Génopole

1.Genèse de la plate-forme et contexte historique de sa création	37
1.1. La genèse.....	37
1.2. Le contexte historique	38
1.3. Les tentatives différenciées d’adaptation au dispositif prescrit et au contexte en évolution (à partir de 2003).....	40
2.Le système « plate-forme multisites ».....	41
2.1. Le dispositif institutionnel.....	41
2.2. Le dispositif scientifique et technique : instrumentation, technologies, et positionnement par rapport à l’innovation	43
2.3. L’organisation du système de plates-formes.....	48
2.4. Les performances multiples de la plate-forme MNG.....	52
3.Analyse des dynamiques	53
3.1. Les points d’inflexion des trajectoires	53
3.2. Les blocages et les atouts du dispositif	54
3.3. Les évolutions possibles.....	55
Bibliographie.....	55

Chapitre 2 : l'entreprise Ipsogen

1.Entrée historique.	56
1.1. La création de la société.	57
1.2. Les conditions financières de cette création:.....	58
2.Entrée technique.	59
2.1. L’activité d’Ipsogen ;	59
2.2. L’organisation de cette activité :	60
2.3. Les outils et les bases de données :	61
2.4. L’organisation du travail :	62
3.Entrée par les objets scientifiques.	63
4.Entrée par les partenariats.	64
4.1. Les partenariats fondateurs:	64
4.2. Les nouvelles collaborations et la reconnaissance de l’entreprise.	66
4.3. Les clients.....	67

5. Entrée par l'appropriation	68
5.1. Les brevets, les logiciels, les savoirs et les savoir-faire	68
5.2. Qualité et politique de la main d'oeuvre :	69
Conclusion :	70

Chapitre 3 : Robiomol : retour vers le futur

1. Les différentes étapes de développement de RoBioMol	71
1.1. Protein'eXpert, société de services, créée sa propre plate-forme	71
1.2. De nouveaux fonds publics, de nouveaux cadres institutionnels : une nouvelle plate-forme ?	73
1.3. Création d'un partenariat public / privé : un transfert du privé vers le public	76
2. Le partenariat public / privé : un modèle idéal ?	81
2.1. Un modèle privé non viable	81
2.2. Le modèle mixte : une solution ?	83
Bibliographie	84

Chapitre 4 : La plate-forme transcriptome du Service de Génomique Fonctionnelle (CEA, Evry)

Émergence d'un programme de recherches en génomique fonctionnelle et installation du SGF sur le site d'Evry	86
1. Du service à la plate-forme	87
2. La période 2001-2004 : Une organisation technique de l'activité et une régulation de l'accès typiques d'une plate-forme « RIO »	91
3. Le SGF après 2004 : une activité de « plate-forme » en perte de vitesse ?	94

Chapitre 5 : La gestion des plates-formes, instrument d'une politique de recherche: le cas Pasteur

Introduction	99
1. L'institut Pasteur: un couplage original d'une politique de moyens et d'une politique de recherche	99
1.1. Historique et structuration des plates-formes au sein de l'institut	100
1.2. La politique de plates-formes chez Pasteur à l'aune du modèle Activités-Structures-Règles (ASR)	103
1.3. Milieu innovateur vs modèle concurrentiel: deux visions des dynamiques de la recherche	108
2. Comment les plates-formes participent à la dynamique des recherches de l'institut ? Illustration à partir de trois exemples	108
2.1. Premier cas : projets, programmes et plates-formes: les recherches sur la listériose ...	109
2.2. Deuxième cas : comment un projet de recherche contribue à alimenter des programmes de recherche à plus long terme ? Le cas du <i>Streptococcus Agalactiae</i>	112

2.3. Troisième cas : une alliance originale entre unités de recherche, programmes et plates-formes : le cas de l'imagerie in vivo (bioluminescence).....	114
3....Gérer les interactions dynamiques entre recherche et plates-formes : le modèle des rentes d'apprentissages de la recherche.....	116
3.1. Le modèle des rentes d'apprentissages	116
3.2. Retour sur le cas Pasteur : organiser la mise en commun de la rente d'apprentissage des projets de recherche.	117
3.2.1. Premier mécanisme: co-évolution des projets de recherche et des moyens communs	117
3.2.2. Deuxième mécanisme : une gestion organisée des moyens commns	119
Références	121

Chapitre 6 : l'entreprise Enrogentec : plate-forme technologique sans recherche

Introduction	127
1. Entrée historique	128
1.1. Le projet	128
1.2. Un renforcement des activités de service	130
2. Entrée technique	131
2.1. Les conditions du développement	132
2.2. Un réseau commercial étendu	132
2.3. Organiser un renouvellement constant des produits	133
Sources	133

TROISIEME PARTIE : ANALYSES TRANSVERSALES

Chapitre 1: Comment les plates-formes favorisent-elles de nouvelles formes d'interactions entre recherche et conception d'instrument ?

Introduction	136
1.....Les rapports entre recherche et conception d'instruments dans la littérature : de l'interdépendance à l'interaction ?	137
1.1. Interdépendance entre recherche et conception d'instrument	137
1.2. Un modèle d'analyse des couplages entre les activités de recherche et de conception d'instrumentation	138
1.3. Quelques propriétés du modèle et premier « test empirique » sur le cas des plates-formes.....	141
2..... Analyse des cas à la lumière du modèle d'interaction entre recherche et conception d'instrument.	142
2.1. Deux cas extrêmes : RIO et Affymetrix.....	142

2.2. L'INRA, IPSOGEN et le CEA : la difficulté de la conception de l'espace d'effectivité	143
2.3. La différenciation des couplages : Protéin Expert et Pasteur.....	145
3.Principaux résultats.....	147
3.1. Une grande variété des couplages possibles	147
3.2. Des interdépendances entre les couplages	148
3.3. « Organization matters »	148
3.4. Conséquence de ces propositions sur le cas particulier des plates-formes.	149
Références	149

Chapitre 2 :trajectoires biotechnologiques et gestion des ressources humaines

1. Une variété de trajectoires de plates-formes (<i>tableau 1</i>).....	155
2. Le devenir des plates-formes dans leur environnement institutionnel	158
3. La gestion des ressources humaines sur les plates-formes.....	161
3.1. Maîtrise stratégique de la GRH.....	161
3.2. Une capacité différenciée à construire des nouveaux profils professionnels intermédiaires entre recherche et instrumentation.	162
Bibliographie	165

Chapitre 3 : Instrumentation dans les biotechnologies : construire l'offre ou répondre à la demande ?

1. nouvelles logiques instrumentales et scientifiques.....	168
2. Logiques d'activités et organisation : apprentissages et lead users	171
2.1. Les apprentissages.....	175
2.2. Le positionnement de la plate-forme par rapport aux usagers/clients/lead users... ..	176
3. Discussion	177
Bibliographie	179

SYNTHESE

Problématique : les plates-formes comme arrangements institutionnels génératifs

La gestion collective des équipements de la recherche scientifique, que l'on désigne communément par le terme de "gestion des plates-formes", constitue à la fois un objet de la politique scientifique en sciences de la vie, un domaine de gestion spécifique pour les organismes de recherche et les laboratoires et un lieu d'expérimentation et de coopération avec des équipes de recherche et des concepteurs d'équipements. Comme le notent justement Keating et Cambrosio (2003), les dimensions techniques et politiques sont indissociables dans la notion de plate-forme.

L'intérêt des pouvoirs publics et des acteurs de la recherche en génomique pour les plates-formes rejoint les travaux d'histoire et de sociologie des sciences et d'économie qui mettent le rôle déterminant de la question de l'instrumentation dans l'émergence de nouveaux régimes de production des connaissances scientifiques et les conditions permettant d'accroître les rendements économiques et sociaux de la recherche. Gaudillière (Gaudillière, 2000) souligne que le recours accru à l'instrumentation dans les sciences de la vie s'inscrit dans une évolution historique vers de nouvelles logiques instrumentales, recourant de manière très lourde à l'équipement, l'automatisation et aux nouvelles technologies de l'information pour générer, stocker, analyser et représenter de vastes quantités de données. Joerges et Shinn (2001) soulignent le rôle joué par le développement d'une recherche instrumentale - par la création d'une lingua franca - dans l'intégration de champs disciplinaires de plus en plus spécialisés. Plusieurs auteurs notent les effets d'une division croissante du travail de recherche qui requiert des compétences spécifiques (Hackett, 2004, Mangematin et Peerbaye, 2005, Arora et Gambardella, 1994) ou encore l'importance de la localisation géographique de ces équipements, d'une part afin de tirer parti de capacités de recherche distribuées et difficilement transportables, d'autre part, afin de susciter des dynamiques d'innovation et de coopération entre équipes scientifiques. Il faut également noter que l'instrumentation de la génomique ne cadre pas avec les conceptions traditionnelles, héritées des sciences physiques : il s'agit moins ici d'infrastructures uniques, construites sur des sites stratégiquement choisis, que de réseaux d'instruments de taille réduite, dispersés sur le territoire autour de certains pôles locaux de spécialisation, dont le coût n'est pas comparable à celui d'un accélérateur à particules ou d'un synchrotron (Mangematin et Peerbaye, 2005).

S'appuyant ces éléments de diagnostic, experts et pouvoirs publics en ont tiré un lien de cause à effet entre l'absence d'une politique volontariste d'offre en matière d'instrumentation et le constat d'un retard de la recherche européenne, et singulièrement française, en sciences de la vie par rapport aux Etats-Unis où une telle politique volontariste s'est déployée autour du programme Human Genome Project au début des années 1990 (voir Branciard, 2001). Déclarées prioritaires en 1996 France, les sciences du vivant font l'objet d'une politique publique spécifique qui fait une large place à la gestion des plates-formes. La mise à l'agenda de la question de la création des plates-formes comme moyen d'orienter la recherche au niveau opérationnel vers les priorités nationales s'est opérée, en France, à partir de la fin des années 90 dans le cadre politico-scientifique d'un processus de "génopolisation". Avec la mise en place du Programme Génomique, la volonté affichée par les pouvoirs publics est bien 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 » et de « disposer de grands équipements technologiques de niveau international ».

Selon cette politique, la gestion des plates-formes ne consiste ni en une allocation des ressources (financements, postes) ni un nouvel avatar du « grand programme technologique », mais elle doit

combiner, pour être efficace, ces deux types d'instruments : la gestion de l'accès aux équipements (tarification, institution de la priorité...) avec la localisation des équipements et des moyens humains en fonction des capacités de recherche et d'innovation actuelles et à venir. Sur cette base, largement partagée par les acteurs du système de recherche scientifique français, s'est progressivement formée une doctrine, concrétisée par une série d'actions publiques (constitution d'un Réseau national de génopoles, d'un Consortium National de Recherche en Génomique, Réunion Inter-Organismes (RIO), etc.). Cette politique a consisté non seulement à investir dans des équipements de pointe (100 M€ dans les génopoles sur 2000-2004), mais à les mutualiser en déplaçant la localisation et la gestion de certains équipements du niveau des laboratoires vers celui des plates-formes scientifiques ; leur gestion a été déléguée à des acteurs publics, soutenus par des alliances *ad hoc* entre des équipes de recherche, des organismes scientifiques et des acteurs publics régionaux et nationaux ; parfois, les pouvoirs publics ont encouragé la création d'entreprises privées (spin-offs) pour en assurer la gestion et susciter le développement de marchés de services à la recherche.

La naissance de la politique nationale des plates-formes en France est présentée dans la première partie de ce rapport. Elle constitue un cadre incitatif général qui a donné lieu à toute une série d'initiatives locales. Elle constitue, en quelque sorte, l'arrière-plan de la gestion des plates-formes.

On ne saurait cependant réduire l'analyse des plates-formes à un instrument de politique nationale qui aurait une efficacité en soi. Notre hypothèse de départ a consisté, au contraire, à considérer les plates-formes comme un objet fractal qui peut être appréhendé à différents niveaux d'analyse. Ainsi, selon cette perspective, la gestion des plates-formes est profondément hétérogène : elle consiste en une série d'arrangements institutionnels hétérogènes qui mêlent actions publiques nationales et locales, stratégies d'organismes et de laboratoires, logiques d'innovation et de recherche.

L'existence de tels arrangements institutionnels hétérogènes n'est pas une anomalie. C'est, au contraire, une évolution générale de l'évolution des systèmes d'action collectifs contemporains dans lesquels les capacités d'action et les connaissances sont largement distribués (Van de Ven, 2006). Partant de ce constat, Van de Ven souligne l'importance d'analyser la conception de l'action collective, non pas comme le grand dessein d'un Architecte, mais comme un processus multi-niveaux où différentes actions institutionnelles enchevêtrées s'articulent de façon plus ou moins cohérente. A cette aune, la question n'est plus tant d'évaluer l'efficacité d'une politique publique nationale ou régionale mais de s'interroger sur les caractéristiques d'arrangements institutionnels génératifs (Van de Ven, 2006), susceptibles de fournir un cadre incitatif à l'action collective et de susciter des dynamiques d'innovation. Dans cette perspective, c'est la cohérence d'arrangements institutionnels multi-niveaux et leurs interactions avec des dynamiques d'innovation qui importe davantage que la cohérence de chaque niveau pris isolément. Transposé à l'analyse des plates-formes, les questions de recherche posées sont les suivantes: quels sont les modèles de gestion des plates-formes qu'il est possible d'identifier? Quels sont leurs effets sur les dynamiques de recherche et d'innovation ?

Pour répondre à ces questions, nous nous sommes appuyés sur une analyse empirique comparative conduite sur six plates-formes, publiques ou privées. L'étude du périmètre et des critères d'efficacité que les gestionnaires et les utilisateurs donnent de leur plate-forme permet tout d'abord de mettre en évidence l'hétérogénéité, sur le plan empirique, du périmètre et de la cohérence de ce concept : tantôt la notion de plate-forme désigne un ensemble d'équipements et de compétences correspondant à un domaine scientifique ou technologique bien délimité (ex.: plate-forme transcriptome, bio-informatique, génomique structural, imagerie dynamique, etc.) ; tantôt elles désignent un ensemble hétérogène de technologies et d'instruments (ex.: les plates-formes multimodales). Nous montrons ensuite que leur efficacité ne doit pas seulement être mesurée à

l'aune de critères de performance à court terme comme l'utilisation des équipements ou la production de services associés ou les co-publications, mais qu'elle doit intégrer une analyse dynamique de la performance. A cette aune, un facteur clé de performance est la co-évolution de l'offre de services d'instrumentation et des demandes adressées par les équipes de recherche aux plates-formes, c'est-à-dire la capacité des plates-formes à susciter des rentes d'apprentissage dans la durée à la fois pour les plates-formes (renouvellement des services) et pour les utilisateurs (renouvellement des questions de recherche).

Les plates-formes : des performances contrastées

L'analyse empirique permet de mettre en évidence des performances très contrastées : la plupart des plates-formes étudiées sont sous-utilisées, et l'on observe une obsolescence rapide des équipements et des compétences d'ingénierie, ainsi qu'une difficulté des équipes de recherche utilisatrices à renouveler leurs capacités de recherche à partir des instrumentations. Parmi les cas étudiés, seuls trois cas (Pasteur, RoBioMol et Eurogentec) attestent d'une performance élevée (équipements saturés, satisfaction des clients, co-publications avec des *lead users* sur des activités exploratoires).

Comment expliquer l'écart entre les effets attendus de la politique publique nationale des plates-formes et leurs effets observables ? En quoi la variabilité des résultats observés relève-t-elle d'arrangements institutionnels particuliers ? Quelles conséquences en tirer sur les conditions d'efficacité d'une gestion des plates-formes ?

Les modèles économiques des plates-formes: des conditions restrictives

L'hypothèse d'une évolution des plates-formes vers un modèle économique autonome liée à la routinisation des technologies apparaît peu pérenne et dépendant de conditions restrictives. En fait, l'analyse a permis de mettre en évidence non pas un modèle seul économique, mais trois modèles possibles fondés sur des dynamiques différentes :

- Le premier modèle correspond à la production de ***services customisés de masse*** à partir d'équipements standards (technologies routinisées). La customisation porte ici non pas sur la technologie employée mais sur les modalités de production des services (ex.: pureté des échantillons) et de la relation aux clients (les laboratoires de recherche). Eurogentec, entreprise privée Belge d'assez grande taille (120 personnes), correspond à ce premier modèle. Elle vise un marché de services customisés de masse (oligos longs, puces ADN). De façon cohérente avec ce choix stratégique, l'entreprise cherche à minimiser les risques économiques en diversifiant sa clientèle (qui est mondiale) et en évitant de développer une activité de recherche dont la rentabilité est jugée trop aléatoire. La plate-forme est détachée de son territoire, c'est-à-dire que la co-localisation d'équipes de recherche voisines n'a aucune incidence sur l'activité de l'entreprise. L'entreprise faisant peu d'innovation, elle cherche surtout à se différencier sur des critères de qualité de service (délai de livraison, qualité des échantillons). A cette aune, un facteur clé de développement de l'entreprise a été le ***développement d'une ingénierie commerciale*** permettant de construire une relation privilégiée avec un réseau de clients dans le monde entier et d'identifier de nouveaux services à développer en réponse à leurs besoins. Le cas montre cependant la fragilité d'un tel ***modèle de production fondé sur ingénierie autonome*** qui n'est adossée ni à la conception d'instruments ni à des activités de recherche : compte tenu de la banalisation des technologies employées, la concurrence avec les entreprises privées, mais aussi avec des plates-formes publiques subventionnées, y est forte et les marges y sont faibles. L'entreprise doit

également subit également la concurrence des fournisseurs de "bundle", qui, comme Affymetrix, ont capté certains marchés de services à partir de standards techniques propriétaires (voir plus loin).

- Le deuxième modèle économique des plates-formes correspond à la production de services de niche à partir d'une proximité forte avec des équipes de recherche jouant le rôle de "lead users". L'activité d'ingénierie de la plate-forme est alors étroitement liée à des activités de recherche de pointe qui visent à identifier des services à haute valeur ajoutée répondant à des questions de recherche nouvelles. La proximité de la plate-forme et de ces équipes de recherche peut être un élément permettant de susciter les partenariats, même si les exemples américains semblent indiquer qu'il n'est pas nécessaire que cette proximité soit géographique mais d'abord cognitive et organisationnelle. L'exemple de RoBioMol fournit un exemple d'un tel **modèle du couplage ingénierie/recherche** dans lequel l'entreprise a noué des partenariats sélectifs avec des équipes de recherche locale afin de leur fournir des services ad-hoc dans le cadre de protocoles de recherche et d'essais nouveaux. Si l'entreprise est arrivée à pérenniser son activité, sa taille reste très modeste en volume ; ce qui semble une caractéristique plus générale d'un tel modèle lorsque la production de ces services de niche n'est pas couplée à une conception d'instruments.

- Le troisième modèle économique que nous n'avons pas étudié dans le rapport semble le plus prometteur sur le plan économique : c'est le **modèle du "bundle"** qui associe ventes d'équipements et de services associés (maintenance, fournitures de réactifs, etc.). Ce modèle qui se fonde d'abord sur la conception d'instruments et de services est concentré aux mains d'un petit nombre de groupes de grande taille, essentiellement américains (ex.: Affymetrix, Varian, Xenogen). Le modèle se fonde d'une part, sur l'exploitation d'une trajectoire technologique (catalogue d'instruments et de services), visant à générer à partir de standards techniques ; d'autre part, sur l'exploration en partenariat avec des *lead users* de nouveaux marchés potentiels pour lesquels l'entreprise adapte les instruments et les services proposés. Ce modèle permet ainsi de générer des rentes d'apprentissage pour les concepteurs d'instruments et leurs utilisateurs et de renforcer des lignées d'innovation autour de l'instrumentation (Hatchuel, Le Masson et Weil, 2006). Il faut cependant noter les difficultés de répliquabilité d'un tel modèle qui supposent le **développement de capacités de conception** et une taille critique suffisante pour amortir les coûts élevés de conception qui y sont associés.

Les rigidités de la gestion publique des plates-formes

Par rapport à ces modèles économiques, la gestion publique des plates-formes rend possible, en principe, une gestion mutualisée des moyens humains et des équipements favorisant les économies d'échelle et la prise en charge de questions de recherche exploratoires qui ne rencontreraient pas de demande solvable. En pratique, ces avantages théoriques sont rarement exploités. A contrario, la gestion publique des plates-formes introduit une difficulté supplémentaire qui tient à la rigidité et au cloisonnement des règles de gestion et de fonctionnement et d'investissement qui ne permettent ni l'évolution des compétences ni l'adaptation des équipements. Plusieurs plates-formes étudiées sont, en effet, le produit d'alliances ad hoc entre des laboratoires publics sans gestion spécifique de la part des organismes publics. La rigidité des règles de la gestion publique, combinée à l'absence d'une politique autonome et mutualisée des plates-formes, produisent un cercle vicieux où l'obsolescence rapide des équipements et des compétences aboutit à la désaffection des clients des plates-formes qui préfèrent alors se tourner vers des prestataires extérieurs.

Un modèle de gestion mutualisée : Pasteur

L'exemple le plus intéressant d'un modèle d'activité original associé à des règles d'organisation et de gouvernance combinant flexibilité et mutualisation des ressources est celui de l'institut Pasteur. Son modèle d'activité se fonde sur une combinaison d'activités routinisées mises en service et de dispositifs d'expérimentation¹ s'appuyant sur des explorations conjointes entre les plates-formes et des équipes de recherche (*lead users*). Mise en place depuis 2002, la gestion des plates-formes à l'institut Pasteur fait l'objet d'une gestion spécifique des ressources humaines et des équipements qui a permis de générer des rentes d'apprentissage pour les partenaires (co-publications, exploration de nouvelles questions de recherche en commun, renouvellement de l'instrumentation et des services proposés, etc.).

Même si l'institut Pasteur bénéficie d'un statut de fondation privée qui lui assure une souplesse dans la gestion des équipements et des compétences sur les plates-formes, il serait réducteur de considérer la performance de Pasteur à l'aune de ce seul critère. L'analyse du cas Pasteur met en évidence la mise en oeuvre d'un modèle de gestion plus sophistiqué qui joue simultanément sur différents niveaux d'intervention et d'organisation.

Les facteurs clés de succès de la gestion des plates-formes

Quels sont les facteurs clés de succès permettant d'expliquer la formation de ces rentes d'apprentissage et la co-évolution des offres et des demandes dans la durée ? L'analyse permet de mettre en évidence trois facteurs clés de succès :

1°) ***Le rôle clé du développement d'une ingénierie de service.*** Les études de cas ont permis de souligner le rôle crucial du développement d'une ingénierie permettant la « mise en service » des équipements et ainsi d'assurer la co-évolution de l'offre de services et de la demande. Au-delà d'une *ingénierie de maintenance*, visant à assurer le bon fonctionnement d'équipements existants et connus, nous mettons en évidence le rôle d'une *ingénierie de développement* permettant d'une part, d'assurer la médiation entre les concepteurs d'instruments (souvent de grandes entreprises comme Varian ou Affymetrix) et les équipes de recherche dans la mise au point de nouvelles instrumentations, d'autre part de renouveler la gamme des services produits sur la plate-forme. Sur ce dernier point, nous montrons que les plates-formes n'ont pas vocation à héberger tous les types d'équipements scientifiques ni à développer tous les types de services. Lorsque les activités sont très routinisées, elles peuvent être confiées à des entreprises privées; lorsqu'elles sont trop exploratoires et spécifiques (liées à une seule expérience), elles ont vocation à être intégrées dans les laboratoires. A cette aune, l'ingénierie a un rôle important dans l'identification des activités qui ont un potentiel de généralité pour la recherche scientifique, c'est-à-dire celles qui sont susceptibles de stimuler les coopérations et d'engendrer des externalités positives.

2°) ***Une gestion différenciée d'une gamme d'activités différenciées sur la plate-forme*** : en fonction de leur nature - routinière ou exploratoire -, les activités menées sur la plate-forme requièrent des formes d'organisation et de partenariat différents. Chez Pasteur, ces activités font l'objet de règles d'accès, de financement, d'évaluation bien distinctes. Les activités routinières, sont par exemple, gérées en libre service et sont évaluées selon des critères de systèmes de production classique (délai, file d'attente, satisfaction des utilisateurs, etc.). En revanche, les activités plus exploratoires font l'objet de partenariats avec des *lead users* en fonction de règles d'accès et de publication spécifiées à l'avance. Il est à noter que les plates-formes chez Pasteur n'ont pas vocation à traiter toutes les activités de services possibles : celles qui sont très banalisées sont externalisées ; celles qui sont trop spécifiques sont laissées aux laboratoires. Seules les activités présentant un potentiel de développement sont conservées ; logique, semble-t-il, similaire à celle poursuivie par les concepteurs d'instruments.

¹ Hatchuel, Le Masson et Nakhla (2004) proposent, à cet égard, de distinguer entre des dispositifs d'analyse partagée (DAP) et des dispositifs d'expérimentation partagés (DEP) dont les logiques et les modes d'organisation diffèrent.

3°) L'établissement de règles d'organisations et d'une structure de gouvernance multi-niveaux.

Les conditions historiques d'émergence des PF semblent déterminer en partie les trajectoires suivies. Dans plusieurs cas, une coalition d'équipe de recherche a saisi les opportunités de financement qui ont été offertes par leurs institutions et les acteurs publics pour monter une plateforme répondant à des besoins de recherche identifiés. Mais le fonctionnement de ces plateformes se heurte ensuite à l'instabilité de coalitions ad-hoc, formées pour la circonstance, aux difficultés de la gestion en commun des équipements et des moyens humains qui y sont attachés et aux tensions nées des engagements pris en matière d'ouverture à des utilisateurs qui entrent en conflit avec la logique de recherche des unités. Le modèle d'auto-organisation des chercheurs qui prévaut ne semble pas compatible avec la professionnalisation inévitable de la gestion des plateformes et le renouvellement des relations avec les utilisateurs. La rigidité et le cloisonnement des règles de la gestion publique constituent, à cet égard, un obstacle redhibitoire à l'adaptation des compétences d'ingénierie et au renouvellement des instruments. Chez Pasteur, à côté de la gestion mutualisée des ressources (humaines et instrumentales), l'institut a mis en place une structure de gouvernance collective associant direction de l'institut, directions scientifiques, équipes scientifiques (les utilisateurs potentiels) et les gestionnaires des plateformes. Nous montrons qu'une telle structure de gouvernance est nécessaire pour établir des règles d'organisation qui ne portent pas seulement sur les conditions d'accès aux équipements, le financement ou la tarification, mais également sur la gestion des compétences, les règles de priorité, la gamme des services offerts et l'organisation des relations entre les plateformes et la programmation de la recherche. L'implication forte des utilisateurs constitue, à cet égard, un élément clé permettant l'adaptation des plateformes. Autre point : la capacité de Pasteur à capter des financements publics externes grâce à la labellisation RIO de certaines plateformes. Cet illustre la mise en oeuvre originale d'arrangements institutionnels génératifs qui permettent d'utiliser de façon cohérente les ressources et les incitations offertes par l'intervention d'acteurs situés à différents niveaux d'intervention.

Bibliographie

- Arora A, Gambardella, A. 1994. The changing technology of technological change : general and abstract knowledge and the division of innovative labour. *Research Policy* 23: 523-532
- Branciard, A., 2001, *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 Génomole d'Evry*, Rapport pour le programme « Enjeux économiques de l'innovation » du CNRS, LEST, Aix-en-Provence.
- Gaudillière J-P. 2000. Les logiques instrumentales de la génomique. *Biofutur* 206: 20-23
- Hackett EJ, Conz D, Parker J, Bashford J, DeLay S. 2004. Tokamaks and Turbulence: Research Ensembles, Policy and Technoscientific Work. *Research Policy* 33: 747-767
- Hatchuel, A., Le Masson, P., and Nakhla, M. (2005) "Management models as a science policy: the case of platform management in the French national agronomic research institute." *European Academy of management, Munich*, 4-6 May 2005, 18.
- Joerges, B., et Shinn, T. (2001). "Instrumentation Between Science, State and Industry." *Sociology of the Sciences*, P. Weingart, ed., Kluwer Academic Publishers, Dordrecht.
- Keating, P., et Cambrosio, A. (2003). *Biomedical Platforms. Realigning the Normal and the Pathological in Late-Twentieth-Century Medicine*, Inside Technology, W. E. Bijker, W. B. Carlson, et T. Pinch. 544 p.

Mangematin V. et Peerbaye A. (2005). Les grands équipements en sciences de la vie : quelle politique publique ? *Revue française d'Administration Publique*.

Hargrave, T. J. and A. H. V. d. Ven (2006). "A collective action model of institutional innovation." *Academy of management Review* **31**, n°4: 864-889.

INTRODUCTION GENERALE

INTRODUCTION: LES ENJEUX DE LA GESTION DES PLATES-FORMES

La gestion des moyens techniques communs est une question ancienne et commune à différents univers: l'industrie (ateliers prototypes, services communs), l'hôpital (plateaux techniques, laboratoires d'analyse) ou encore la recherche (stations expérimentales). Cette question se pose cependant aujourd'hui de façon particulière dans la recherche scientifique qui fait un usage croissant d'équipements technologiques complexes et coûteux dans le cadre de recherches transdisciplinaires fondées sur des chaînes expérimentales longues (ex.: biologie intégrative, physique des particules). C'est la problématique de la gestion des plates-formes technologiques pour la recherche ; question qui fait l'objet d'une attention particulière de la part des grands instituts de recherche et des pouvoirs publics, soucieux de rationaliser l'utilisation et le fonctionnement de ces équipements, tout en assurant des conditions d'accès facilités aux équipes de recherche utilisatrices de ces instruments.

Dans les sciences de la vie, la convergence de la biologie moléculaire, du génie génétique et de l'informatique - la biologie intégrative - a représenté une rupture notable dans la production scientifique et technique, dans les artefacts et les savoir-faire utilisés (Arora, 1994). L'essor des biotechnologies et l'émergence de la biologie intégrative se sont accompagnés du développement de nouveaux outils pour améliorer l'efficacité de la recherche et de la production scientifique et technologique dans le domaine. L'émergence dans les sciences de la vie de plates-formes technologiques s'inscrit dans cette évolution historique vers de nouvelles logiques instrumentales (Gaudillière, 2000, Mangematin et Peerbaye, 2005), recourant de façon massive à l'instrumentation et aux nouvelles technologies de l'information pour générer, stocker, analyser et représenter de vastes quantités de données.

Les plates-formes: instrument d'une politique de recherche

La question des plates-formes devient un enjeu de politique publique en France à partir de 1999 ; date où s'impose le constat parmi les décideurs publics que le retard de la France en matière de recherche et de création dans les biotechnologies est, entre autre, lié au déficit d'équipements de haut niveau et à leur dispersion sur le territoire qui serait un frein à la formation de nouveaux partenariats de recherche et de partenariat publics-privés. La réponse institutionnelle découlant de ce diagnostic est alors la création de géopoles régionales spécialisées, organisées autour de plates-formes technologiques.

En France, une majorité de ces plates-formes se sont historiquement construites autour des outils, instruments et compétences développés *in situ* au sein d'universités, de CHU et de laboratoires rattachés à des organismes publics de recherche (INSERM, CEA, INRA, CNRS), avec pour vocation première de permettre l'avancée de programmes de recherche internes. Ce n'est que dans un deuxième temps que les investissements et incitations publics ont permis d'une part la mise en commun et le regroupement des divers instruments sur des plates-formes clairement identifiées, et d'autre part l'ouverture de ces plates-formes à des utilisateurs venus d'abord d'autres laboratoires des mêmes organismes, puis d'autres organismes, et finalement de laboratoires industriels. Elles

demeurent, pour la plupart, dans le giron du secteur public. Un petit nombre de plates-formes sont toutefois gérées par des entreprises privées, spin-offs de laboratoires publics, qui cherchent à développer un modèle économique de services pour la recherche ou l'industrie pharmaceutique.

Pour accompagner ces transformations, échanger les expériences et donner des règles de fonctionnement communes à ces plates-formes par le biais d'une labellisation, les départements de sciences de la vie du CNRS, l'Inserm, l'INRA et le CEA ont décidé de se regrouper en une entité de coordination baptisée RIO (réunion inter organismes). Cette coordination a mis en place un groupe de réflexion intitulé « Plates-formes technologiques », chargé d'établir un premier recensement des plates-formes de recherche publique existant en sciences de la vie. Pour RIO, la notion de plate-forme génomique recouvre trois types de dispositifs : les plates-formes de séquençage/génotypage, les plates-formes transcriptome, et les plates-formes protéome. Les plates-formes de séquençage servent à assembler et séquencer des bases (gènes, fragments de gènes ou génomes complets), et à faire du génotypage. Les plates-formes transcriptome, dites aussi plates-formes « biopuces », visent à étudier des mécanismes de régulation transcriptionnelle, à l'aide de lames sur lesquelles sont fixées des fragments d'ADN, en mesurant simultanément le niveau d'expression de plusieurs milliers de gènes dans de multiples conditions physiologiques ou pathologiques (dans le cas de cancers, par exemple). Les plates-formes protéome servent à dresser un catalogue des protéines contenues dans un échantillon en fonction de leurs propriétés, et aussi à effectuer des comparaisons entre échantillons.

1. OBJECTIFS ET METHODOLOGIE DU PROJET DE RECHERCHE

Mises en place récemment, il n'existe pour l'instant aucun état des lieux du fonctionnement de ces plates-formes et de leurs effets actuels ou potentiels sur les dynamiques de recherche et d'innovation. En particulier, quels sont les écarts entre les projets initiaux et le fonctionnement concret de ces plates-formes ? Parmi les plates-formes, peut-on identifier des modèles vertueux de gouvernance et d'autres qui le sont moins ? Peut-on identifier des effets sur l'émergence ou le renforcement de champs de recherche, de nouvelles coopérations inter-laboratoires ou des partenariats publics-privés ?

S'appuyant sur une analyse comparative portant sur six études de cas², ce projet de recherche vise à répondre à trois objectifs :

- Analyser le fonctionnement, l'organisation et les activités conduites au sein de ces plates-formes technologiques pour la recherche, ainsi que les transformations de la division du travail et des qualifications;
- Analyser, l'évolution des formes de couplage recherche/innovation et l'impact des plates-formes dans ce couplage;

² Six études de cas sont présentées dans ce rapport intermédiaire: les plates-formes de l'institut Pasteur, la plate-forme RoBioMol (Grenoble), la plate-forme multimodale Eurogentec (Privé, Belgique), plates-formes multisites en région PACA (MarseilleNiceGénopele), Ipsogen (Marseille –Privé)), plate-forme transcriptome SGF du CEA (Evry).

- Tirer des analyses précédentes des préconisations en termes de pilotage des plates-formes et de gouvernance de la recherche et de l'innovation.

1.1. La méthodologie employée

Cette recherche est de nature exploratoire, c'est-à-dire qu'elle a porté sur l'étude de dispositifs émergents, en s'appuyant pour cela sur une analyse comparative d'études de cas (Yin, 1984). La collecte de données s'est faite par l'analyse de documents (archives, contrats, comptes, etc.), par construction de quelques indicateurs (notamment sur des données quantitatives comme le nombre d'entreprises, de brevets, de publications, etc.) et par des entretiens semi-directifs. Pour faciliter la comparaison entre les cas ou sites étudiés, une grille d'entretien commune a été définie par les participants au projet, s'appuyant sur les premiers éléments que nous venons de présenter.

La sélection des études de cas

Nous avons retenu des cas diversifiés permettant d'explorer les différentes problématiques identifiées dans le projet (plates-formes publiques et privées, orientées génomique, protéomique et santé, PF génopoles et non génopoles). Ces critères nous ont conduit à sélectionner les six plates-formes suivantes qui ont été étudiées par les équipes ou les binômes suivants et dont une première version est présentée dans la suite :

Plateformes génomiques : SGF-CEA (Evry - public)

Plateformes multimodales : Eurogentec (Privé, Belgique) RoBioMol (public, Grenoble)

Plate-forme de site : institut Pasteur

Plate-formes multisites : Transcriptome (MNG) et Ipsogen.

Les études de cas ont été validées auprès des responsables des plates-formes.

1.2. Grille d'analyse

Une grille d'analyse commune a été définie qui identifie plusieurs points d'entrée possibles dans la conduite de notre projet de recherche. Chaque équipe a choisi d'approfondir en fonction de ses questions de recherche certains aspects plus que d'autres.

- Entrée historique

Origine (institution(s), entreprise), objectifs, mode de financement, partenariats, règles d'accès, personnel (origine, évolution, GRH), croissance, gouvernance (quelles règles, mode d'élaboration des règles), appareillage (qui, quoi, à quel moment, pour quoi faire).

- Quels sont *les business model, business plan* explicites ou implicites, élaborés au moment de la constitution de la PF ?

Analyse des archives existantes sur l'histoire de la plate-forme et des débats associés (archives du CNRG, presse, ..).

- Entrée technique

Discours des usagers de la plate-forme : nature de la relation de service, en quoi la PF modifie-t-elle la nature de l'activité (budgétisation, planification, perte de maîtrise, etc.) ?

En quoi le recours à une instrumentation de plus en plus lourde implique-t-elle pour les scientifiques un affaiblissement de leur maîtrise sur leur propre travail, au profit du travail politique, et un transfert du scientifique vers l'ingénieur ?

Organisation du travail, rôle de la technostructure, investissement en personnel dédié en compétences idiosyncrasiques, règles d'accès et de formation

- Que vend-on aux usagers ? Avec quel degré de transparence ? Comment les forme-t-on et leur présente-t-on les options ? Degré de spécificité vs standardisation de la production des résultats et place de l'interprétation.

- *Entrée par les objets scientifiques*

Comment l'instrumentation rétroagit-elle sur les objets de recherche sélectionnés par les chercheurs et sur le type de publication ? Sur la nature du travail scientifique ? Sur la nature de l'évaluation ?

- *Entrée par les partenariats*

Dans quelle mesure les partenariats permettent-ils de pérenniser la PF ? Quelles relations permettent-ils ou induisent-ils ? Quels apprentissages produisent-ils ?

Quels sont les montages juridiques autour de ces partenariats ?

Quels sont les modes de transfert de technologie (par co-production) ?

Quid des PF publiques sur des technologies arrivant à maturité, et du passage public-privé ?

Comment se constitue une doctrine et quels sont les arrangements locaux produits ? Peut-on identifier des bonnes et des mauvaises pratiques ?

- *Entrée par l'appropriation*

Caractériser le matériel génétique, les bases de données et l'instrumentation qui sont produits.

2. PERIMETRE ET PERFORMANCE DES PLATES-FORMES: PREMIERS ELEMENTS DE CADRAGE

2.1. Les plates-formes : un concept à géométrie variable

Pour aller plus loin dans l'analyse du fonctionnement des plates-formes, il est d'abord nécessaire de mieux spécifier l'activité des plates-formes dans la recherche. ***Dans les cas étudiés, la notion de plate-forme désigne un ensemble d'instruments et de compétences associées permettant de répondre à des questions scientifiques posées par des chercheurs (qui peuvent être de disciplines différentes) dans des domaines d'application plus ou moins ciblés.***

Cette définition appelle deux commentaires:

Premièrement, la plate-forme ne se limite pas à des équipements en libre service pour les chercheurs (ex.: des photocopieuses) ; elle inclut l'ensemble des compétences et des expertises

(techniciens, ingénieurs) attachées à la réalisation des essais, à la validation des protocoles, voire à la mise au point et au co-développement des technologies considérées.

Deuxièmement, les PF présentent un spectre d'activité plus restreint que les génopoles ou les technopoles qui ont été constituées autour de thématiques larges (ex.: cancer, lutte contre les maladies infectieuses, etc.).

Selon cette définition, il existe une vaste gamme de plates-formes possibles. En reprenant la typologie proposée par Hatchuel, Le Masson et Nakhla (2005), il est possible de distinguer entre des *plates-formes d'analyse (les dispositifs d'analyse partagés ou DAP)*, dans lesquelles les services rendus, les protocoles de validation et les équipements sont bien connus des chercheurs et des techniciens (ex.: un laboratoire d'analyse médicale, un centre de séquençage) et des *plates-formes d'expérimentation (des dispositifs d'expérimentation partagés ou DEP)* dans lesquelles les services et les protocoles de validation sont à concevoir dans le cadre de la recherche et les équipements (machines, logiciels) peuvent eux-mêmes faire l'objet de développements spécifiques en fonction des recherches menées. Dans le premier cas, les technologies et leurs usages pour la recherche étant stabilisés (ex.: laboratoires d'analyse médicale, technologies de séquençage), une division du travail, éventuellement à distance, est alors possible. Dans le second cas, les technologies et leurs usages étant évolutifs, objets de recherche, protocoles de validation et nouvelles technologies sont conçus dans le cadre de projets de recherche, à travers des allers/retours successifs entre plates-formes et équipes de recherche³. Autrement dit, dans ce deuxième cas, on peut faire l'hypothèse qu'il est nécessaire d'organiser un couplage fort entre ces deux activités (développement de technologies et de services d'une part, conception d'objets de recherche d'autre part) qui requiert une proximité géographique forte.

Entre ces deux situations contrastées - une photocopieuse en libre service (DAP routinisé) et une plate-forme d'expérimentation sophistiquée comme l'anneau du CERN - , il existe toute une gamme de situations intermédiaires dans lesquelles les couplages entre plates-formes et recherche sont plus ou moins forts. Autre point : une plate-forme ne relève, par la nature de sa technologie, d'un DAP ou d'un DEP. Celles-ci étant de plus en plus modulaires, il existe des possibilités importantes de conception de nouveaux services et usages en lien avec les chercheurs pour toute une série de technologies, y compris celles qui peuvent sembler à première vue les plus banales. Pour reprendre l'exemple de la photocopieuse, de multiples services de photocopie répondant à des usages spécifiques (couleur, contraste, précision, etc.) peuvent être aujourd'hui développés en lien avec les utilisateurs dans le cadre d'une démarche d'expérimentation. Plus généralement, le débat porte sur ce qui peut faire plate-forme au sein d'un institut : une liste de services identifiés au départ (analyse) ? Un potentiel de services associés à une fonction (ex.: une fonction bio-informatique) ? Un potentiel ou vert de services et de fonctions ? Autrement dit, l'enjeu de la gestion des plates-formes n'est pas seulement de répondre à des besoins de recherche existants mais de susciter de nouvelles dynamiques et de nouveaux partenariats de recherche autour des plates-formes.

2.2. Périmètre, performance et gouvernance des plates-formes: une variété de situations

³ Une illustration de ces DEP est développée plus loin dans le cas de l'imagerie dynamique chez Pasteur.

Au-delà de la définition générale proposée précédemment, l'analyse du fonctionnement des plateformes a permis de mettre en évidence une variété de situations tant du point de vue du périmètre d'activité considéré, que des formes de gouvernance mise en place.

- **Des critères de performance à spécifier.** La mesure de la performance des plateformes ne doit pas seulement être mesurée à l'aune de critères de performance à court terme comme l'utilisation des équipements ou le chiffre d'affaires associé à la commercialisation de services. Elle doit intégrer des critères de performance de moyen et long terme comme l'effet d'entraînement sur les dynamiques de recherche scientifique des utilisateurs ou bien les effets sur le développement de nouvelles instrumentations.

- **Des formes de gouvernance variées:** premier point, le rattachement institutionnel des plateformes est variable: certaines sont la propriété d'un institut de recherche et s'intègrent dans sa politique de recherche (ex.: Pasteur), d'autres, produit de spin-offs universitaires, sont des sociétés de droit privé (ex.: Eurogentec, ProteinXpert, Ipsogen), d'autres encore sont détenues par différents établissements de recherche (ex.: pôle transcriptome Marseille-Nice, PF protéomique Rhône-Alpes). Deuxièmement, on a pu noter également des différences fortes dans la formalisation de règles de gestion des plateformes (règles d'accès, de service et organisation des usagers)⁴. Troisièmement, la gestion des ressources humaines, présente des différences fortes allant de l'absence de gestion des ressources humaines (ex.: Marseille-Nice) à une gestion différenciée des carrières et des personnels (ex.: Eurogentec, Pasteur) en fonction des activités concernées et de leur évolution prévisible. Ces formes de gouvernance ont des effets sur les trajectoires des PF, sur le type d'activités et sur les types de partenariat qui peuvent y être conduits avec les laboratoires de recherche.

Les études empiriques du fonctionnement des plateformes menées dans le cadre de ce projet de recherche permettent d'accréditer l'hypothèse d'un lien entre les formes de gouvernance des plateformes et leur performance.

2.3. Les plateformes : des performances contrastées

L'analyse empirique permet ainsi de mettre en évidence des performances très contrastées : la plupart des plateformes étudiées sont sous-utilisées, et l'on observe une obsolescence rapide des équipements et des compétences d'ingénierie, ainsi qu'une difficulté des équipes de recherche utilisatrices à renouveler leurs capacités de recherche à partir des instrumentations. Parmi les cas étudiés, seuls trois cas (Pasteur, ProteinXpert et Eurogentec) attestent d'une performance élevée, mesurée par une saturation des équipements, par des partenariats de recherche renouvelés et, dans le cas de certaines plateformes chez Pasteur, par des publications importantes d'équipes ayant utilisé les instruments des plateformes.

Comment expliquer l'écart entre les effets attendus de la politique publique des plateformes et leurs effets observables ? En quoi la variabilité des résultats observés relève-t-elle d'arrangements institutionnels particuliers ? Quelles conséquences en tirer sur les conditions d'efficacité d'une gestion des plateformes ?

⁴ Une analyse des règles constituant un modèle de gestion des plateformes a été proposée par Hatchuel, Le masson et Nakhla (2005). Ce modèle, dit ASR (Activités Structures Règles), est mis en oeuvre dans le cas Pasteur (Aggeri et Le Masson).

Ces questions constituent un fil conducteur des études de cas qui sont présentées dans la deuxième partie et ont guidé les analyses transversales qui sont développées dans la troisième partie.

3. LE PLAN DU RAPPORT

La première du rapport est constituée de trois parties. La première partie, historique, ***propose une mise en perspective historique de la construction institutionnelle des plates-formes génomiques.*** Elle fournit des éléments de cadrage historique sur les politiques publiques qui ont été mises en place à partir de la fin des années 90 en France autour du réseau national des génopoles (RNG) et de Rio. Sont étudiés les mécanismes de labellisation des plates-formes et les moyens (humains et matériels) qui ont été octroyés sur fonds publics dans le cadre de cette politique. Cette partie permet de comprendre le cadre institutionnel dans lequel se sont ensuite déployées des formes de gestion des plates-formes qui sont étudiées dans la deuxième partie.

Les études de cas du projet sont présentées en détail dans ***la seconde partie*** du projet. Elle sont accompagnées d'une bibliographie spécifique et des sources qui ont été mobilisées. Celle-ci se compose de six chapitres correspondant aux cas étudiés.

La troisième partie présente trois ***analyses transversales*** issues de l'analyse comparative des études de cas. Cette partie est composée de trois chapitres.

Le premier chapitre s'interroge sur le rôle des plates-formes dans le couplage entre des régimes de recherche et des régimes de conception d'instruments. L'analyse met en évidence le rôle clé d'une ingénierie de service dans la médiation entre des concepteurs d'instruments - souvent de grandes entreprises - et les équipes de recherche afin d'identifier et de développer les activités de service présentant un potentiel de développement pour une série de clients potentiels (extension du principe d'effectivité des instruments mis en service sur la plate-forme).

Un second chapitre présente les enjeux et les difficultés de la gestion des ressources humaines des plates-formes. Il permet de mettre en évidence les difficultés des plates-formes à assurer la mobilité et le renouvellement des compétences et l'intérêt d'une gestion mutualisée au niveau d'organismes scientifiques afin de permettre cette mobilité et les trajectoires individuelles.

Le troisième chapitre analyse les mécanismes de formation d'offre et de demande d'instrumentation et de services associés. Le chapitre insiste sur la rigidité des règles de gestion des plates-formes publiques qui ne permettent pas d'assurer l'évolution de l'offre et son adaptation aux besoins évolutifs des clients. Le développement d'un modèle économique des plates-formes, davantage orienté autour d'une réponse à la demande, se heurte à la concurrence des plates-formes publiques d'une part, et aux fournisseurs de "bundle" (qui vendent des équipements et des services associés) d'autre part ; ce qui conduit à des sous-investissements de la part des entreprises qui ont des difficultés à renouveler leurs capacités d'ingénierie - et donc leur offre.

BIBLIOGRAPHIE

- Arora A, Gambardella, A. 1994. The changing technology of technological change : general and abstract knowledge and the division of innovative labour. *Research Policy* 23: 523-532
- Cambrosio A, Keating P. 1988. Going Monoclonal: Art, Science and Magic in the Day-to-Day Use of Hybridoma Technology. *Social Problems* 35: 244-260
- EMBO. 2003. Review of the French Genopole System. EMBO: Paris
- Gaudillière J-P. 2000. Les logiques instrumentales de la génomique. *Biofutur* 206: 20-23
- Hackett EJ, Conz D, Parker J, Bashford J, DeLay S. 2004. Tokamaks and Turbulence: Research Ensembles, Policy and Technoscientific Work. *Research Policy* 33: 747-767
- Hatchuel, A., Le Masson, P., and Nakhla, M. (2005) "Management models as a science policy: the case of platform management in the French national agronomic research institute." European Academy of management, Munich, 4-6 May 2005, 18.
- Mangematin V. et Peerbaye A. (2005). Les grands équipements en sciences de la vie : quelle politique publique ? *Revue française d'Administration Publique*.

**PREMIERE PARTIE : LA CONSTRUCTION
INSTITUTIONNELLE DES PLATES-FORMES
GENOMIQUES : ELEMENTS DE CADRAGE**

Première partie : la construction institutionnelle des plates-formes génomiques : éléments de cadrage

Anne BRANCIARD et Ashveen PEERBAYE

INTRODUCTION : UNE POLITIQUE PUBLIQUE A LA RECHERCHE DES CATEGORIES ADEQUATES

En France, c'est à travers la catégorie des « très grands équipements » (TGE) qu'ont été traditionnellement conceptualisés le financement, la construction et l'organisation des dispositifs instrumentaux lourds de la recherche scientifique. Remontant au moins à la constitution 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 (Larédo et Mustar, 2002), la notion de TGE s'est progressivement imposée comme un outil de politiques publiques pour évaluer les besoins scientifiques de la nation, et assurer le financement, le recensement, le suivi et la gestion des grandes infrastructures de recherche (Pavé et Laurent, 2002).

Cependant, à la fin des années 1990, c'est dans des cadres institutionnels renouvelés que se met en place la politique de financement et d'administration des équipements de recherche en sciences de la vie, et plus particulièrement en génomique. Malgré l'affichage du Genoscope (créé en 1997) comme premier « grand instrument » des sciences de la vie en France, aucune des réalisations nationales en matière de génomique (Centre National de Séquençage, Centre National de Génotypage, génopoles) n'émerge aux TGE. C'est que la génomique vient bousculer les catégories historiquement utilisées pour penser les grands équipements scientifiques. En effet, l'instrumentation de la génomique ne cadre pas avec les conceptions traditionnelles, héritées des sciences physiques : il s'agit moins ici d'infrastructures uniques, construites sur des sites stratégiquement choisis, que de réseaux d'instruments de taille réduite, dispersés sur le territoire (avec certes des effets de concentration autour de certains pôles locaux de spécialisation), dont le coût n'est pas comparable à celui d'un accélérateur à particules ou d'un synchrotron (Mangematin et Peerbaye, 2004). Pour autant, les questions liées à la rentabilité scientifique, technologique et économique des instruments restent également au centre des préoccupations.

Avec la mise en place du Programme Génomique, la volonté affichée par les pouvoirs publics est bien 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 » et de « disposer de grands équipements technologiques de niveau international »⁵.

Nous nous intéressons ici au processus de construction de ces cadres institutionnels qui ont guidé l'action publique dans la mise en place et la gouvernance des infrastructures de recherche en génomique. En particulier, nous montrerons que la catégorie de « plate-forme génomique » émerge dans un contexte institutionnel où plusieurs acteurs se coordonnent pour constituer un réseau décentralisé d'équipements et établir une régulation qui conditionne les modalités de partage et d'accès de ces instruments.

⁵ Description du Programme Génomique sur le site Web du ministère de la Recherche : <http://www.recherche.gouv.fr/recherche/aci/genob.htm>

1. UN DISPOSITIF D’ACTION PUBLIQUE NATIONAL POUR UNE REMISE A NIVEAU DES EQUIPEMENTS EN SCIENCES DU VIVANT, DANS DES REGIONS DISPARATES

1.1. La mise en place du Réseau national des génopoles fait émerger de nouvelles conditions de financement et de mutualisation des équipements en génomique

En février 1999, le ministère de la Recherche, à travers l’action du Programme Génomique, crée un Réseau national de génopoles (RNG), afin de doter la France des infrastructures lui permettant de développer de grands programmes nationaux en génomique. Il s’agit de faire émerger dans les régions des entités 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 affiché est de favoriser la diffusion rapide des nouvelles approches de biologie à grande échelle, d’accroître les ressources en instrumentation, de même que les capacités de R&D et de production en génomique. Il s’agit également de mieux inscrire les interactions locales des communautés scientifiques et industrielles au sein d’un contexte national, afin d’améliorer la qualité de la recherche en génomique française, et de stimuler les activités biotechnologiques, mesurées à travers les emplois et les entreprises créées.

Ce processus politico-scientifique de « génopolisation » accélère dans un premier temps la mise à l’agenda de la question de l’instrumentation comme moyen d’orienter la recherche au niveau opérationnel vers les priorités nationales. Il va contribuer à faire émerger tout un vocabulaire destiné à décrire et catégoriser les formes organisationnelles que peuvent et doivent prendre les infrastructures (on parle ainsi de « centres nationaux de ressources », de « plateaux techniques », de « plates-formes technologiques »...)

La « génopolisation » de la recherche génomique française reconfigure assez sensiblement un contexte jusqu’à lors marqué par une dispersion et un cloisonnement des moyens. En effet, la grande majorité des dispositifs instrumentaux dont étaient dotés les laboratoires de recherche génomique avaient historiquement été constitués autour d’équipements et de compétences développés *in situ* et de manière *ad hoc* au sein d’universités, de centres hospitalo-universitaires et de laboratoires rattachés aux organismes publics de recherche en sciences de la vie (CNRS, Inserm, INRA, CEA). Ces dispositifs avaient pour vocation quasi unique de permettre l’avancée de programmes de recherche internes à chacune de ces organisations⁶.

Avec la mise en place du RNG, une ligne budgétaire du Fonds National pour la Science est consacrée à la participation ministérielle au financement des génopoles sur trois ans (1999-2002). Le financement étatique est restreint à la création de « plateaux techniques » au sein des génopoles, autour de cinq thématiques centrales (bioinformatique, transcriptomique, protéomique, génomique structurale, exploration fonctionnelle des gènes). Les financements incitatifs du ministère modifient alors le mode de constitution et de renouvellement des équipements des laboratoires, en introduisant des conditions de mutualisation et de regroupement des instruments financés au sein de réseaux identifiés, repérables dans un premier temps grâce à leur labellisation en tant que génopoles. Des conditions d’ouverture de ces équipements à une pluralité d’utilisateurs sont également introduites. Le recours aux financements ministériels et l’acceptation

⁶ Les laboratoires à vocation nationale comme le Genoscope et le Centre National de Génotypage créés en 1997 à Evry sont des exceptions dans un tel paysage. Voir Branciard, 2001 ; Peerbaye, 2004.

des conditions de mutualisation et d'ouverture se justifient pour les laboratoires par le fait que ces derniers doivent désormais avoir accès, pour rester dans la compétition scientifique internationale, à des équipements et des compétences dont le coût dépasse les ressources disponibles pour la majorité des laboratoires pris isolément.

1.2. L'hétérogénéité et la complexité des contextes locaux...

Les financements incitatifs des pouvoirs publics qui ont présidé à la labellisation et le financement de « plateaux techniques » au sein du Réseau national des génopoles sont venus se greffer sur des contextes locaux marqués par une forte hétérogénéité des situations, selon des dimensions multiples.

Cette hétérogénéité se donne d'abord à voir au niveau juridique : les génopoles étant dépourvues de personnalité juridique propre⁷, les organismes qui gèrent les fonds alloués par l'Etat et les collectivités locales varient d'une génopole à l'autre. Dans certains cas, il s'agit d'universités et d'organismes publics de recherche, dans d'autres ce sont des fondations d'utilité publique (cas de la génopole Rhône-Alpes), des instituts (l'Institut Pasteur pour Pasteur Genopole et Lille Genopole) ou encore des Groupements d'Intérêt Économique (génopole Alsace).

L'hétérogénéité se donne ensuite à voir au niveau du degré d'implication des collectivités territoriales dans les génopoles : alors qu'elles participent activement au financement de certaines génopoles (Evry, Marseille), elles sont pratiquement absentes dans d'autres génopoles (Languedoc-Roussillon ou Rhône-Alpes), qui dépendent alors quasi exclusivement des financements ministériels.

Enfin, certaines génopoles étaient déjà au moment de leur labellisation des pôles de spécialisation faisant référence dans des domaines précis de la recherche génomique (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 ou encore Lille pour la génomique des pathologies). Quelques unités de recherche de ces pôles, relevant ou non des mêmes organismes de tutelle, avaient déjà instauré des plateaux techniques localisés bien avant la mise en place du RNG ; des pratiques (le plus souvent informelles) de partage d'accès à certains équipements, d'échanges de ressources et de services s'étaient déjà organisées. Dans ces cas, les financements accordés par les pouvoirs publics pour l'acquisition d'équipements partagés sont venus formaliser et étendre ces pratiques préexistantes, et ont permis des investissements complémentaires en équipements. Mais dans d'autres régions, où existaient néanmoins des compétences scientifiques de haut niveau, les thématiques prioritaires du Programme Génomique étaient au contraire à peine en émergence au moment de la labellisation. Ce sont presque exclusivement les financements nationaux du Programme qui ont permis aux laboratoires d'acquérir les équipements nécessaires à la conduite de programmes de recherche réorientés sur ces thématiques (Languedoc-Roussillon par exemple).

⁷ Sauf pour Genopole Evry, qui passe du statut d'association à celui de Groupement d'Intérêt Public en mars 2002.

1.3. ...crée le besoin d'un outil de recensement : émergence de la coordination RIO

L'hétérogénéité et la complexité des arrangements locaux 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. Les plates-formes technologiques, considérées dès l'origine par l'autorité publique nationale comme élément central du dispositif des génopoles, et revêtant un véritable enjeu d'avantage compétitif pour les laboratoires, ont offert aux organismes publics de recherche (OPR), jusque là peu présents dans la mise en place des génopoles, une occasion de « reprendre la main », plus ou moins en coordination avec le nouveau Ministère. Afin d'acquérir une plus grande visibilité des ressources et des pratiques existantes, les départements consacrés aux sciences de la vie du CNRS, de l'Inserm, de l'INRA et du CEA décident en effet en 2001 de se regrouper en une entité de coordination baptisée RIO (Réunion Inter-Organismes), dont la première initiative sera de mettre en place un groupe de réflexion intitulé « Plates-formes technologiques », scindé en six groupes de travail chargés d'établir chacun un premier recensement des plates-formes de recherche publique existant dans les sciences de la vie parmi les six thématiques suivantes : génomique (séquençage-génotypage, transcriptome, protéome) ; imagerie (in vivo, cellulaire et microscopie électronique) ; animaleries et explorations fonctionnelles ; banques et collections ; biologie structurale ; et bioinformatique.

Ce travail de recensement repose sur une logique d'*identification* des moyens et des ressources, et cherche à *hiérarchiser* les plates-formes selon des critères pratiques de fonctionnement. Le recensement vise à distinguer les plates-formes « opérationnelles » (qui fonctionnent déjà en routine) des plates-formes plus récentes, qui sont encore dans une phase de construction, et qui sont alors dites « émergentes ». 280 candidatures sont ainsi examinées, et RIO identifie en 2001 sur le territoire français 80 plates-formes jugées opérationnelles, 37 plates-formes émergentes, et 49 banques de ressources biologiques mutualisées. Il importe de noter ici que les critères d'identification et de hiérarchisation de RIO – une initiative des organismes publics de recherche – se veulent indépendants des critères utilisés par le Ministère de la Recherche lorsqu'il labellise et finance des « plateaux techniques ». De ce fait, parmi les ressources identifiées par RIO en 2001, certaines sont certes déjà labellisées au sein des génopoles, mais les plates-formes reconnues par RIO ne sont pas toutes incluses dans le dispositif du Réseau national des génopoles.

2. D'UN OUTIL DE RECENSEMENT A UN OUTIL DE PROGRAMMATION ?

2.1. Les débuts d'un processus de concertation multi-acteurs

Début 2002, le bilan du recensement RIO est présenté au Ministère de la Recherche ainsi qu'aux partenaires de la coordination RIO dans les universités et les génopoles. Ce bilan fait ressortir les faiblesses d'un dispositif fragilisé par le manque de personnel dédié aux infrastructures, ainsi que par des problèmes de financement des équipements (achat, entretien et renouvellement des machines) dû à l'obsolescence rapide – surtout en ce qui concerne les plates-formes qui ne bénéficient pas du soutien du Fonds National de la Science.

Un processus de concertation est alors enclenché entre les organismes de recherche, le Ministère de la Recherche, les génopoles et les universités afin d'attribuer des postes d'ingénieurs, de techniciens et d'enseignants-chercheurs aux plates-formes, et pour financer les équipements. 43

postes d'ingénieurs technico-administratifs et 5 postes universitaires sont ainsi attribués par les partenaires à 19 des plates-formes identifiées par RIO pour l'année 2003. Un premier partage des tâches entre acteurs se dessine : les organismes publics de recherche fournissent les postes d'ingénieurs et de techniciens ; les universités attribuent des postes de recherche et de formation ; le RNG fournit des contrats à durée déterminée, ainsi que des subventions de fonctionnement et d'équipement ; et certaines plates-formes (à vocation régionale ou nationale) reçoivent un soutien direct du Ministère via le Fonds National de la Science.

2.2. L'exercice RIO en 2003 : une modification profonde du contexte

En 2003, une mise à jour du recensement des plates-formes est réalisée par la coordination RIO, en coopération avec le RNG et avec le soutien du Ministère de la Recherche. Cet exercice se fait dans un contexte qui connaît d'importantes modifications par rapport à 2001.

Tout d'abord, une « Charte des plates-formes » est rédigée en 2002 par la coordination RIO, qui apporte des éléments de définition de ce qu'est une plate-forme en sciences du vivant, et indique les critères essentiels qui guident leur identification, conditionnent leur financement ainsi que le maintien de leur personnel dédié⁸. Désormais l'identification par RIO (qui prend la forme d'une labellisation) sera conditionnée par l'adhésion à cette charte.

On assiste ensuite à l'apparition de nouveaux critères ministériels de classement des plates-formes, selon l'échelle de leurs activités et leur *degré d'ouverture* à la communauté scientifique. Désormais la typologie ministérielle distingue :

- les « plateaux techniques de site », mutualisés au sein d'Instituts Fédératifs de Recherche ou d'autres formes de regroupement de laboratoires, dont le périmètre d'ouverture et les modes de gestion sont définis localement, et qui sont associés aux projets des laboratoires de l'IFR ;
- les « plates-formes régionales », ouvertes à de grands projets et à la communauté régionale (les plates-formes des génopoles sont envisagées comme faisant typiquement partie de cette catégorie) ;
- et les « plates-formes à vocation nationale » (incluant les centres nationaux de ressources : Genoscope et CNG, puis Centre de protéomique de Grenoble, et Centre de production d'oligos longs à Nice-Sophia, visant la dimension internationale).

L'objectif de cette classification est de restreindre le soutien budgétaire du ministère aux seules plates-formes régionales et nationales, et d'inciter les organismes publics de recherche à participer plus activement à la coordination et au soutien des ressources (crédits, emplois), surtout au niveau des « plateaux techniques de site ».

Ces nouveaux aménagements dans les procédures de labellisation interviennent dans un mouvement plus général de concentration des moyens et de regroupement des organismes de recherche et de formation dédiés à la recherche génomique, dont l'illustration la plus évidente est fournie par la constitution en 2002 du Groupement d'Intérêt Public CNRG (Consortium National de la Recherche en Génomique), doté d'un budget initial de 28 M€ (qui passe à 37 M€ en 2004). Ils ont également lieu dans un mouvement d'évaluation *ex post* de l'efficacité et de la pertinence du dispositif génopolitain mis en place par les pouvoirs publics. Ainsi, trois audits sont réalisés à la demande du ministère, par l'European Molecular Biology Organization, le cabinet Ernst & Young, et le Conseil scientifique du CNRG. Les rapports de ces trois instances parviennent à des

⁸ Ces critères sont : le degré d'ouverture de la plate-forme aux utilisateurs extérieurs au site ; le mode de gestion ; l'évolution technologique des moyens ; la présence d'une activité de formation ; et l'existence d'une instance chargée d'évaluer le respect des directives énoncées par la charte. Cf. Annexe 1.

conclusions et des préconisations assez similaires, en faveur d'une meilleure identification des moyens existants grâce à des catégories plus opératoires pour distinguer les ressources. Les rapports recommandent également d'éviter le « saupoudrage des moyens » et de concentrer les plates-formes, et font ressortir l'insuffisance en personnel dédié (techniciens et ingénieurs surtout) comme une faiblesse majeure.

La mise à jour du recensement RIO en 2003 croise ces problématiques. A l'issue de l'exercice, 68 plates-formes opérationnelles et 17 plates-formes émergentes sont identifiées (ce qui marque une diminution importante par rapport au recensement de 2001), ainsi que 102 « plateaux techniques » (parmi lesquels figurent 32 regroupements auparavant classés comme plates-formes opérationnelles ou émergentes). RIO suggère également des opérations de regroupement à certains sites, sur la base de leur proximité géographique et/ou thématique⁹.

2.3. D'une cartographie de l'existant aux débuts d'une coordination

Le tableau suivant présente de manière comparative les résultats du recensement RIO en 2001 et en 2003 pour les plates-formes identifiées comme opérationnelles et émergentes. Il permet également de voir comment le classement effectué par RIO interagit avec celui effectué par le Ministère de la Recherche (pour 2003), et précise les attributions de postes décidées à l'issue des procédures de concertation.

Type de plate-forme	Localisation	Labellisation RIO 2001	Labellisation RIO 2003	Labellisation Ministère 2003	Postes Soutien 2003	Postes Soutien 2004
Transcriptome	Evry	O	O	N	1 T	-
	Paris Pitié	E	E	-	-	1 IE
	Paris ENS	O	O	R	-	1 IE, 1 AI
	Marseille	O	O	R	1 IR, 1 IE	1 IR
	Nice	O	O	R	1 IE, 1 AI	1 IR
	Strasbourg	O	O	R	-	1 IE
	Toulouse	O	O	R	-	1 IR
Protéome	Paris ESPCI	O	O	R	1 IR, 1 IE	-
	Grenoble	O	O	R	2 IR	-
	Montpellier	E	E	R	1 IE	1 IE

⁹ Il est par exemple demandé aux trois plates-formes de protéomique présentes sur le site de Strasbourg (Genopole, Université Louis Pasteur et IFR de Neurosciences) de se restructurer en une entité commune.

	Strasbourg	-	O	R	-	1 IE
Imagerie <i>in vivo</i>	Lyon	O	O	N	2 IR, 1 IE, 1 AI, 1 AJT	-
	Orsay	O	O	R	2 IE, 1 AI	-
	Orsay	-	O	R	-	1 AI
	Caen	O	O	-	-	1 IR
	Marseille	O	O	-	-	1 IR
	Grenoble	O	O	-	-	1 IE
Imagerie cellulaire	Paris IJM	O	O	R	1 IR, 1 IE	-
	Montpellier	O	O	R	2 IE	-
	Rouen	O	O	R	-	1 IE
	Bordeaux	-	E	R	-	1 IR, 1 IE
Animaleries/ Explorations fonctionnelles	Lyon	O/E	O/E	-	1 IE, 1 AJT	-
	Marseille	O/O	O/O	R	1 IR	-
	Orléans/Villejuif	O/E	O/E	N	2 IE, 1 AI, 4 T, 1 AJT	1 AI, 2 AJT
	Rennes	-	O	-	-	1 IR
	Nantes	-	O/O	-	-	2 T
	Strasbourg	-	E/E	-	-	1 IR
Biologie structurale	Bordeaux	-	PT	-	1 IE, 1 AJT	-
	Strasbourg	-	O	R	-	1 IR

	Nantes	-	E	-	-	1 IR, 1 T
	Montpellier	E	E	R	1 IR, 1 IE	-
	Grenoble	O	O	N	2 IR, 1 T	-
	Marseille	-	O	R	-	1 IE
Bio-informatique	Toulouse	O	O	-	1 AI	-
	Lyon	-	O	-	-	1 IR, 1 IE
	Strasbourg	O	O	-	-	1 IE
	Evry	-	E	-	-	2 IE
					43 postes sur 19 plates-formes	30 postes sur 23 plates-formes
					Répartition : 4 CEA, 37 CNRS, 24 Inserm, 8 INRA	

Légende :

Labellisation RIO : O = plate-forme opérationnelle ; E = plate-forme émergente ; PT = plateau technique

Labellisation Ministère : R = plate-forme régionale ; N = plate-forme nationale

Postes : IR = ingénieur de recherche ; IE = ingénieur d'études ; T = technicien ; AI = assistant ingénieur ; AJT = adjoint technique

Ce tableau permet de constater qu'il existe d'une part un découplage partiel entre les catégorisations de RIO et celles du Ministère¹⁰. D'autre part, il convient de noter que les découpages en sous-thèmes effectués par RIO pour classer les plates-formes ne sont pas exactement les mêmes que ceux employés par le Ministère. Par exemple, RIO identifie des plates-formes de Bioinformatique, de Microscopie électronique et de Séquençage, alors que ces catégories ne sont pas prises en compte par le Ministère (qui a sorti la bioinformatique des actions géopoles pour une action BioInfo spécifique).

¹⁰ Il convient de noter également que le Réseau National des Géopoles a lui-même sa propre catégorisation des plate-formes existantes au sein des géopoles, qui ne se recoupe que partiellement avec les catégories ministérielles et celles de RIO !

Cependant, on constate qu'il y a bien des croisements entre la logique de RIO et celle du Ministère : c'est à ces points de croisement que les actions en termes de financement d'équipements, d'attribution de postes, de définition des priorités scientifiques et technologiques, de choix des ressources, de régulation de l'accès aux équipements, etc., sont le plus souvent les plus importantes. Il convient donc, au niveau de l'analyse, de ne pas désimbriquer la logique et les activités de RIO des activités similaires du Ministère et des génopoles, ces entités étant en interaction.

2.4. Conclusion : la construction institutionnelle des plates-formes génomiques comme investissement de forme

La construction institutionnelle des plates-formes, on le voit, a été le fruit d'un véritable investissement de forme (Thévenot, 1986) de la part de toute une série d'acteurs (ministère, organismes de recherche, universités, génopoles, laboratoires...) qui se sont organisés de manière collective et transversale afin d'établir des conventions de définition (qu'est-ce qu'une plate-forme de recherche ? comment la distingue-t-on d'un plateau technique ? etc.) ; afin 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 ont été 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, à partir de la fin des années 1990, ont investi avec leurs rationalités propres dans les formes techniques et sociales des plates-formes. Pour les pouvoirs publics, investir dans la constitution, le financement, la consolidation et la stabilisation d'un réseau performant de « plates-formes », c'était normer les éléments divers dont la variété des assemblages donnerait un contenu scientifique opérationnel à des orientations thématiques générales définies comme priorités socio-économiques. Pour les laboratoires, c'était profiter de l'offre de ressources associée à divers dispositifs ministériels (RNG, FNS, RIO, etc.), en espérant bénéficier d'avantages concurrentiels dans la compétition scientifique internationale, en contrepartie du sacrifice d'une part de leur autonomie d'orientation scientifique du fait d'une dépendance accrue à l'égard des équipements et des financements extérieurs à leurs institutions- mères.

REFERENCES CITEES

- Branciard, A., 2001, *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*, Rapport pour le programme « Enjeux économiques de l'innovation » du CNRS, LEST, Aix-en-Provence.
- Mangematin, V., Peerbaye, A., 2004, « Les grands équipements en sciences de la vie : quelle politique publique ? », *Revue Française d'Administration Publique*, n° 112 [« Administration et politiques de la recherche »], pp. 23-38.
- Mustar, P., Larédo, P., 2002, « Innovation and research policy in France (1980-2000) or the disappearance of the Colbertist state », *Research Policy*, 31 (1), pp. 55-72.

Pavé, A., Laurent, C., 2002, « Les très grands équipements scientifiques : vers une évolution des concepts et des moyens », *Natures, Sciences, Sociétés*, 10 (2), pp. 80-92.

Peerbaye, A., 2004, *La Construction de l'espace génomique en France : la place des dispositifs instrumentaux*, Thèse de doctorat en sociologie, École Normale Supérieure de Cachan.

Thévenot, L., 1986, « Les investissements de forme », *Les Conventions économiques, Cahiers du Centre d'Étude de l'Emploi*, n° 29, Paris, PUF, p. 21-71.

ANNEXE 1 – 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)

DEUXIEME PARTIE : LES ETUDES DE CAS

Chapitre 1 : La plate-forme Transcriptome multisites de Marseille Nice Génopole

Anne BRANCIARD et Caroline LANCIANO-MORANDAT

1. GENESE DE LA PLATE-FORME ET CONTEXTE HISTORIQUE DE SA CREATION

1.1. La genèse

Le fondateur de la génopole Marseille Nice, Bertrand Jordan, est également le créateur de la plate-forme Transcriptome de Luminy, pour des raisons liées à son réseau originel de travail. C'est à l'Institut Pasteur qu'ont été clonés en 1981 les premiers ADNc, que Philippe Kourilsky a « passés » à Bertrand Jordan au Centre d'Immunologie de Marseille-Luminy (CIML), où ce dernier a pu cloner le premier gène HLA. Entre 1983 et 1987, Charles Auffray développe à l'Institut d'Embryologie de Nogent sur Marne (Collège de France et CNRS) un travail de génétique moléculaire sur la neurobiologie, entrepris en collaboration avec le chimiste Jacques Mallet (qui avait fait son post-doc chez J.-P. Changeux) et Bertrand Jordan, physicien nucléaire de formation. Ces trois chercheurs partageaient un intérêt assez original, par rapport à leurs collègues français, pour les développements technologiques. La fin des années 1980 correspond également au moment où se diffuse l'utilisation de la technique de la réaction en chaîne de la polymérase (PCR), et renvoie également à l'élaboration et la mise en place du *Human Genome Project aux Etats-Unis*.

Bertrand Jordan, Jacques Mallet, ainsi que des chercheurs du Centre d'Etudes du Polymorphisme Humain (CEPH) comme Daniel Cohen et Jean Weissenbach (post-doc strasbourgeois, pharmacien de formation), ainsi que des interlocuteurs de la société Bertin (équipementier) se réunissent alors pour discuter des aspects technologique, stratégique et organisationnel d'un Projet Génome Humain français¹¹. Dans le cadre du GIP Génome, le programme Genexpress de Charles Auffray au Généthon a permis le séquençage partiel du génome humain grâce à une approche utilisant les ADNc, et à la méthode des EST (Expressed Sequence Tags) mise au point par Craig Venter au début des années 1990, méthode « révolutionnaire » par son rapport qualité/prix, qui demeure aujourd'hui une manière efficace d'avoir rapidement de l'information sur de nombreux gènes.

Sur le campus de Marseille-Luminy, Bertrand Jordan, après avoir pendant une année sabbatique visité les laboratoires qui faisaient de la génomique au niveau international, tente en 1992 de développer une approche génomique avec le groupe de biologie moléculaire du CIML, en choisissant un créneau transcriptome¹² dans une optique immunologique. L'idée était de travailler sur des ADNc et de trouver une façon de mesurer le niveau d'expression d'un grand nombre de gènes, avec un « criblage différentiel quantitatif ». Progressivement une équipe de 2 puis 4

¹¹ Cf. Entretien de Ch. Auffray avec JF. Picard et N. Givernaud, 2001 (Histoire des techniques au CNRS).

¹² En fait méthode proposée déjà depuis plusieurs années (1985) par Sydney Brenner au Medical Research Council (GB). Les études du transcriptome étudient le niveau d'expression des gènes codants pour les protéines dans une cellule. Selon Bertrand Jordan, le terme a un sens assez flou, qui désigne la connaissance du patron d'expression de l'ensemble des gènes d'un organisme. Mais tout dépend de ce que l'on entend par profil d'expression : suffit-il de quelques tissus de base, ou faut-il avoir étudié les 200 types cellulaires répertoriés dans l'organisme ? Et quid des variations d'expression dans les situations pathologiques ? Le transcriptome est donc une notion assez mal définie (Médecine/Sciences, 1998, 14).

personnes est montée (issue à l'origine du laboratoire TAGC¹³, et qui s'autonomise ensuite au sein du CIML) et des crédits de 2 MF sont obtenus pour acheter un robot, ce qui signifie trois ou quatre ans d'investissement technologique pour commencer à publier en 1995¹⁴. Cette recherche était considérée par les collègues de B. Jordan comme une dérive technologique, l'idée que l'on puisse dépenser autant pour équiper un laboratoire de biologie avec un robot leur paraissant incongrue¹⁵.

Au début, certaines équipes sensibilisées à la question génomique et à l'utilisation des mesures d'expression des gènes se sont manifestées, mais « avec beaucoup d'irréalisme sur la difficulté de la mise en œuvre de la technique et sur les résultats » (entretien B.Jordan, Marseille Luminy). Des collaborations ont été sollicitées, surtout dans l'orbite biomédicale, avec des équipes de génétique médicale (Mattéi) et biomédicales, sur la cancérologie, mais aussi sur le modèle végétal *Arabidopsis Thaliana*, à l'Institut Paoli-Calmettes¹⁶. Le projet de recherche sur l'échelle moyenne d'ADNc a progressivement établi une interface entre le « monde du génome » et les groupes de généticiens intéressés par les aspects fonctionnels du système immunitaire et les aspects diagnostiques et thérapeutiques (axe Jordan/Mawas), et les généticiens médicaux à la recherche de gènes de maladies (axe Jordan/Matteï). La création en 1993 des IFR (Instituts Fédératifs de Recherche) par Ph. Lazar, Directeur de l'INSERM, qui a recomposé le paysage de la recherche, constitue dans le monde de la biologie de la santé un deuxième temps fort pour la région, après la création d'Immunotech (entretiens chercheurs Marseille, A.Branciard). En 1996, des IFR ont été installés sur Marseille, et les concepts de « plateaux techniques » ont pu être développés, en génomique, animalerie, séquençage, bioinformatique, protéomique... Cette évolution du milieu des années 1990 a abouti à ce que l'équipe TAGC du CIML se repositionne, dans le cadre de l'IFR57 CNRS/INSERM Institut de Cancérologie et Immunologie de Marseille (ICIM), avec l'Institut Paoli-Calmettes et l'Unité119 INSERM (Cancérologie et Thérapeutique expérimentale). Ce rassemblement servira de « noyau dur » pour le premier projet concernant la mise en place d'une génopole, avec en corrélation la création en 2002 d'une ERM INSERM issue de TAGC, dirigée par C. Nguyen.

1.2. Le contexte historique

La plate-forme publique PACA regroupe différents moyens humains et techniques dans le domaine du « transcriptome ». Ces moyens existaient, en partie au moins, dans différentes unités de recherche publique avant d'être réunis en une même opération dans le but d'effectuer une réponse collective à un appel d'offre des pouvoirs publics. Le regroupement de biologistes et de médecins marseillais autour de ce projet a permis de constituer une plate-forme multisites, ou un système de plate-formes.

Les différents acteurs de quatre unités de recherche académiques et hospitalières marseillaises, parties prenantes de ce projet, avaient déjà, entre 1995 et 1999, développé en interne et indépendamment les unes des autres des savoirs et des savoir-faire permettant de produire et

¹³ Technologies Avancées pour le Génome et la Clinique.

¹⁴ Nguyen, Rocha, Granjeaud, Baldit, Bernard, Naquet, Jordan. "Differential gene expression in the murine thymus assayed by quantitative hybridization of arrayed cDNA clones". *Genomics*, 1995; 156.

¹⁵ Entretien de Bertrand Jordan avec Anne Branciard (Branciard, 1999).

¹⁶ Centre Régional de Lutte contre le Cancer, situé sur le campus Ste Marguerite, Marseille.

d'analyser, pour leurs propres besoins, des biopuces à partir de la technologie transcriptome. La politique nationale de développement des SDV et des biotechnologies à l'origine des génopoles et de différents autres dispositifs publics menée à la fin des années 1990 (plateaux des IFR, plates-formes RIO...) a incité les directions de ces unités à présenter une stratégie de coordination de leurs moyens techniques et humains, afin que leurs plateaux techniques soient reconnus comme appartenant à un dispositif unique et puissent ainsi obtenir des ressources financières supplémentaires et une légitimité institutionnelle. Par la suite, deux unités, l'une du CNRS, l'autre de l'INRA, installées à Nice et à Sophia Antipolis ont constitué une plate-forme transcriptome.

La question essentielle qui se pose, dans ce cas, est la capacité des différents acteurs à coordonner et à articuler leurs moyens pour constituer effectivement une même plate-forme multisites, système de plates-formes ou réseau, tout en restant innovants et performants au niveau national.

Trois périodes peuvent être distinguées dans l'« histoire » de la plate-forme¹⁷ : une période « artisanale », où chaque équipe s'équipe techniquement pour participer à une dynamique scientifique (1990-1999), la constitution du système de plates-formes (1999-2003), et les tentatives d'adaptation au modèle prescrit dans un contexte en évolution (à partir de 2003). Du fait de la variété (histoire, technologies, acteurs etc.) et de la dissémination géographique des dispositifs, les différentes « périodes » de la trajectoire de la plate-forme s'entremêlent, la chronologie décrite ci-dessous est donc une schématisation des différentes inflexions observées.

La période « artisanale » (1990-1999) : Une première équipe a d'abord été constituée, dès le début des années 1990, par Bertrand Jordan, directeur de recherche au CNRS qui a commencé sa carrière en physique nucléaire et l'a poursuivie au sein du **département de Biologie moléculaire de Centre d'Immunologie de Marseille-Luminy (CIML)**. La thématique de cette équipe, construite après de nombreux échanges avec des scientifiques, au niveau mondial (tour du monde des laboratoires de biologie moléculaire), mais aussi national et local (B. Jordan, 1993) et à partir de certaines avancées technologiques réalisées en particulier aux USA (Branciard 1999 ; 2005) est l'expression des gènes à grande échelle. Les choix technologiques de l'équipe marseillaise sont, à cette époque, focalisés sur le développement de la technique transcriptome sur des ressources propres, simultanément mises en œuvre, et non sur des ressources séquencées¹⁸. Les années 92, 93 et 94 sont celles du « montage » du transcriptome. Les premiers résultats concrets qui sont publiés en 1995 par l'équipe marseillaise récompensent leurs travaux, qui sont reconnus comme ayant permis une avancée scientifique notable. Plus tard et parallèlement, les laboratoires de biologie réunis au sein de **l'Institut de Biologie Structurale et de Microbiologie (IBSM)** installés sur le campus du CNRS, chemin Joseph Aiguier et deux unités hospitalières (**L'Unité de Méthodologie et d'Analyse Globale du transcriptome -UMAGT- de l'hôpital Nord et l'unité de l'Inserm « Génétique médicale et développement »-U491- de l'hôpital La Timone**) rassemblent chacun sur leur site quelques moyens techniques leur permettant d'effectuer l'analyse de gènes et de participer à divers titres aux premiers développements de la génomique française. Cependant, travailler simultanément sur des ADNcs séquencés s'est rapidement avéré obligatoire, l'interprétation des résultats étant intimement liée aux gènes concernés. La « biologie intégrative » a conduit à de nouvelles formes d'organisation entre laboratoires en raison du coût de l'instrumentation, de la nécessité de réunir diverses spécialités (Hatchuel, Le Masson, 2004) et à une industrialisation encore très partielle de la production du matériel biologique.

¹⁷ Même si cette typologie est « glissante » pour certaines des unités techniques de la plate-forme.

¹⁸ Charles AUFFRAY, impliqué dans le cadre du Généthon, dans un des grands programmes de séquençage, avait fait des choix identiques mais avait, dès l'origine, préféré travailler sur des ressources séquencées. Sa proximité avec les industriels lui aurait permis, plus rapidement que l'équipe marseillaise, de comprendre que ce choix s'avérerait à terme plus pertinent (entretien de Catherine Nguyen avec C. Lanciano).

La constitution de la plate-forme transcriptome (1999-2002): L'équipe de Bertrand Jordan s'est trouvée confrontée à ces nouvelles contraintes et donc à la nécessité de réunir de nouveaux moyens et de s'organiser différemment qu'à la période précédente. Parallèlement, à partir de 1996, différents financements nationaux et locaux liés à la politique de structuration de la recherche et au soutien à l'essor des biotechnologies (intégration en tant qu'« opération structurante » à la création de l'IFR 57 (Institut de Cancérologie et d'Immunologie de Marseille), participation à la Génopole de Marseille, labellisation RIO) lui sont accessibles et lui permettraient de se développer sous condition d'ouverture et de qualité de services donnés à des usagers.

Bertrand Jordan est l'un des initiateurs du projet Génopole Marseille, il porte le projet jusqu'à sa labellisation en 2000. Les quatre équipes se rassemblent pour constituer une plate-forme sous l'intitulé : « **Etudes du Transcriptome dans des modèles mammifères vertébrés, non-vertébrés et bactériologiques** » Cette initiative a un double intérêt pour Bernard Jordan : elle donne à son unité les moyens de développer ses compétences scientifiques et technologiques, et permet à la génopole de présenter un dossier de labellisation d'autant plus convaincant que la réalisation du projet est déjà très avancée. Cette stratégie intéresse les responsables des autres unités qui pensaient y gagner de nouvelles ressources. Le choix de l'ensemble des acteurs était de se réunir pour accéder à de nouvelles ressources sans partager les anciens moyens, ni oblitérer les anciennes orientations scientifiques et technologiques. D'où un projet de plate-forme multisites où chacun garde son implantation.

L'inscription en tant qu'« opération » de la génopole incite chaque unité à « détacher » les moyens humains et techniques « transcriptome » des équipes scientifiques qui les ont constitués et de les coordonner. A l'intérieur de l'ensemble et conformément à leurs engagements antérieurs, il est défini, pour chaque entité, une fonction technique particulière. Le dispositif d'ensemble, en tant que plate-forme « multisites », résulte d'un échange entre les parties prenantes de la génopole et le ministère de la Recherche

Le projet est accepté par les responsables du Réseau des génopoles. L'ensemble des dispositifs techniques au sein des unités sont déjà reconnus comme plate-formes d'IFR, et deux d'entre eux (TAGC et IBSM) obtiennent le label RIO en 2003.

En 2002, l'équipe de C. Nguyen (ancienne équipe de Jordan qui a pris sa retraite du CNRS) quitte le CIML pour devenir une unité indépendante de l'INSERM (**TAGC « Technologies Avancées pour le Génome et la Clinique » ERM 206**) toujours localisée à Luminy. Une équipe co-dirigée par Pascal Barbry (Directeur de recherche au CNRS à l'Institut de Pharmacologie Moléculaire et Cellulaire- IPMC dans le **laboratoire de Physiologie Génomique des Eucaryotes, LAPG**) pour la partie CNRS et par René Feyereisen (Directeur de recherche à l'INRA, Valbonne), pour la partie **INRA** et qui a monté une plate-forme à partir de 1999, intègre le dispositif marseillais de la génopole qui devient Marseille-Nice Génopole, MNG, en 2003 (Branciard, 2005).

1.3. Les tentatives différenciées d'adaptation au dispositif prescrit et au contexte en évolution (à partir de 2003)

En contrepartie d'une reconnaissance publique et de financements de fonctionnement et d'équipement lui permettant de se structurer, la plate-forme doit identifier d'éventuels usagers intéressés par la production et/ou l'analyse de biopuces, les services qui peuvent leur être offerts, et distinguer ces prestations des travaux scientifiques des équipes de recherche. Ces adaptations bousculent différemment les unités, leurs trajectoires historiques les mettent dans des positions diverses pour suivre les engagements pris et pour se conformer aux avancées technologiques : dans le cas des équipes hospitalières et de celle du CNRS, les usagers des appareillages

transcriptome restent très majoritairement internes à chacune des institutions, l'appartenance à la plate-forme multisites ne modifie que peu leur organisation ; l'équipe niçoise, qui a fait valider son dossier Transcriptome via la génopole de Marseille, se construit en tenant compte des expériences des autres plates-formes biotechnologiques ; l'équipe TAGC engage un processus de distinction entre la production et l'analyse routinière de biopuces et celles de produits nouveaux (voir entrée technologique plus loin) et tente de constituer une équipe d'ingénieurs capables de répondre aux demandes d'éventuels clients.

Un événement bouscule les relations au sein de la plate-forme multisites et le fonctionnement des unités de production. La procédure lancée par le Réseau National des Génopoles (RNG) et la Ligue Nationale contre le Cancer en 2003 pour sélectionner ceux parmi les centres CITA qui pourront devenir site national de production de puces pangénomiques « oligos longs » met en concurrence le TAGC et le LAPG, parmi huit plates-formes. Alors que la plate-forme et la coordination entre les équipes marseillaises se sont construites sur les avancées de l'équipe TAGC dans la technique des micro-arrays nylon associée à la détection radioactive, la technique privilégiée à partir des années 2002 associe lames de verres et détection de sondes fluorescentes. Pascal Barbry a été nommé responsable des plates-formes Transcriptome du Réseau National des Génopoles (RNG) en 2001, et l'équipe de Sophia Antipolis devient site national de production en 2003. Ce basculement contribue à redéfinir la hiérarchie entre les unités, et remet en cause le pilotage par le TAGC et la suprématie marseillaise.

La plate-forme multisites s'insère dans un réseau dense de relations scientifiques entre des unités engagées dans des thématiques de recherche différentes. Elle accompagne les coopérations techniques entre les partenaires. L'affaiblissement de la position du TAGC provoque un retour de chaque équipe dans son institution et remet en cause le détachement de l'équipe de production et d'analyse de l'équipe de recherche.

2. LE SYSTEME « PLATE-FORME MULTISITES »

La plate-forme MNG est d'abord un dispositif institutionnel, créé de façon opportuniste, pour répondre à une politique publique (2.1), mais c'est aussi un dispositif scientifique et technique (2.2) qui est organisé (2.3) et qui est évalué à partir de performances(2.4).

2.1. Le dispositif institutionnel

La plate-forme Marseille Nice Génopole labellisée par le RNG est l'ensemble des cinq plateaux techniques ayant une activité Transcriptome. Même si ses promoteurs ne l'ont pas dénommé « système de plate-forme » lorsqu'ils ont répondu à l'appel d'offre, elle est composée de plusieurs unités autonomes et localisées sur différents sites géographiques dans la métropole marseillaise et à Nice Sophia Antipolis. Son montage institutionnel réunit la plupart des organismes de recherche et des universités de la région dans le domaine (CNRS, INSERM, universités dont facultés de médecine...). Il organise une répartition des fonctions entre des unités spécialisées dans la production (Hôtel Express et Plate-forme niçoise à partir de 2003) et celles qui sont destinées à l'analyse.

Par ailleurs, certaines de ces unités sont des plateaux techniques d'IFR et chacun d'entre eux, à part La Timone, est reconnu comme « plateau technique RIO ».

	Unité de recherche	Institution	Spécialisation pour la PF MNG	Implantation
Hôtel express	TAGC	INSERM IFR 57	Production + analyse	Luminy
Plate-forme niçoise	LAPG (IPMC)- antenne INRA SA	CNRS-INRA	Production + analyse	Sophia antipolis
Plate-forme IBSM	IBSM	CNRS IFR 88	Analyse + production 2003 →	Campus CNRS Marseille
UMAGT	ERT MEIDIA (2003)	IFR Jean Roche	Analyse	CHU Marseille Nord
Plate-forme Timone	Unité 491	INSERM	analyse	CHU Marseille Timone

La variété des situations, de l'activité des différentes unités, les décalages entre leurs différents calendriers de développement contribuent à s'interroger sur la cohérence du dispositif et ce qu'est une plate-forme multisites.

Ainsi, les efforts pour « détacher » les dispositifs techniques et humains transcriptome des unités de recherche et les ouvrir sur des usagers externes ont différemment abouti selon les moyens qui leur ont été attribués ou les contrats qui les ont financés. Dans les années 2000-2002, l'Hôtel Express a été largement doté en crédits d'équipement et de fonctionnement MNG au détriment des autres unités. Il a aussi bénéficié de nombreux contrats, notamment les contrats cancer liés aux activités de l'équipe TAGC. Mais, à partir de 2002-2003, c'est au tour de la plate-forme niçoise de recevoir la part majeure des subventions ministérielles et CNRG. Ces moyens ont permis à ces plateaux de se construire une certaine autonomie par rapport aux équipes de recherche.

Ces différents plateaux ont aussi des capacités variées à produire des innovations technologiques : ainsi, selon les cas et selon leur phase de développement, ils sont, soit des plate-formes innovantes intéressantes pour leur environnement, soit des moyens communs à un ensemble d'équipes limitées à un cadre institutionnel donné (l'IFR, le groupe d'unités etc). Ainsi, la plate-forme du campus du CNRS est, d'abord, un moyen commun de l'ensemble des unités du site, mais son potentiel technique, sa capacité à innover lui a permis, dans un second temps, de créer une demande d'analyse dans sa proximité élargie et d'y répondre. L'Hôtel Express et la plate-forme de Nice, sont, aujourd'hui, des plates-formes ouvertes sur l'extérieur même si la responsable de l'Hôtel Express a une stratégie scientifique qui influence le réseau de collaborations. Par contre, les deux dispositifs de recherche clinique sont des moyens communs, même s'ils peuvent être utilisés de façon innovante par leurs équipes supports. Toutefois, le qualificatif de plate-forme (ouverture, dispositif innovant) paraît transitoire dans la mesure où un moyen commun peut devenir une plate-forme, mais où le mouvement inverse existe, un dispositif technique pouvant être innovant pendant une période et ne plus l'être par la suite.

Si la plate-forme MNG a été présentée comme devant devenir un système de plates-formes coordonné, dans la pratique, les relations entre les différents plateaux et entre leurs différentes unités de recherche supports sont très restreintes.

Sur le plan du fonctionnement, le ministère de l'Economie et des Finances interdit aux génopoles le recrutement de tout nouveau personnel. Cette décision s'inscrit dans l'application de la Loi sur la Recherche et l'Innovation de 1999 et la nécessité de créer des structures juridiques (type S.A. ou S.A.S.) au sein des génopoles ou des collectivités locales, pour pouvoir développer des activités innovantes et, au regard de la loi, recruter le personnel scientifique et technique nécessaire. L'impossibilité de recruter, sauf dans le cadre de nouvelles entités juridiques en relation avec des projets innovants, conduit à la difficulté de maintenir au-delà de 2001 l'exploitation des grands équipements, sans personnel qualifié, et induit des incertitudes dans toutes les génopoles.

Le déficit en postes et en personnels expérimentés et dédiés réduit l'effet bénéfique des équipements mis en place, et le problème du statut des personnels travaillant sur les plates-formes s'est rapidement posé en termes de pérennisation des compétences acquises, de propriété intellectuelle, de signature des publications issues des expérimentations sur les plates-formes, de reconnaissance de carrière.

En 2002, il est devenu nécessaire de mettre rapidement en place dans les génopoles des structures de type SA, SAS, GIE ou SAIC, susceptibles de gérer directement des fonds et des personnels. En mai 2002, l'Université de la Méditerranée, unique porteur institutionnel de MG crée une filiale, ProtisValor, de type SAS (au capital de 710 K€, dont l'actionnaire majoritaire, l'Université, détient 77,46%), donc de droit privé, qui prendra en charge la gestion des contrats de recherche et de transfert de technologie entre les laboratoires et leurs partenaires du secteur privé, ou institutionnels aux niveaux national et international, et contribuera à diffuser les résultats des laboratoires, notamment ceux susceptibles d'aboutir à une prise de brevet ou à une création d'entreprise. ProtisValor peut ainsi procéder à l'embauche sur CDD, et même sur CDI, pour les unités universitaires. Les salariés sur CDD de Marseille Génopole payés sur crédits MG se retrouvent ainsi gérés par cette structure. En 2003, à la suite du recensement RIO, un certain nombre de CDD sont transformés en postes pérennes par les organismes de recherche (2 à l'Hôtel Express, 1 en bioinformatique ; 1 à l'IBSM depuis 2002). D'autres ITA sur CDD (18 mois) seront donc recrutés dans un renouvellement sans fin du personnel et de l'apprentissage à faire ; mais il semble que ces postes à durée déterminée aient servi de « tremplin », notamment aux ingénieurs et techniciens pour intégrer d'autres équipes locales, dans le « marché interne » académique (*Gestionnaire de MNG, Branciard 2005*).

2.2. Le dispositif scientifique et technique : instrumentation, technologies, et positionnement par rapport à l'innovation

2.2.1. Hôtel Express, TAGC

La technologie de « puces à ADN » implantée à l'origine de TAGC est la plus ancienne (*macroarrays, 1963*). Elle a été développée à la fin des années 1980 dans l'équipe de Hans Lehrach (Imperial Cancer Research Fund à Londres) qui utilisait des clones d'ADNc ou leurs produits PCR disposés régulièrement par des robots (*spotters*) sur de grandes membranes de nylon à haute densité (marquage radioactif), hybridées par des sondes radioactives. L'ensemble des données est acquis de manière quantitative et mesure le niveau d'expression de chacun des gènes représentés. Des robots aptes à la confection des *macroarrays* sont disponibles commercialement, des systèmes de détection sont présents dans de nombreux laboratoires, et plusieurs fabricants (Clontech, Genome Systems, Research Genetics...) vendaient dans les années 1990 des

membranes prêtes à l'emploi, portant des centaines ou des milliers de gènes. Ces « puces » pouvaient donc facilement être produites dans les laboratoires. Cette méthode était employée par de nombreuses équipes académiques (TAGC, G. Piétu dans l'équipe Auffray, au Japon...) et certains industriels. Les avantages des supports nylon sont l'hypersensibilité et la large gamme d'applications de la détection radioactive, qui permet la mesure à partir de très petits échantillons (Bertucci, Bernard, Loriod, *Hum. Mol. Genet.*, 1999) mais aussi la forte capacité de ces membranes pour des dépôts de quantités élevées d'ADN cibles qui abaisse ainsi le seuil de détection ; et le fait que, contrairement aux autres supports, ces puces ne sont pas à usage unique.

Une évolution s'est ensuite faite vers la miniaturisation (*microarrays*) avec une détection radioactive par des systèmes de haute résolution. L'équipe TAGC a participé à cette avancée technologique, en spécifiant sa méthode en la miniaturisant pour arriver à produire des *microarrays* mi-longs détectables par un équipement d'amplification PCR à haut débit. L'inconvénient de l'utilisation des ADNc dans les années 1990 est que les clones provenaient, pour les équipes académiques, des collections du consortium IMAGE, fondé par Ch.Auffray avec trois collègues américains, qui comportaient de nombreuses erreurs par rapport à la banque dbEST, et pour bien faire contraignait à re-séquencer les clones. Pour mettre fin à l'artisanat du séquençage manuel, des tentatives ont été faites en 1995 pour localiser une entreprise de séquençage à façon sur Luminy, en contactant Génome Express, qui était à l'époque une petite structure implantée à Grenoble, mais Génome Express n'a pas fondé d'antenne sur Luminy, mais a récupéré cette clientèle locale en sous-traitance à Grenoble. En 1997-98, Amersham souhaitait nouer un partenariat avec TAGC, en raison de son expertise scientifique, pour tester la technique ADNc sur lames de verre, en échange du don de l'équipement. Pour des raisons de rachat et de fusion des groupes industriels (rachat de Molecular Dynamics, fusion avec Pharmacia, puis General Electric et Motorola), les interlocuteurs industriels ont constamment changé et le partenariat n'a pu être conclu. La tentative d'implantation de la technologie sur lames de verre, qui aurait alors été novatrice pour l'équipe, a donc été un échec ; *a posteriori*, B.Jordan a pensé qu'il aurait été préférable de déboursier le coût de cet équipement (2 à 3 MF) pour faire cette avancée technologique. Pour innover en instrumentation, des approches ont également été menées auprès de l'IIRIAM (Institut International de Robotique et d'Intelligence Artificielle de Marseille) à Château Gombert, sans conclusion (*entretiens B.Jordan, A.Branciard*).

La création de la plate-forme Transcriptome Hôtel Express dans le cadre de la génopole, qui permet l'acquisition d'équipements lourds ou semi-lourds pour passer à la production et à l'analyse à grande échelle, est donc une opportunité pour l'équipe TAGC, qui a été pionnière à la fin des années 1980 dans les profils d'expression des gènes, de normaliser et systématiser l'étude conjointe, à l'aide de la bioinformatique, des séquences et du tissu dans lesquels s'expriment les gènes correspondants, et la comparaison de ces profils d'expression entre tissu normal et pathologique, pour mettre en évidence des « cibles », protéines jouant un rôle clef dans divers processus physiologiques ou pathologiques. Il s'agit donc de mettre en place un nouveau modèle de production de connaissances ouvert, en s'appuyant sur les compétences déjà accumulées sur le site (mise en commun de la rente d'apprentissage de la recherche), mais avec un déplacement sur les méthodes technologiques et les appareils, et un élargissement à du matériel biologique pangénomique sur de nouveaux organismes modèles ; donc un apprentissage à faire pour faire évoluer la technologie et s'approprier de nouvelles méthodes.

Les investissements de la génopole en équipements pour la plate-forme sont conçus de façon complémentaire entre les sites (sauf le site de La Timone qui utilise des puces Agilent) détaillés chronologiquement ci-dessous.

Instrumentations¹⁹

Hôtel Express

Robots pour Amplification des collections : Robot amplification PCR et purification BioRobot 8000 (Qiagen) 2001, Robot Pipeteur Genesis (Tecan) 2001, 12 Thermocycleurs à 4 blocs de plaque à 96 puits (MJ Research) 2002, 4 Thermocycleurs Gene Amp 9700 (Applied Biosystems) acquis avant MNG.

Robots de dépôts de sondes nucléotidiques

Dépôts sur membranes de nylon :

1 BioGrid (BioRobotics) 1999, 2 *Micro-Grid II Pro* (BioRobotics) 2000 et 2001, 1 *GMS 427* (MWG Biotech-Affymetrix) 2000.

Dépôts sur membranes de nylon & sur lames de verre : Robot à dépôts de type piézoélectrique (Spot Array Entreprise, Packard BioScience Perkin Elmer) 2001, qui n'a jamais fonctionné, ce qui a donc été un élément de retard de la production de *microarrays* verre pangénomiques *Drosophila* et *C.Elegans*.

Lecteurs de puces à ADN

3 Radio-Imageurs pour les analyses par mesure de la radioactivité : 2 BAS 5000 (Fuji). Résolutions 50-25 mm 2000 et 2001, 1 Micro Imager M40 (Biospace Mesures) Résolution 1mm 2001.

1 FLA 8000 (Fuji Japon) Résolutions 20-10-5 mm. (en 2002), à double fonctionnalité, donc également pour la fluorescence ; en « bêta test » via un accord avec l'entreprise Fuji, ce lecteur est repris fin 2002, et devait donc être remplacé par un lecteur type Scan array à fluorescence pour la mise en place et la lecture sur lames de verre.

Stations d'analyse des images

dont une station Silicon Graphics de traitement de l'image.

Les sites d'analyse utilisent des *microarrays* sur lames de verre et la technologie de détection par fluorescence. Cette technologie est la plus récente, elle a été mise au point dans le secteur académique par Pat Brown, à Stanford, et est utilisée à la fin des années 90' par des industriels (Synteni, racheté par Biotech Incyte, Molecular Dynamics...). Elle a l'avantage de la compacité, les jeux sur lames de verre pouvant comporter de 50 à 100 000 cibles.

Site d'analyse CNRS (resp. F.Denizot)

Appareils de détection (pour les 2 technologies) : 1 détecteur de radioactivité de type phosphoimager (Storm 820 de Molecular Dynamics), 1 scanner de fluorescence ScanArray 5000 de GSI Lumonics (Packard Instrument) Financement Conseil régional et Marseille Génopole.

Quantification et analyse (BDD, logiciels d'analyse)

Vérification du taux d'expression des gènes : un appareil de détection pour PCR quantitative (LightCycler de Roche).

Site d'analyse Faculté de Médecine Nord (resp. J.Gabert)

Analyse de l'expression génique en temps réel : 1 Taqman ABI 7700 (Applied Biosystem) Financement Région – IFR 2001

Appareils pour hybridation et lecture des biopuces : 1 Bioanalyseur Agilent Financement Conseil Général -IFR 2003, 1 Scan Array 4000 (auto-loader) 2001, Financement Conseil Général-Génopole (ne fonctionne pas faute de personnel dédié, est devenu obsolète trois ans plus tard).

¹⁹ Sources : A.Branciard, documents internes de MNG. Présentation de MNG du 27/06/02 à la Direction du RNG, Réponse de la plateforme Transcriptome MNG au Recensement RNG/RIO de 2003.

Site d'analyse Faculté de Médecine La Timone

Utilisation de puces commerciales (Agilent), 1 lecteur Scan Array (Packard) Financement Conseil Régional - Génopole, 1 BioAnalyseur (Agilent).

2.2.2. La plateforme microarrays/transcriptome de Nice/Sophia-Antipolis

Concernant les prestations offertes par la plate-forme en interne aux laboratoires des deux organismes (CNRS et INRA), et en accès externe aux chercheurs publics de toute la région, les puces mises en œuvre sont de type lames de verre, et sont analysées par hybridation différentielle de deux échantillons marqués avec des sondes fluorescentes distinctes. Alternativement, l'un des deux échantillons peut être remplacé par une solution d'ARN de référence, qui sert de contrôle unique au travers d'une grande série de quantifications.

La plate-forme utilise deux types de sondes distinctes pour son activité propre : des sondes PCR pan-mammifères et des sondes PCR classiques. Dans les deux cas, la production d'amplicons PCR, leur purification et le contrôle qualité (taille et quantification) sont annotés dans la base MedLab (Mise En œuvre et Développement de Logiciels pour l'Analyse des Biopuces).

Les spécificités de la plate-forme tiennent (i) au développement d'un projet informatique de grande envergure avec la création de deux bases de données, l'une (MedLab) pour un système de gestion informatique des expériences permettant un suivi des opérations effectuées sur les différents échantillons biologiques, l'autre (MEDIANTE) permettant à l'origine de gérer les séquences déposées sur la puce, et de recueillir auprès des utilisateurs de la plateforme un *feedback* sur les sondes les mieux adaptées à leurs projets ; (ii) au projet biologique de production de biopuces humaines contenant des sondes conservées entre l'homme et la plupart des mammifères, pour permettre l'utilisation d'une biopuce unique dans des études inter-espèces²⁰.

La plate-forme fonctionne sous forme de projets collaboratifs, et elle est associée aux demandes de crédits formulées par les collaborateurs. Au moment de son intégration, un objectif pour 2003 est de créer un site web pour l'accueil des utilisateurs, permettant une gestion facilitée des demandes de lames, demandes de matériel...

Pour conclure, au-delà des équipements qui ont été acquis, les différentes équipes de recherche de la plate-forme MNG ont des thèmes scientifiques qui apparaissent très éloignés : Celles qui sont le support des deux sites de production (le TAGC et le LAPG) ont comme mission de construire des outils et des méthodes génomiques pour les biologistes, les équipes d'analyse²¹ ont des objets scientifiques qui les ont amenés à développer des techniques qu'elles mettent, secondairement, à la disposition de leurs collègues. Elles vont du plus fondamental (IBSM) à de l'instrumental (TAGC, LAPG) et du biomédical (les unités hospitalières et TAGC)

Les différents dispositifs techniques installés sur chaque site sont indépendants l'un de l'autre ; certains ont été intégrés dans un dispositif avant la constitution de la plate-forme MNG, les sites CNRS et Nord sont équipés de façon complémentaire par rapport à l'Hôtel Express. La Timone a toujours fait cavalier seul avec Agilent. Il existe une spécialisation des équipes entre production et analyse, mais non une division des tâches, puisque les équipements pour les technologies différentes utilisées ne sont pas compatibles *a priori*.

²⁰ Source : MedLab sur le site de l'IPMC.

²¹ Même si Meidia a aussi une vocation technologique puisqu'elle a été reconnue ERT

	Thématique scientifique	Technologies utilisées	Instruments	Spécialisation dans le process
Hôtel Express	Développement et application des outils de la génomique à l'immunologie et au cancer	Microarrays Nylon associée à la détection Radio Active ; initiation à la fluorescence sur lames de verres	22	Production et analyse de puces : modèles : homme, souris, rat, truite « arc-en-ciel », drosophile, <i>C. Elegans</i> , <i>Arabidopsis thaliana</i> . cibles cDNA, bactéries ou oligonucléotides longs Production et analyse de bio-puce dédiées, le plus souvent dans le cadre de partenariat de recherche
Plate-forme niçoise	Développement d'outils de biologie quantitative utilisant les données acquises lors des séquençages de génomes.	Fluorescence sur lames de verres	23	Production et analyse d'oligonucléotides longs, puces pangénomiques, et puces inter-espèces Base de données relationnelles MedLab ; Production dédiée lorsque dans le cadre de partenariat de recherche
Plate-forme IBSM	Bactéries	Fluorescence sur lames de verres	24	analyse
UMAGT	Santé : interactions cellulaires (neurosciences, cancer)	Fluorescence sur lames de verres	25	analyse PCR quantitative en temps réel

²² Les congélateurs pour conserver le matériel biologique, en particulier les banques de clones. Les robots : pour Amplification de collections c'est-à-dire les pipetteurs et les amplificateurs PCR, de dépôts selon le nombre d'aiguilles et le nombre d'arrays.

Les lecteurs de puces ADN à partir de la radio-activité ou de la fluorescence. Différents appareils spécifiques : Bioanalyseur, appareil d'analyse de la luminosité et de la fluorescence et de radioactivité etc.

²³ Deux robots spotters (Virtek/ Biorad) de fabrication de puces ADN, un robot Biomek 2000 (équipé de logiciels « maison » de gestion) pour la purification des ADN, deux robots de transfert GenMap (Applied BioSystems), trois scanners (lecteurs de fluorescence sur lames de verre) dont un Scan Array Express (Perkin Elmer) et deux scanners GenePix Axon (IPMC, INRA, IFR 50), 1 Bioanalyzer (Agilent) pour contrôle de qualité des ARN, deux serveurs LINUX biprocesseurs pour le stockage des données (→ un serveur de calcul unique).

²⁴ Ce plateau IBSM possède les appareils nécessaires à la détection de matériel radioactif (Storm 820 de Molecular Dynamics) et de matériel fluorescent (ScanArray 5000 de GSI lumonics Inc.) ainsi que les logiciels de traitement des données (VisionArray de Imaging research Inc., QuantArray de GSI lumonics Inc. et Genepix de Axon Instruments Inc.). Elle dispose d'un parc informatique comprenant un serveur sous Unix et quatre PC sous Windows NT et permet la gestion des projets et le développement d'outils (logiciels) d'analyse d'un appareil de détection pour PCR quantitatives (LightCycler de Roche) afin de valider si nécessaire les résultats.. Le développement d'une base de données assurant le stockage des informations recueillies et leur mise en relation avec d'autres bases est actuellement en cours.

²⁵ Un lecteur de lames de verre « scan array » ; une PCR quantitative type « Taq Man » ; un appareil ABI 7700 1^{er} appareil qui est sorti (Apply Bio system), un bioanalyseur « Agilent » ; une station d'hybridation automatisée, différents lasers et un autologing. Par ailleurs, elle dispose du logiciel ELOGE fournit en partenariat par la société de biotechnologie IPSOGEN.

Au moment de leur installation et de leur labellisation, chaque plate-forme de production était à la pointe de l'innovation, l'Hôtel Express en 1999, Nice/Sophia en 2003 etc. ensuite à partir des choix technologiques faits à cette période et de leurs possibilités financières, elles tentent de se moderniser pour être compétitives. Les plateaux d'analyse ont toujours été des suiveurs en terme de technologies, mais ils peuvent avoir une utilisation de leurs appareillages originale et novatrice sur un segment d'activités précis (Meidia).

2.3. L'organisation du système de plates-formes

2.3.1. Les contraintes liées à la labellisation

L'intégration dans le programme Génopoles, la reconnaissance par la coordination RIO, les financements obtenus ont comme contreparties que la plate-forme soit ouverte sur l'extérieur, offre des services de qualité et à la pointe de la technologie. Les institutions publiques contribuent à l'installation du dispositif technique et humain par ses investissements matériels, par des crédits de fonctionnement et de personnel, par quelques postes statutaires (RIO). Le pari est que la plate-forme une fois constituée pourra autofinancer partiellement son fonctionnement courant grâce aux produits de son activité. Elle doit pour cela formaliser l'offre de service, les conditions d'accès et les tarifs. Les plates-formes génopoles offrant des prestations de service autofinancent partiellement leur fonctionnement.

Les promoteurs du transcriptome marseillais ont obtenu la labellisation, et mis en place un comité de pilotage composé d'un coordonnateur, des responsables des différents sites d'analyse, des personnes impliquées dans le fonctionnement du transcriptome, des personnes impliquées dans l'achat des matériels, et de différentes personnalités scientifiques ayant une proximité scientifique avec le transcriptome. Son action est limitée à Marseille, mais une coordination Nice-Marseille de l'Opération Transcriptome est établie dès 2002. Il est chargé « *d'évaluer le contenu scientifique des projets et d'organiser l'accès aux équipements et à l'aide technique. Son rôle consiste essentiellement à réguler l'accès des utilisateurs à l'Hôtel Express (l'accès aux sites d'analyse se traitant directement avec leur responsables) en fonction de l'occupation de la plate-forme* » (site de TAGC). Dans la pratique, cette complémentarité est faible, chaque plateau tente de s'ajuster aux demandes indépendamment des autres, et le comité de pilotage est un lieu d'échange et de coordination *a posteriori*. Il apparaît aussi que l'Hôtel Express mène une stratégie plus indépendante, le Comité de pilotage a été tenu à l'écart des projets ERM206 qui représentent plus de 50% de l'activité globale de l'HE.

2.3.2. Activité, organisation et mode de gouvernance de chacune des plates-formes

Le TAGC a organisé géographiquement le détachement du plateau technique, l'Hôtel Express, des équipes de recherche, l'un étant localisé au sous-sol, les autres au rez-de-chaussée du bâtiment INSERM de Luminy. L'activité consiste dans la production de puces ADNc et oligos porteuses de génomes partiels. Deux types de produits et par la même de relations sont proposés aux usagers :

La production de micro-arrays standards appartenant au portefeuille que l'unité à constituer préalablement ;

La conception ou l'adaptation d'une nouvelle puce en lien avec l'objet de recherche de l'utilisateur (spécifique).

La première offre pourrait s'apparenter à une logique de service (Mangematin, Peerbaye, 2005), à un « *dispositif d'analyse partagée* » (Hatchuel et al., 2004), tandis que le second serait à rapprocher d'une logique scientifique et du « *dispositif d'expérimentation partagée* », étant

entendu que le second est un préalable à l'existence du premier. Dans le premier cas, l'utilisateur serait un client, dans le second le plus souvent un partenaire.

La direction de l'ensemble plate-forme/recherche reste dirigée par le directeur-e de l'unité, mais la responsabilité du fonctionnement courant de l'Hôtel Express a été déléguée à l'ingénieur-e déjà affectée à la production et à l'analyse des bio-puces. Comme la plate-forme reste le plus souvent sous-utilisée par les chercheurs hors TAGC, qui rencontrent des difficultés d'accès et une inadéquation de la technologie à leurs besoins, les demandes de production ne remontent pas au comité de pilotage mais sont gérées et acceptées par la responsable de l'Hôtel Express. Lorsqu'il s'agit d'une production routinière, elle est réalisée au sein de la plate-forme ; lorsqu'elle est spécifique, les ingénieurs de celle-ci collaborent avec les chercheurs usagers et peuvent faire appel à des chercheurs du TAGC.

Pour le premier cas, où la relation est de clientèle, il a été établi, difficilement et tardivement, des tarifs permettant de couvrir les frais de fonctionnement du laboratoire qui devraient rester cohérents par rapport aux prix pratiqués par les industriels.

Dans le second cas, il est établi un prix *ad hoc* mais le plus souvent et en particulier lorsque l'interprétation des résultats nécessite une connaissance de l'effet des technologies utilisées sur les résultats scientifiques, il y a constitution d'un partenariat scientifique entre l'équipe usager et l'équipe du TAGC, cette dernière (chercheurs et ingénieurs) échangeant ses savoirs et ses savoir-faire contre la participation à une publication. Pour pouvoir collaborer (2^{ème} cas), l'équipe extérieure doit se former *a minima* : cette formation se réalise soit sur le tas auprès des ingénieurs de l'Hôtel Express, soit lors d'une « école » transcriptome organisée par le CNRS et l'INSERM à partir des compétences réunies au TAGC. C'est le cas le plus courant à l'HE.

En fait, la distinction entre production standard et conception nouvelle n'est pas si aisée que cela à l'usage : l'analyse de la demande de l'utilisateur peut suggérer que le besoin est d'une puce standard adaptée mais que dans le déroulement du processus, de petites spécifications puissent nécessiter une conception renouvelée. La division du travail entre plate-forme et unités de recherche, entre ingénieur et chercheur telle qu'elle était prévue est remise en cause.

Le dispositif technique de l'**IBSM** a été constitué à l'origine par une équipe de l'institut pour ses propres besoins. Il est devenu grâce à l'affectation d'un poste d'ingénieur et au même titre que d'autres plateaux, un service commun. L'ingénieur assure prioritairement la maintenance de l'équipement, la formation et l'aide ponctuelle aux utilisateurs ; il peut répondre à des demandes de prestations de services mais ne participe que très rarement à des projets de recherche, ce qui est logique dans le cadre de prestations ouvertes à l'extérieur. Les usagers sont quasiment exclusivement internes à l'institut et participent aux frais de fonctionnement de la plate-forme par un système de tarification interne.

Les deux plateaux des **équipes biomédicales** continuent d'être intégrés à celles-ci. Ils sont d'abord utilisés par ces équipes et ensuite comme moyens communs de l'IFR. Ces équipes possèdent, en effet, des savoirs et des savoir-faire, des expertises dans des domaines d'activité très pointus (par exemple la standardisation et le contrôle qualité dans la PCR quantitative en temps réel dans un domaine de recherche clinique pour l'UMAGT) qui nécessitent des équipements transcriptome. Dans la mesure où l'utilisation de ces plateaux n'est que partiel et où les IFR qui les financent souhaitent élargir le nombre des bénéficiaires, les chercheurs et les ingénieurs des équipes de recherche aident directement les demandeurs.

La nomination du directeur de l'unité LAPG comme responsable du transcriptome au sein du RNG en 2001, la reconnaissance du **plateau niçois** comme site national de production de puces

pangénomiques « oligos longs » en 2003, marquent l'activité de l'unité ainsi que son organisation et la distingue des autres plateaux.

Le premier objectif du projet « Ressource nationale transcriptome » est de réduire les coûts d'achat en partageant le prix d'achat d'une collection avec un partenaire européen (économies d'échelle). Le second est de mettre en place une procédure ouverte à tous les sites académiques pour sélectionner et valider des collections d'oligonucléotides, permettant aux utilisateurs potentiels de participer à l'amélioration des sets. Le troisième est de standardiser des méthodes expérimentales. Une telle action peut, en effet, contribuer à jeter les bases d'un standard européen en matière de transcriptome²⁶. Dans ce cadre, la plate-forme niçoise a mis en place les méthodes pour produire et analyser des puces oligos longs en vue d'une clientèle académique, à de prix très attractifs par rapport au marché et tout en profitant de technologies innovantes. Une attention particulière a été donnée à ce que les outils techniques et les méthodologies utilisées soient à la pointe des innovations, à la motricité et à l'adaptabilité du système de production pour favoriser la conception de nouveaux produits mais dans le même temps l'intégration dans un réseau de producteurs, la nécessité de répondre à des normes de qualité conduit à standardiser la production.

Dans le but de construire une organisation « professionnelle », l'équipe de recherche et de la plate-forme sont, comme à Marseille, distinctes : les chercheurs sont affectés à la première, le personnel technique à la seconde. La même division du travail entre la production standard sous la responsabilité de l'ingénieur, et la conception de nouveaux produits liés à un projet de recherche piloté par un chercheur est observée comme à Marseille, ce qui traduit la même difficulté à distinguer nettement une activité de l'autre. Toutefois et paradoxalement, d'une part, l'intégration de la production dans un système informatisé a tendance à diminuer la segmentation des tâches telle qu'apparue à Marseille. D'autre part, la gestion directe par RNG de la production des biopuces standards « oligos longs » augmente la séparation entre la fonction recherche et la fonction production. Par ailleurs, la fonction commerciale (tarification, vente des biopuces) étant réalisée au niveau central, le financement du fonctionnement de la plate-forme semble assuré et peut-être aussi le renouvellement du matériel.

L'équilibre production/recherche scientifique, clientèle/parteneriat scientifique, autofinancement/publications est assurée par le directeur du LAPG (unité de recherche et plate-forme) qui est à la fois responsable des plates-formes Transcriptome au niveau national et directeur de l'institut de Pharmacologie Moléculaire et Cellulaire (IPMC, CNRS-UNSA),

2.3.3. La gestion des ressources humaines.

La responsable scientifique de l'Hôtel Express est Catherine Nguyen (DR2 INSERM, directeur de l'ERM 206, qui a été détachée du CIML en 2002) qui en assure alors la supervision, au début avec le bioinformaticien Rémi Houlgatte (CR1 INSERM ERM206). La coordination entre les différents sites est faite par Michel Piovant (DR2 CNRS IBDM), responsable de l'Opération Transcriptome MNG, rejoint ensuite dans cette fonction par Pascal Barbry. La responsabilité technique incombe à un ingénieur de recherche, tout d'abord en CDD, puis sur poste INSERM à partir de 2003. L'ensemble du personnel de l'ERM206 participe plus ou moins directement au fonctionnement de la plateforme, essentiellement sur les bases de données, l'infrastructure informatique et la conception des puces. Outre la direction de la plate-forme et 3 ingénieurs en CDD recrutés en 2001 et 2002 par la génopole (dont un IR informaticien développant des logiciels en rapport avec l'analyse des *microarrays*), travaillent aussi sur la plate-forme, selon le recensement RIO 2003, des personnels statutaires : 1 Prof. (ESIL), 1 MC (Univ), 2 ITA Inserm (TS et IR), 3 Post docs dont 1 ANRS, 5 thésards (2 immuno, 1 BBSG, 2 bioinfo), 3 détachés de

²⁶ Source : Projet Oligos longs, CNRG.

l'IPC (2 médecins post docs, 1 T). Les 3 ingénieurs en CDD assurent la production, encadrent les utilisateurs en les initiant aux protocoles expérimentaux et s'assurent du fonctionnement des robots.

Les sites d'analyse n'ont pas de personnel ITA dédié, sauf sur le campus CNRS où l'ingénieur (en CDD jusqu'à obtention d'un poste IE CNRS IBSM fin 2002) est responsable du fonctionnement des appareils et apporte une aide technique aux utilisateurs. Le plateau fonctionnait au départ en libre service grâce à un investissement fort du responsable scientifique ; depuis, sa gestion s'est organisée et le détachement de la plateforme de l'équipe de F. Denizot apparaît réalisé. Le recrutement de l'ingénieur d'études permet, en outre, d'assurer la maintenance de l'équipement et d'aider des équipes peu expérimentées dans leur utilisation de la technologie transcriptome. Il permet aussi une ouverture sur l'extérieur, en particulier des collaborations avec l'industrie pharmaceutique (Aventis).

A Nice-Sophia, P. Barbry DR CNRS (50%) R. Feyereisen DR INRA (50%) et 8 ingénieurs et techniciens dédiés (2 IR INRA, 1 IR CNRS, 1 TR INRA, 2 CDD CNRS, 2 stagiaires informatique) font tourner la plate-forme, 3 en production, 4 en informatique, 1 pour suivre les projets biologiques. Ce personnel est clairement distingué de celui de l'IPMC.

Sur aucun des plateaux, il n'existe une stricte division des tâches entre les ingénieurs/techniciens et les chercheurs. Mais, d'une part, à l'intérieur des unités déjà, l'attribution du statut de chercheurs à ceux qui sont à l'origine d'un processus de recherche n'est pas évidente, puisque certains ingénieurs publient plus (et en première position) que certains chercheurs (TAGC). D'autre part, selon le type de travaux entrepris et la spécialité des chercheurs et des ingénieurs (bio-informatique, biologistes etc.), la répartition du travail est différente entre individus est différente (Lanciano-Morandat, 2006).

Sur les plateaux de production, les directions ont, par contre, privilégié le recrutement d'ingénieurs ayant des expériences dans la recherche. Cette orientation a été difficile à soutenir en raison des pressions exercées par les étudiants engagés dans la recherche au sein des laboratoires. Les premiers recrutements effectués spécifiquement pour les plates-formes ont été effectués sur des contrats à durée déterminée, soit sur les crédits de fonctionnement MNG, soit sur des contrats. La hauteur des ressources financières disponibles est à l'origine de la fluctuation de l'activité mais aussi du nombre de personnes travaillant sur les plates-formes. Ainsi, le TAGC entre 1999 et 2001 a pu employer de nombreux ingénieurs et techniciens sur contrats LNCC, qu'il n'a pas pu garder par la suite. Dans le dispositif national Génopoles, ce sont les plates-formes qui sont financées par le FNS, puis par le CNRG, avec un flou en 2003. Dans MNG, les plates-formes non financées au départ par le FNS ont eu les financements des collectivités territoriales (choix de la Direction MG). Ce dispositif Génopoles continue à être financé, via le CNRG. Pour 2006, MNG a reçu un financement de 500K€, non affectés donc utilisables librement selon les choix de la génopole, y compris pour personnel CDD, plus 500K€ des collectivités territoriales. Les plates-formes MNG doivent tendre à autofinancer leur fonctionnement depuis 2004, mais des financements sont versés sur les demandes des Opérations sélectionnées par la Direction (Branciard, 2005). En l'absence de contrat avec des partenaires extérieurs, la stabilisation d'un salarié ne peut se faire que par l'attribution d'un poste statutaire par une institution de recherche ou une allocation non pérenne de la direction de la génopole.

Chaque plateau doit donc se procurer des ressources pour poursuivre son activité. Dans le cas de la plate-forme MNG, les directions des unités se sont retournées vers les organismes dont elles

dépendent, CNRS, INSERM, direction d'IFR etc. (éventuellement par le biais de RIO) pour stabiliser une partie de ce personnel. Par contre, du fait de la diversité des organismes engagés et donc des institutions « employant » ces permanents, on peut s'interroger sur leur avenir si le plateau technique n'a plus de reconnaissance en soi : vont-ils être réaffectés dans une autre unité ou laissés à la disposition de l'unité de recherche, créateur du dispositif ? Dans le cas provençal, les ingénieurs et les techniciens qui n'ont pas été recrutés définitivement ont assez aisément retrouvé un emploi dans l'environnement de la plate-forme. Il n'en est pas de même pour les post-docs qui ont contribué à la mise au point du dispositif technique : d'une part, leurs compétences instrumentales sont encore peu valorisées dans les organismes de recherche et d'autre part, leur engagement fort dans l'aventure « transcriptome » les a tenus éloignés de l'enseignement et de l'université.

2.4. Les performances multiples de la plate-forme MNG.

Les performances fluctuent dans le temps, comme l'activité, et selon l'outil qui les mesure : publications, brevets, avancées technologiques, recettes, transferts technologiques... Elles sont analysées chacune de façon isolée, par des instances différentes, ce qui ne permet pas une évaluation réelle de l'activité de la plate-forme.

Lors du dépôt du projet plate-forme transcriptome, les unités de recherche participantes possédaient une expertise scientifique dans le domaine, attesté par des publications. Au fur et à mesure que leur implication dans la réalisation pratique de l'opération se renforce, le nombre des articles signés en première position diminue au profit des collaborations. Ce processus aboutit plus ou moins nettement pour chaque équipe à un déficit de performance scientifique, ce qui est quelquefois attesté par les institutions d'évaluation des organismes publics et qui peut conduire à une inflexion dans les choix stratégiques de la direction (le TAGC a ainsi placé le nombre de publications comme une priorité, et privilégie donc les collaborations).

Globalement, les équipes impliquées dans la plate-forme MNG ont peu ou pas breveté (2 brevets TAGC, plusieurs brevets UMAGT, demandes de brevets par l'équipe de Sophia...). Il semble qu'elles n'en aient pas à l'époque perçu l'importance et que dans les cas où elles ont été protégées, cela ait été plus à l'initiative de leur institution de tutelle que d'elles-mêmes.

Les performances technologiques ne sont pas mesurées en tant que telles, mais la réussite ou l'échec aux appels d'offre plate-forme peuvent être considérés comme un indicateur de l'expertise dans ce domaine. Avoir été sélectionné en 1999, pour être l'unité de production de l'opération marseillaise Transcriptome est pour le TAGC une reconnaissance de ses compétences dans le domaine, l'intégration de LAPG en 2002 en est une autre. Par contre, les difficultés du TAGC sur certains contrats ou son échec à l'appel d'offre « oligos longs » peuvent être considérés comme un signe de contre-performance. Toutefois, il est difficile de savoir si de tels jugements sont portés sur l'efficacité de l'unité ou sur la technologie utilisée elle-même. Mais s'il n'y a pas d'évolution technologique, il y a un problème d'efficacité de l'unité par rapport aux objectifs pour lesquels la plateforme a été fortement équipée...

Les contraintes imposées à la fois par MNG et par le dispositif RIO étaient que la plate-forme arrive à équilibrer ses dépenses de fonctionnement courant avec les recettes provenant de son ouverture sur l'extérieur. A part le LAPG qui est intégré dans un système national de gestion de la clientèle et des tarifs, cet objectif n'est pas atteint. Même si un certain nombre de ressources issues de prestations variées attestent de la satisfaction de la « clientèle », en particulier les écoles transcriptome organisées par TAGC.

Si les plates-formes n'ont pas été à l'origine directe de performances économiques, elles ont diffusé leurs savoirs et leurs savoir-faire dans leur environnement, permettant à certains créateurs

d'entreprise qui ont su se les approprier de développer leurs sociétés : Ipsogen et Gensodi en particulier. Cette ouverture sur l'extérieur, avec des injonctions contradictoires de la direction des organismes et du Ministère (autofinancement et création de spin-off) a été à l'origine de tensions dans le réseau science-industrie, en mettant en concurrence des entreprises et des unités de recherche.

Toutefois, elles ont contribué dans la communauté à une valorisation des compétences technologiques et à l'idée que les unités de recherche en biologie doivent s'organiser de façon plus industrielle, moins artisanale (passage à l'approche génomique, grande échelle, technologie haut débit) pour espérer être compétitives au niveau international.

3. ANALYSE DES DYNAMIQUES

Comme la plate-forme MNG est multi-sites, les dynamiques des équipes sont indépendantes les unes des autres, peuvent aller de pair à certaines époques, mais peuvent aussi s'annihiler ou être indifférentes.

3.1. Les points d'inflexion des trajectoires

La plate-forme multisites MNG n'a été qu'un projet, par contre chacune des unités qui la compose a une histoire et des points d'inflexions au sein d'une trajectoire individuelle. Toutefois, la reconnaissance de la suprématie de la technologie fluorescence sur lames de verres sur celle du nylon associée à la détection radioactive est un tournant pour l'ensemble de la plate-forme MNG.

L'équipe autour de Bertrand Jordan a été pionnière sur la technologie transcriptome dans la première moitié des années 1990. Elle détenait, dit-elle, des savoirs et des savoir-faire qui lui aurait permis, si elle était dans un environnement industriel et si elle avait disposé de capitaux, de concurrencer par les prix les puces produites par Affymetrix par exemple. La constitution de la plate-forme fin des années 90 et l'intégration dans l'opération MNG aurait dû lui permettre de financer la poursuite de sa recherche, et d'utiliser les compétences accumulées antérieurement pour autofinancer le plateau technique grâce à une clientèle académique d'utilisateurs/partenaires. Pendant cette période, les connaissances technologiques produites ont été diffusées et un certain nombre d'équipes locales se sont équipées, ce qui a permis de constituer la plate-forme MNG. Les objectifs de ces équipes n'étaient que d'ajouter une technologie nouvelle à celles dont elles disposaient déjà et de continuer de d'avancer dans leur thématique, alors que l'objet des recherches du TAGC était centré sur l'outil transcriptome. Beaucoup d'équipes ont fabriqué des puces à façon *pour leurs besoins* et non pas pour une production industrielle commercialisable. Il faut noter qu'Ipsogen qui produit et utilise des puces avec technologie TAGC est actuellement dans une impasse par rapport à ses marchés potentiels.

L'incapacité du TAGC de mener ensemble les deux objectifs, innovation et qualité de la production, actée par l'échec de la réponse à l'appel d'offre oligos longs en 2003 oblige la direction à revenir à ce qu'était l'équipe antérieurement : une équipe de recherche spécialisée dans les technologies biologiques.

L'équipe niçoise qui était jusqu'en 2002 une équipe de recherche en physiologie génomique intégrée dans un laboratoire de recherche important par sa taille et par sa renommée, mais qui a investi sur les outils technologiques, devient en 2003 un centre national de production de puces

oligos longs. Ce statut et la technologie utilisée, comme les fonctions auxquelles accède son directeur (responsable d'un réseau thématique des plates-formes transcriptome au niveau du RNG et directeur de l'IPMC), font de la plate-forme un pôle de la production de biopuces dominant et incontournable.

Les équipes d'analyse continuent leur cheminement sans inflexions particulières au gré de l'acquisition d'un nouvel appareillage ou de la capacité d'affecter un ingénieur au seul fonctionnement du plateau.

La mise en concurrence entre 2002-2003 des équipes de production de biopuces au niveau national sur le projet oligos longs a été à l'origine de l'inflexion majeure dans la plate-forme. Le LAPG (et sa technologie) a été reconnu comme centre à vocation nationale et le TAGC et ses choix techniques ont été délaissés.

3.2. Les blocages et les atouts du dispositif

Les facteurs clés des principaux blocages semblent être l'incapacité de l'HE à former un réseau de relations de coopération, l'éloignement avec le système de formation, l'incapacité de construire des liens pérennes avec le système industriel, l'absence de management commun ou coordonné, la difficulté à s'adapter ou de produire de nouvelles technologies.

Au niveau global, les équipes n'avaient pas de collaborations scientifiques et pas l'habitude de travailler ensemble. Il s'agit pour les marseillais de s'approprier la technologie fluorescence sur lames de verres, grâce à l'apprentissage réalisé auprès des niçois. Le comité de pilotage qui aurait pu être un organe d'orientation et de coordination et inciter à la coopération ne joue qu'un rôle secondaire car il est écarté des décisions de gestion de l'HE.

Il existe un décalage temporel entre le niveau technologique d'une équipe et sa capacité à industrialiser le processus de production des biopuces. Au moment même où le TAGC aurait dû être un lieu de production de biopuces et de recherche efficace, sa technologie était dépassée. Par ailleurs, alors qu'il est arrivé à satisfaire ses partenaires scientifiques académiques traditionnels, il n'a pas pu atteindre la qualité de production exigée par une clientèle nouvelle existant dans sa proximité. La technologie niçoise est pour l'instant en phase avec le dispositif de l'industrie.

Managée par le niveau national, la production du LAPG est conforme au meilleur standard et compétitive par les prix. Toutefois, vu la stricte séparation entre la production et la recherche, sa capacité à anticiper les évolutions technologiques et à s'y adapter ne tient que sur un individu et à sa présence dans les différents espaces d'action pertinente, national/local, scientifique/technique.

Un nombre conséquent de plateaux n'a pas réussi à rendre compatibles l'exploitation de savoir-faire stabilisés et l'exploration de nouveaux procédés. Alors que le projet initial était d'intéresser une clientèle publique/privée, la plupart des relations des plateaux sont restées cantonnées à l'environnement académique. La possibilité d'affecter ou non un ingénieur sur un plateau d'analyse est déterminante pour l'avenir : garder une certaine autonomie et une ouverture sur plusieurs équipes de recherche ou être réintégré dans l'équipe d'origine.

L'absence de reconnaissance de la recherche technologique et instrumentale a fortement amoindri les possibilités de recrutement des post-docs dans les organismes de recherche, en même temps que l'éloignement du système universitaire rendait difficiles les mobilités entre recherche et enseignement. Cette absence d'avenir pour cette catégorie de personnel limite la fluidité entre plate-forme et recherche.

Les principaux atouts du système MNG sont les compétences scientifiques et technologiques réunies autour de la plate-forme, leur variété qui a permis que le dispositif se redéploie selon les besoins de l'environnement : apprentissage de nouvelles technologies mais aussi adaptations à des objets divers (nouveaux modèles biologiques...). Il a prouvé sa capacité à mobiliser des ressources internes sur un projet, à intéresser la communauté scientifique et technique provençale. L'indépendance de chaque unité par rapport aux autres, si elle a pu apparaître comme un obstacle à la coopération, permet une flexibilité du dispositif et une internalisation aisée des savoirs et des savoir-faire produits par la plate-forme dans les unités de recherche.

3.3. Les évolutions possibles

Les plateaux d'analyse n'ont jamais quitté le statut de services communs d'un ensemble de laboratoires, IFR ou institut. Ils resteront probablement dans cette position. Et comme ils ont participé au système de plates-formes, ils sont ou seront partenaires au sein de nouveaux dispositifs publics (cancer etc.) La plate-forme niçoise restera site national de production d'oligos longs tant que le secteur privé n'aura pas acquis une compétitivité qualitative suffisante ; sa capacité à s'adapter à de nouvelles avancées scientifiques et techniques dépendra essentiellement du nombre de chercheurs et d'ingénieurs qui sera mobilisé sur ce nouveau projet. Quant au dispositif institutionnel « plate-forme transcriptome » monté par MNG, il a permis des apprentissages qui seront réutilisés ailleurs, mais en tant que système de plates-formes, il semble en voie d'extinction.

BIBLIOGRAPHIE

- Branciard A. *Espace d'innovation dans la biologie et recomposition d'espaces productifs : analyse des processus institutionnels et politiques en oeuvre*. 1999. 151 p. Rapport de recherche réalisé dans le cadre du Programme CNRS "Enjeux économiques de l'innovation" 1997-2000.
- Branciard A. Le développement économique lié aux potentiels scientifique et technologique en génomique: action publique nationale et dynamique régionale en PACA. Le cas de Marseille Nice Génomole, LEST, 2005, IV+211p. Rapport de recherche. Subvention de recherche du Conseil Régional PACA.
- Hatchuel, A., Le Masson, P., and Nakhla, M. (2005) "Management models as a science policy: the case of platform management in the French national agronomic research institute." *European Academy of management, Munich*, 4-6 May 2005, 18.
- Jordan B (1993) [*Voyage autour du Génome : le tour du monde en 80 labos*](#).
- Editions INSERM/John Libbey, Paris 1993.
- Lanciano-Morandat C, (2006), Quel mode de gouvernement pour les nouvelles relations Science-Industrie ? L'homme et la société. Article accepté, à paraître 4^{ème} trimestre 2006
- Mangematin V. et Peerbaye A. (2005). Les grands équipements en sciences de la vie : quelle politique publique ? *Revue française d'Administration Publique*.

Chapitre 2 : L'entreprise IPSOGEN

Caroline LANCIANO-MORANDAT, Hiroatsu NOHARA

La société Ipsogen est considérée dans notre projet comme une plate-forme transcriptome « privée », installée à Marseille à côté de la plate-forme « publique » de MNG (Marseille Nice Génopôle). Les liens et la concurrence entre ces deux entités font qu'il est difficile d'exposer l'une sans l'autre ou de ne pas faire constamment référence à l'une lorsque l'on parle de l'autre et réciproquement.

1. ENTREE HISTORIQUE.

Ipsogen est une société de biotechnologies spécialisée dans le développement de marqueurs de diagnostic moléculaire pour le cancer. Elle travaille plus particulièrement sur le concept de la pharmacogénomique des cancers : « *Nous travaillons sur l'identification des marqueurs prédictifs de l'agressivité des tumeurs et de la réponse thérapeutique aux agents anti-cancéreux à partir d'une plate-forme technologique de profils d'expression de gènes à grande échelle* » (Vincent Fert, Eurasanté, novembre 2003), c'est-à-dire qu'elle est investi dans la conception et la production à la fois de tests de diagnostic (marqueurs prédictifs) et dispositifs permettant la mesure de la réponse à un traitement.

L'entreprise a été créée en octobre 1999 (le 23) par trois « fondateurs », à partir des savoirs et des savoir-faire produits par un réseau académique, hospitalier et d'entrepreneuriat local. Trois objectifs ont alors été définis :

développer des méthodes propriétaires de diagnostic moléculaire en oncologie pour la médecine prédictive (recherche pré-clinique),

avoir une activité de partenariat,

fournir des services pour l'industrie pharmaceutique.

Les trois fondateurs sont restés dans la société, l'un en raison de ses compétences managériales est devenu PDG²⁷, les deux autres en raison de leurs parcours scientifiques, responsables pour l'un de la bio-informatique²⁸, pour l'autre de la biologie moléculaire²⁹.

²⁷ Vincent Fert a obtenu son Bac à Nyons et son DEUG à Avignon; il a effectué en 83-84 une maîtrise Biologie et DEA à Marseille (un certificat réalisé au CIML). Il a été Inscrit en bourse CIFRE mais a rapidement été recruté en CDI par la société Immunotech : pendant 2 ans il a travaillé dans différentes équipes de cette société sur des projets industriels en tant que chercheur, il a été parmi les auteurs à ce titre d'une quinzaine de publications.

En 87, il quitte Immunotech pour entrer dans la société PACKARD Instrument qui l'envoie pendant 2 ans à Nantes dans un laboratoire en tant que chef de projet recherche.

En 89, il reprend contact avec Immunotech qui recrute sur un « poste à responsabilité de business développement » à Marseille. Il y reste jusqu'en 95 avec des responsabilités variées en particulier la direction de la recherche au sein d'une business unit.

En 95, rachat d'Immunotech, « *j'y suis resté* »

En 98, nouveau changement de propriétaire (Beckman) : en raison des « tensions au sein du management » et d'incertitudes sur les projets dirigés dorénavant à partir des Etats-Unis, il décide de quitter l'entreprise. Deux types de perspectives s'ouvrent alors à lui, soit partir pour la Californie, soit « *monter ses propres projets* » à une époque où trouver des financements est plutôt aisé (*Entretien avec V Fert*).

Il est actuellement trésorier de Bioméditerranée.

1.1. La création de la société.

L'histoire de cette création peut se raconter différemment selon la place de l'interlocuteur dans l'espace d'innovation local :

Pour certains académiques, il s'agit d'une spin off du TAGC (unité INSERM « Technologies Avancées pour le Génome et la Clinique », support d'un des sites de production du transcriptome MNG, « l'hôtel d'Expression ») : Bertrand Jordan, directeur de recherche au CNRS et biologiste du Centre d'Immunologie de Marseille-Luminy (CIML) et créateur du TAGC, aurait souhaité qu'après avoir été conçu et monté par le TAGC, l'hôtel d'Expression soit géré par une entreprise privée, à visée de développement industriel, BioXpress. Ce projet avait été déposé en 1999 au concours national d'aide à la création d'entreprises innovantes, il était porté par un Chef de Projet d'Immunotech (V.Fert) et un directeur de recherche, responsable d'équipe au CIML ; cette entreprise devait s'appuyer sur l'équipe TAGC, elle aurait eu comme une double mission, académique avec une spécificité en Immunologie et Cancérologie, industrielle pour fournir à l'industrie pharmaceutique les services et les outils analytiques pour accélérer la découverte de médicaments. B. Jordan a travaillé sur un tel projet avec C. Mawas, directeur de recherche à INSERM Unité119 (Cancérologie et thérapeutique expérimentales) et coordinateur de l'IFR57 ICIM (Institut de Cancérologie et d'Immunologie de Marseille) regroupant le CIML, et l'INSERM U119 et l'IPC (Institut Paoli-Calmettes) à Ste Marguerite. Mais aucune structure juridique associant le public et le privé et respectant leurs intérêts réciproques n'aurait alors été possible, et c'est l'entreprise privée IPSOGEN qui est créée, avant le dépôt de candidature de Marseille à l'Appel d'offres Génopole (*entretiens B.Jordan et C.Mawas, Anne Branciard*). Pour Catherine Nguyen, (actuelle directeur-e du TAGC et responsable de l'hôtel d'Expression), l'entreprise est principalement issue des savoirs et des savoir-faire accumulés dans son unité et des collaborations menées en son sein avec les hospitalo-universitaires de l'Institut Paoli Calmette (IPC) : « *Nous avons alors un plateau technique très limité à l'époque et nous nous sommes très rapidement aperçus que le développement du concept sur le cancer pourrait être valorisé. En même temps que Vincent Fert recherchait une entreprise à monter, nous cherchions donc quelqu'un pour monter une start up, parce qu'il commençait à être dans l'air du temps qu'il fallait valoriser la recherche. Il y avait déjà eu des expériences semblables à partir du CIML en particulier Immunotech et Bernard Jordan était de la même génération qui avait connu l'avènement de Delaage... donc il y avait une culture ...* ». Après le montage de la plate-forme transcriptome du TAGC, la responsable de la biologie moléculaire d'Ipsogen (Fabienne Hermitte) a fait un stage d'un an au TAGC pour apprendre le fonctionnement de la Plateforme et pour participer aux premières recherches menées avec l'IPC (Institut Paoli-Calmettes à Marseille) ; tandis que le responsable de la bio-informatique (Stephane Debono) a travaillé avec l'équipe de Daniel Gautheret (bio-informatique TAGC), cette collaboration ayant produit de nouveaux logiciels (en particulier Eloge) exploités en commun (*2^{ème} entretien avec Catherine Nguyen*).

Les hospitalo-universitaires sont le support essentiel et institutionnalisé de la création de l'entreprise : l'équipe d'oncologie moléculaire de Daniel Birnbaum de l'Institut de Cancérologie de Marseille (ICM, UMR 599 de l'Inserm et ICIM-IFR 137), qui collaborait déjà avec le TAGC et en particulier de l'équipe d'oncogénétique dirigé par Rémi Houlgatte a étendu cette relation à la future équipe d'IPSOGEN. A la création de la société, l'Institut Paoli-Calmette (IPC), le centre régional de lutte contre le cancer, qui est (avec le CNRS et l'INSERM) une des tutelles de l'ICM l'héberge sur le campus de Ste Marguerite et contractualise rapidement (2000) et pour 5 ans ses relations avec la société.

²⁸ Stéphane Debono est diplômé de l'ESIM en tant que spécialiste d'informatique industriel a travaillé comme chercheur en bio-informatique à Beckman Coulter, Immunotech pendant deux ans.

²⁹ Dr Fabienne Hermitte a obtenu a PhD et a travaillé dans une équipe mixte CNRS-Rhône-Poulenc team. Elle est diplômée IFSBM in 1997 (IGR, Villejuif), et de INA-PG "Agro" in 1994.

Vincent Fert considère qu'Ipsogen est une start up et non une spin off ; elle reprend le projet technique sur les micro-arrays de Bertrand Jordan en l'appliquant à l'oncologie grâce aux apports de l'ICM et de sa propre vision entrepreneuriale. Il reconnaît que « *son* » projet a profité du « réseau » créé entre ces laboratoires publics et qu'il est dans la filiation de Bertrand Jordan, mais n'admet pas être un essaimage du TAGC puisqu'il n'existerait pas, selon lui, formellement de liens juridiques, contrats, portefeuille de propriété industrielle entre IPSOGEN et le TAGC. Ipsogen pourrait, par contre, être analysée comme un spin off de l'IPC puisqu'il y a « *des accords à long terme contractuels, de partenariat, des choses tangibles qui contribuent significativement au développement de l'entreprise....* ». Vincent Fert met aussi en valeur les 15 ans au sein d'Immunotech qui lui ont permis d'acquérir la connaissance du « marché » : le développement du produit, l'assurance qualité, la propriété industrielle... et de se faire des relations dans le milieu entrepreneurial local dans le domaine des biotechnologies (Delaage, Beret...) qui s'est créé à partir du CIML.

Sans pouvoir explicitement déterminer, d'une part, si Ipsogen est ou non un essaimage en vertu d'une ou de l'autre des définitions données de ce type d'entreprise, d'autre part de quelle unité de recherche elle a le plus profité...il apparaît que cette société a été créée et continue de se développer grâce aux relations qu'elle a su se constituer dans un réseau public local constitué autour du CIML et de l'IPC : échanges explicites de savoirs et de savoir-faire, de données biologiques, propriété industrielle conjointe, transfert de connaissances non formalisées, mobilités d'étudiants ou de jeunes chercheurs, constructions communes de professionnalités...

Tout au long de sa courte histoire, Ipsogen multiplie ses relations avec son réseau académique et hospitalo-universitaire local et élargie sa clientèle au niveau national et international (voir entrée par les objets scientifiques et par les partenariats). Elle déménage en 2004 au parc de Luminy Biotech Entreprises, se rapproche matériellement des autres starts ups de biotech de Marseille (Trophos, Natural Implant, Biotech Germande...), de la faculté des sciences, du CIML et du TAGC mais s'éloigne de IPC et des unités de recherche hospitalo-universitaires. Par ailleurs, l'entreprise a annoncé au printemps 2005, la création d'une filiale aux USA ; localisée à Windsor dans le Connecticut, elle se consacre à la vente des produits d'oncogénodiagnostic aux USA et au Canada et d'organiser les relations d'Ipsogen avec les institutions et les laboratoires de ces pays.

1.2. Les conditions financières de cette création:

Ipsogen a bénéficié dès l'origine d'aides financières publiques diversifiées mais aussi de prises d'intérêt privé, cela dans un cadre essentiellement régional.

En janvier 2000, tout de suite après sa création juridique, Ipsogen a bénéficié de l'appel à proposition Post-génome relayé par l'ANVAR³⁰ à hauteur de 1,5 million d'Euros. Un financement d'amorçage est accordé alors par l'Institut Paoli Calmettes et le fonds régional SAMENAR³¹ en mai. Parallèlement est signé un contrat de partenariat de cinq ans avec l'IPC protégeant les échanges de savoirs et de savoir-faire et la fourniture de sources biologiques. Ces « assurances » permettent la création de 3 emplois, les fondateurs.

Dès la mi-juin, l'entreprise commercialise une série d'outils de diagnostic ciblant la leucémie : « *Sur la leucémie, les bio-marqueurs (pouvant prédire la réponse du malade au traitement) étaient déjà connus, ce qui n'est pas le cas du cancer du sein, où nous les avons découverts et intégrés dans une plate-forme technologique (Vincent Fert, Les Echos, 27 avril 2005), ce qui a permis une première levée de fonds de 7,6 millions d'Euros (Les Echos, 27 avril 2005 alors que Usine*

³⁰ Cet appel à proposition concernait des partenariats entre le secteur académique et les sociétés de biotechnologie existantes ou nouvellement créées.

³¹ Conseil général des Bouches du Rhône, Caisse des dépôts, Caisse d'épargne)

Nouvelle le 28 novembre 2001 précise qu'elle n'est que de 4,8 millions). Ipsogen ouvre alors son capital à la SGAM (Société Général Asset Management), Maignon Technologies, Sofipaca³² et Innoveris (une FCPI du groupe Viveris). Est alors mis en place un comité exécutif, composé de Vincent Fert comme président et co-fondateur, de Stéphane Debono, de Jacques Raynaud, vice-président de l'Association Française pour la recherche sur le Cancer (ARC), microbiologiste formé à l'INRA ayant une longue expérience industrielle (directeurs de Aureus Pharma, HMR, Aventis), de représentants de Maignon Technologies et de INNOVERIS. Le chiffre d'affaires est alors de 350 000 euros et la société compte 23 emplois. Pour Vincent Fert, la commercialisation rapide des premiers kits de diagnostic n'est pas l'unique raison de la réussite de cette levée de fonds. Les méthodes de valorisation des portefeuilles de brevets utilisées par les experts et la capacité de l'entrepreneur de montrer aux futurs actionnaires à partir de son projet, comment il va dégager de la valeur ajoutée auraient aussi été essentielles. En 2004, le chiffre d'affaire de l'entreprise atteint 950 000 euros, ses effectifs une trentaine de personnes et ses dirigeants visent à l'équilibre des comptes en fin d'année 2006.

Malgré ces succès, la R&D coûterait plus cher que prévu à l'entreprise et l'empêcherait d'investir plus et donc de produire plus. Parallèlement, ses charges salariales ont rapidement évoluées puisque lors de la création, Ipsogen paye 3 personnes, les créateurs, qu'elle en rémunère 23 en 2001 et 31 en 2004. Pour continuer son développement et pour financer l'ouverture d'une filiale dans le Connecticut (USA), ils lancent alors une nouvelle levée de fonds, mais celle-ci n'est finalement pas couronnée de succès (« *l'accueil a été tiède* » entretien Vincent Fert) en raison du relatif retard pris sur certains projets et d'une conjoncture économique défavorable. Cet échec a provoqué un manque de trésorerie qui a conduit à la suppression de 5 emplois (départs volontaires et licenciements). Depuis l'entreprise est à la recherche permanente de fonds supplémentaires pour poursuivre son développement: « *le fait que l'on ait plus de résultats, devrait nous permettre d'aboutir rapidement* ». Leur problème est la taille de l'entreprise (« *par rapport à des concurrents comme Agilent qui sont 1000 fois plus gros que nous* ») et son marché de « *niche* » par rapport à l'importance des financements demandés. Une solution pourrait être, d'après Vincent Fert, que les premiers investisseurs augmentent leurs participations.

2. ENTREE TECHNIQUE.

2.1. L'activité d'Ipsogen ;

Les fondateurs d'Ipsogen prévoient que le cancer, seconde cause de mortalité dans les pays développés, serait un domaine où le développement de médicaments, leur commercialisation et leur prescription pourraient bénéficier de la découverte, de la validation et de l'utilisation de biomarqueurs en vue de diagnostics.

Leur idée reposait sur la volonté « de ne pas être un fournisseur de technologie parce qu'il y avait déjà la concurrence avec Affymetrix et de nombreux travaux appliqués déjà fait dans les labos de recherche » (entretien Vincent Fert) donc de ne pas investir dans la conception d'un nouvel outil mais de trouver des applications médicales à partir des travaux déjà menés en collaboration entre le TAGC et l'ICM. Les responsables de l'entreprise partent de l'observation que le traitement du cancer est aujourd'hui séquentiel c'est-à-dire qu'à une tumeur donnée correspond un pronostic et un traitement standard. Lorsque le traitement échoue, il est remplacé par un autre, différent et

³² Société de Capital-Risque, filiale du Crédit Agricole

souvent plus agressif et ainsi de suite, sachant que les chances de survie et de réponse thérapeutique diminuent à chaque réorientation du traitement (les professionnels estiment que 40 % des patients ne sont pas sensibles au traitement générique). L'utilisation de biomarqueurs, solution proposée par Ipsogen, permet de repérer plus tôt l'efficacité ou la toxicité d'un traitement dans les réponses hétérogènes des patients et ainsi de personnaliser les prescriptions pour chaque malade. Certains médicaments en oncologie illustrent déjà ce concept³³, ce qui indique que le concept est valide. Il existe, d'une part des besoins forts car les centres anti-cancéreux n'adaptent pas encore rapidement le traitement en fonction de la réponse individuelle à une thérapie et d'autre part, peu d'entreprises pharmaceutiques ont intégrés cette utilisation des biomarqueurs dans leur processus de recherche.

Une entreprise, comme Ipsogen, qui s'attaque à ce type de marché, doit fédérer un ensemble de technologies et d'informations pour réussir à transposer à l'oncologie ce concept de pharmacogénomique : deux pré-requis sont nécessaires pour cela :

- d'une part, avoir la maîtrise des technologies hauts débits de mesure de profils d'expression des gènes,
- d'autre part, avoir accès à des échantillons hautement qualifiés et aux informations cliniques qui leur correspondent.

Ipsogen s'est créée à partir des acquis du TAGC dans l'industrialisation des puces ADN (technologies haut débit) et de leurs premières applications dans le domaine oncologique (« *Nous avons profité du caractère visionnaire des avancées de Bertrand Jordan* ») et des données et des connaissances professionnelles sur le cancer des équipes de chercheurs cliniciens de l'ICM. Son activité se poursuit actuellement principalement grâce à sa proximité et aux échanges avec l'ICM.

2.2. L'organisation de cette activité :

L'entreprise présente son activité comme se répartissant entre de la fabrication de produits et la fourniture de service, c'est-à-dire entre:

L'Oncodiagnostic qui consiste à produire des kits pour diagnostiquer le cancer et personnaliser son traitement ; l'entreprise compterait à ce jour plus de 200 clients dans plus de 30 pays, principalement des hôpitaux et des centres cliniques en cancérologie. Elle se focalise actuellement sur le domaine de l'Oncohématologie, en collaboration avec le Réseau EAC (Europe Against Cancer). Ipsogen commercialise déjà des kits pour le diagnostic moléculaire de la leucémie (MLL *FusionChip*, *FusionQuant*, *ProfileQuant*) pour lesquels elle a une position de leader sur le marché et une technologie protégée. Elle est à une étape de développement avancé pour le diagnostic du cancer du poumon. Ses outils actuels spécialisés de diagnostic moléculaire (*FusionQuant*, *ProfileQuant*, *FusionChip*, *ProfileChip*) peuvent intégrer rapidement de nouveaux marqueurs issus des recherches en licences ou en partenariat. L'entreprise travaille actuellement ou a en projets pour 2006 des biomarqueurs pour le cancer du sein, le sarcome, les lymphomes, les mélanomes, le cancer du colon, de la prostate....

L'Oncogenomics qui propose aux sociétés pharmaceutiques et biotechnologiques d'associer l'outil de diagnostic moléculaire d'Ipsogen à leur processus de recherche dans le but de réduire le temps de développement des nouveaux médicaments. Ce service serait intégré à la chaîne de création du médicament dans la partie essais cliniques. Les protocoles proposés sont conformes aux GPL (Good Practices of Laboratories) et adaptés à l'analyse génomique des études pré-

³³ Le traitement à l'Herceptine développé par Genentech qui est un anti-corps monoclonal administré à des patients exprimant le récepteur RBB2, avec un test qui est utilisé dans les centres cliniques. La molécule Glivec (Novartis) qui s'adresse à une catégorie de patients atteints de leucémie et porteur de la translocation BCR-Abl.

cliniques et cliniques, mais : « pour l'instant, nous sommes plus, des sous-traitants que des partenaires ». En effet, le service procuré n'est pas encore délimité strictement et il n'existe pas de collaborations avec le client ; Il s'agit « d'identifier des marqueurs, les développer, les valider.... C'est-à-dire que c'est une structure de coûts très différente de ce que nous faisons en production ».

Alors qu'actuellement l'activité d'Ipsogen se répartit à 50/50% entre les deux pôles, dans son budget prévisionnel 2005, Vincent Fert prévoit de passer à 60/40%. Cette inflexion marque le choix effectué par l'entreprise de s'orienter vers le business-modèle « produit-standard » en se spécialisant sur certains types de cancer : elle est justifiée, d'une part parce qu'il est nécessaire pour attirer de nouveaux financeurs d'amortir la chaîne de production des kits et le potentiel des recherches déjà réalisées et d'autre part parce que les deux activités sont très différentes, ce qui rend la gestion de l'ensemble difficile. Comme de nombreuses start up (Lanciano-Morandat, Nohara 2003), Ipsogen prend dans un premier temps, le risque de diversifier son activité entre produits et services pour conquérir une légitimité sur un marché de niche, avec l'intention dans un deuxième temps, lorsqu'elle aura réuni les fonds nécessaires et une meilleure connaissance de la demande, de se centrer sur une production relativement standardisée : « au niveau process, au niveau connaissances, au niveau réglementaire, au niveau commercial... la plupart des industries pharma ou de biotech ont des demandes des agences réglementaires d'intégrer dans les essais cliniques de la recherche de marqueurs mais elles ne savent pas en gros si ce bio-marqueur sera utilisé ou non ou si sur tel projet, un marqueur sera validé, devra être utilisé pour prescrire le médicament... et dans ce cas nous pourrions transférer une partie de cette activité sur des produits, mais ce n'est pas encore le cas. Mais si on fait cela c'est qu'il y a une cohérence. Pour le moment il n'y a pas eu de transfert de connaissance entre une boîte de pharma et nous ; si cela se passait, se poserait le problème de la propriété des connaissances. Là, on discute avec une société de biotech allemande qui réclame la propriété sur les marqueurs.... » La transition entre ces deux périodes devrait alors marquer la stabilisation de la start up en entreprise. Elle est aussi à l'origine d'une distinction entre les activités de la plate-forme du TAGC et celle d'IPSOGEN, la première se centrant sur du générique tandis que la seconde devient l'atelier de conception des prototypes des kits de diagnostic.

Le marché du diagnostic moléculaire pour 2000 était de plus de 3 Milliards et les experts estimaient (*Flash inf biotech septembre 2002*) qu'il devrait avoir doubler en 2005.

2.3. Les outils et les bases de données :

Vincent Fert tient à préciser, par rapport à ses concurrents et à ses partenaires qu'ils soient publics ou privés, ce qui n'est pas de son champ d'activité de ce qu'il l'est, ce qui est un bien commun des professionnels de la spécialité de ce qui est propre à Ipsogen : « Nous ne produisons pas des instruments, nous produisons, soit des réactifs, soit des logiciels. Là on va sortir notre 1^{er} logiciel produit.... Nous utilisons les instruments standards (spotteur, PCR, Imagerie...) mais nous avons nos propres agencements et assemblages... ». L'entreprise semble effectivement beaucoup travailler sur les interfaces informatiques et sur les logiciels. Mais il est difficile d'apprécier, d'une part ce qui est une exploitation directe des avancées du TAGC en matière de plate-forme d'expression génique ou si elle a spécifié pour son propre compte les acquis de cette unité, et d'autre part, ce qu'elle réalise de façon autonome de ce qui est fait en collaboration ou grâce aux relations avec l'équipe de bio-informatique du TAGC. Par ailleurs, elle effectue un effort et des investissements spécifiques pour être en conformité avec les standards industriels de l'Assurance Qualité.

Pour garder **la maîtrise des technologies haut débit de mesure des profils d'expression** – compétence clé pour identifier de nouveaux marqueurs-, Ipsogen a développé une plate-forme qui présente les caractéristiques suivantes (Compte-rendu de la journée du 27 novembre 2003 organisée par Eurasanté) :

- Analyses à haute débit : 120 échantillons par mois, en accord avec « *les bonnes pratiques des laboratoires industriels* » : la validation est faite dans un contexte d'essais cliniques et les données doivent pouvoir être incluses dans un dossier d'enregistrement.
- Développement d'algorithmes spécifiques.
- Participation à la standardisation des structures d'échanges de ces données au sein du consortium MGED (recommandations MIAME et MAGE-ML).

Dans le cadre de cet outil, Ipsogen a développé une base de données (DiscoverySoftware) qui regroupe des mesures d'expression sur certaines tumeurs importantes, y compris des données d'immuno-histochimie à haut débit. Ainsi, la plate-forme permet, à partir de puces développées en interne, d'effectuer du profiling à haut débit d'expression des gènes sélectionnés pour leur intérêt en oncologie.

Des outils de gestion et d'analyse de données spécifiques ont été développés :

- Pour la gestion des données, des interfaces web pour assurer la traçabilité des expériences de profils d'expression et permettre la validation des données et l'intégration des données cliniques, des modules d'exploitation et d'extraction de bases de données génomiques existantes...
- Pour l'analyse des données, des outils permettant la quantification, la qualification, la normalisation des profils d'expression des gènes...

Par ailleurs, pour avoir accès aux échantillons et aux informations cliniques de l'ICM, Ipsogen a du travailler sur :

- Le contrôle de la qualité du stockage des échantillons,
- L'adoption de pratiques ou de critères communs avec les hospitaliers,
- Des problèmes d'ordre éthique (consentement des patients sur les données exploitées, loi Informatique et Libertés...)

Si Vincent Fert fait explicitement référence aux compétences, aux outils, aux données qui relèvent de la collaboration avec l'IPC, il est difficile d'identifier ce qui est de la compétence propre d'Ipsogen et de ce qui est commun avec le TAGC.

2.4. L'organisation du travail :

L'organisation d'Ipsogen est matricielle, entre fonction et spécialité scientifique et technique. Vincent Fert considère que son organigramme suit une logique « *comptable* » avec une unité de R/D, une de production qui assure aussi la partie service, une de marketing/commerce.... mais il semble surtout agir à partir d'un département de biologie et d'un département de bio-informatique. Le croisement entre les deux apparaît fluctuant. Ainsi, la production comprend la fabrication des kits et aussi le service et correspond à l'activité du département bio-informatique.

La R/D est perpendiculaire aux deux départements puisqu'elle est gérée par projets, mais dépend du département de biologie.

Deux types de projets peuvent être distingués :

- Des petits projets sur des gammes de produits bien ciblés qui correspondent à 15% du CA de ces produits³⁴
- Des projets plus coûteux et qui permettent de « replonger » sur le cancer du sein, par exemple et de se tenir au courant des dernières avancées académiques.

La forme « *comptable* » serait nécessaire premièrement pour suivre efficacement les aspects financiers de l'activité de l'entreprise, mais aussi pour donner une image professionnelle et attirer des clients et des financeurs. Le fonctionnement réel d'Ipsogen serait tout autre, parce que c'est « une petite entreprise » et qu'elle a un type de production « *compliqué, avec des tas de composants et une intervention importante de logistique* » qui nécessiterait que recherche et production soient intimement liées. Ce fonctionnement reposerait sur une flexibilité entre les différentes fonctions, sur de multiples interactions entre individus, sur des compétences variées, « *flexibles* » et croisées : par exemple, Fabienne Hermitte, biologiste moléculaire est responsable de la R/D alors que Stéphane Debono est responsable de la production et de la bio-informatique « *mais ils interagissent en production et en R/D là où on a besoin de leur expertiseet en plus ils sont actionnaires de la société* ». Cette relative polyvalence entre les fonctions attribuées aux cadres se retrouve dans toutes les start ups avant qu'elles ne deviennent des entreprises avec un marché, une production et une division du travail stabilisés. Il semble que celle-ci ne soit pas encore généralisée à Ipsogen ce qui s'expliquerait la tension existant entre d'une part, la capacité de cette jeune entreprise à s'approprier les innovations issues de la recherche et, d'autre part, le manque de liquidité financière et une certaine difficulté à « décoller » en tant qu'entreprise.

3. ENTREE PAR LES OBJETS SCIENTIFIQUES.

L'objet de la start up Ipsogen n'est pas de se positionner dans le champ scientifique mais d'avoir la capacité de s'approprier les savoirs et les savoir-faire qui lui sont nécessaires pour être compétitive sur le marché de la pharmacogénomique des cancers. A sa création, les connaissances qu'elle a privilégiés sont celles liées aux techniques d'expression des gènes dans le domaine de l'oncologie, rapidement ce sont celles liées aux maladies ciblées, leucémie, cancer du sein, cancer du colon....

L'entreprise dans ses plaquettes d'information et sur son site Web fait référence à une liste de **publications** qui démarre en 1999. Cette liste est effectivement plus une « référence » qu'une simple collection des articles des personnels de l'entreprise ; en effet, ce n'est qu'à partir de 2004 que certains noms de cadres d'Ipsogen apparaissent.

Les six articles³⁵ cités et parus entre 1999 et 2003 sont principalement issus de la collaboration TAGC/IPC sur l'oncogénomique, ils lient l'expression des gènes et le cancer ; le premier signataire et le dernier sont le plus couramment des chercheurs de l'IPC, les chercheurs et ingénieurs du TAGC étant placé au milieu. A partir de 2004, d'une part, les thèmes sont liés à une maladie précise, leucémie ou cancer du sein par exemple, d'autre part, les cadres d'Ipsogen commence à signer les publications et parallèlement on observe un certain effacement (mais pas

³⁴ Un standard de l'industrie pharma voir le rapport fait à partir des expériences de Mérieux Vaccins auquel Ipsogen fait référence puisqu'ils sont maintenant cotés en bourse et donc que leurs rapports d'activités sont diffusés.

³⁵ Ou la signature d'un salarié d'Ipsogen apparaît.

une disparition) des signatures TAGC. L'IPC garde, depuis la création d'Ipsogen, la maîtrise des publications.

L'inscription dans un réseau scientifique est une ressource directe pour l'entreprise, elle lui est aussi utile en tant que conseil et pour certifier de ses compétences dans son domaine d'activité. Le **conseil scientifique** tient ce double rôle. Il est aussi le garant de la multiplicité des champs d'application sur lesquels l'activité d'Ipsogen peut intervenir. Il est ainsi composé de personnalités scientifiques représentant la communauté des spécialistes de l'expression des gènes par la voie de son président Bertrand Jordan, de la bio-informatique (Jean Michel Claverie IBSM CNRS/Aventis) mais surtout des chercheurs ou d'hospitalo-universitaires dans le domaine du cancer (Sylvie Menard, Istituto Nazionale Tumori, Milan ; Daniel Birbaum, IPC ; Michel Mary, Institut Gustave Roussy. Par ailleurs, Michel Delaage, biochimiste, co-fondateur d'Immunotech et actuel directeur de Trophos est aussi membre de ce comité probablement en raison de son expertise dans le domaine des sociétés de biotechnologie et en tant qu'acteur « intermédiaire » entre le monde de la recherche académique et celui de l'entreprise.

4. ENTREE PAR LES PARTENARIATS.

Les partenaires d'Ipsogen sont de trois types, les unités de recherche qui prolongent les liens à l'origine de la création de la société, le TAGC et l'IPC, les nouvelles collaborations technologiques avec des équipes d'hospitalo-universitaires et des sociétés de biotechnologie, les relations avec les clients, les hôpitaux et les grands industriels de la pharmacie...

4.1. Les partenariats fondateurs:

Les deux partenariats à l'origine de l'entreprise n'ont pas été engagés de la même façon et ils n'ont donc pas évolués pareillement.

4.1.1. Le TAGC

Les relations d'Ipsogen et du TAGC sont liées à l'histoire du CIML et aux orientations scientifiques et les réalisations entrepreneuriales effectuées par les chercheurs de ce centre. Vincent Fert est issu d'Immunotech, il est adoubé par Bertrand Jordan qui lui donne accès aux savoirs et aux savoir-faire développés au sein de l'unité TAGC. Cet accès n'est pas limité et les collaborations entre l'unité académique et la société commerciale ne sont pas formalisées. Il semble qu'il y ait eu entre la start up et l'INSERM, un accord tacite sur l'utilisation des connaissances accumulées par la TAGC en bio-informatique en espérant que cela permettra un « *co-développement* » (le logiciel Elogé, en particulier) de celles-ci (entretien Catherine Nguyen). L'organisme de recherche public aurait, par contre, passé avec Ipsogen des accords de collaboration permettant à un chercheur de la start up d'être hébergé pendant un an à l'hôtel Express et d'être ainsi formé sur le tas aux différentes techniques utilisées sur le transcriptome. La non-institutionnalisation du travail effectué en commun ou sa formalisation par le seul organisme public au niveau régional, sans que l'équipe de recherche n'y soit associée est à l'origine de tensions et d'une mésentente entre les deux responsables du TAGC et d'Ipsogen. Vincent Fert ne connaît pas et ne comprend pas les nouvelles contraintes imposées au transcriptome public dans le cadre de MNG, Catherine Nguyen se désolé que les dirigeants d'Ipsogen ne reconnaissent pas les apports du TAGC dans la réussite de l'entreprise. Il est vrai, que tour à tour, chacun joue l'assimilation entre les savoirs et les savoir-faire produits et la distinction entre les missions, les

fonctions, les contraintes et les pratiques. L'ensemble crée un climat de suspicion mais n'empêche pas les équipes de continuer de collaborer sur des projets précis : « *oui, ils viennent nous voir et nous continuons à travailler ensemble, en particulier sur le développement d'outil, ce sont des relations de chercheurs à chercheurs... et nous partageons sans nous poser trop de questions* » (entretien Catherine Nguyen). Il est vrai que les relations que l'équipe académique comme l'entreprise continuent d'entretenir avec l'ICIM et qui leurs sont à chacune essentielles les contraignent à poursuivre leurs échanges. Le réseau constitué à trois est peut-être « obligé » mais il n'en fonctionne pas moins : les chercheurs du TAGC continuant de faire des avancées sur les usages possibles de la plate-forme, tandis que les hospitaliers et l'entreprise les développent dans le cadre de leurs finalités.

4.1.2. L'IPC et Marseille-Nice Génopole

Si l'Institut de Cancérologie de Marseille (ICM). est le partenaire institutionnel (contrats, hébergement à l'institut Paoli-Calmette, propriété industrielle..) d'Ipsogen, ses relations opérationnelles s'effectuent avec le laboratoire d'oncologie moléculaire.

L'ICM regroupe plus de 160 personnes, chercheurs, ITA, médecins et pharmaciens, doctorants et post-doctorants. Ses recherches tournent autour de la biologie moléculaire des cancers, en particulier dans les tumeurs solides très fréquentes comme le cancer du sein et dans les pathologies hématologiques. Le laboratoire d'oncologie moléculaire dirigé actuellement par Daniel Birnbaum regroupe plusieurs équipes dont une sur le cancer du sein (François Bertucci, Max Chaffanet, Emmanuelle Charafe-Jauffret, Jocelyne Jacquemier). Plusieurs thèmes abordés dans cette équipe, la Cytogénétique moléculaire (Daniel Birnbaum), la pathologie moléculaire (François Coulier), le Transcriptome. La partie transcriptome cancer IPC, qui fait partie de Marseille Nice Génopole mais n'avait jusqu'à présent pas reçu de financement public ministériel, est associée par convention avec Ipsogen³⁶. C'est sur cette dernière thématique que le TAGC revendique ses apports à la construction de la capacité d'innovation d'Ipsogen, et sur laquelle reposent les relations actuelles de collaboration entre les deux entités : « *Les objectifs de l'équipe sont d'obtenir des données moléculaires utiles pour la prise en charge des malades atteints de cancer à partir de l'utilisation de la technologie des puces ADN pour établir les profils d'expression génique. Ces profils servent à identifier des sous-classes de tumeurs, des marqueurs pronostiques et des cibles thérapeutiques potentielles* » (site web de la thématique). Ces objectifs scientifiques sont effectivement directement en relation avec l'activité ciblée par l'entreprise. Les puces utilisées par l'équipe sont, soit des puces TAGC ou Ipsogen comportant 9000 produits de PCR sur support nylon, soit des puces standards Affymetrix. L'apport de l'équipe de l'IPC dans la collaboration avec Ipsogen tient dans le transfert de connaissances relatif aux pathologies, à la fourniture de lignées cellulaires en échange de quoi l'institut bénéficie des avancées sur les tests de diagnostic.

Lors de la création d'Ipsogen, la collaboration a débuté alors qu'il n'y avait pas d'accord formalisé avec l'IPC, mais au bout de 6 mois, un accord de « partenariat » limité sur 5 ans renouvelable a été signé. Il précise le partage de la propriété industrielle, le programme de recherche, l'accès aux échantillons, les prises de participation financière « symbolique » de l'IPC sur Ipsogen. Ce contrat qui vient d'arriver à terme est en cours de renouvellement pour 5 ans sur des principes analogues. Vincent Fert insiste sur la nouveauté d'un tel montage, c'est l'IPC³⁷ qui contracte (non l'ICM ce qui aurait engagé l'INSERM et le CNRS), sa participation financière est

³⁶ Il y a une grande imbrication car la plateforme d'Ipsogen fait une partie de la recherche de l'équipe Birnbaum sur l'aspect Développement. Sur les financements 2004 demandés au CNRG par MNG, V. Fert a fait une demande, qui a été discutée en Comité Exécutif, car le problème était de savoir si cette plateforme relèvait de la génopole, ou de la cancéropole (génomique du cancer). Le CE a estimé que cette plateforme était ouverte, public/privé, et correspondait donc bien aux critères, mais que la demande de crédits devait être faite par D. Birnbaum (INSERM).

³⁷ Centre privé de soins, de recherche et d'enseignement participant au service public

exceptionnelle pour un hôpital, « *je ne crois pas qu'il existe d'autres entreprises qui aient été créées avec une telle participation* ». Toutefois, cet accord a été rendu possible par le statut particulier³⁸ d'institut pour le cancer possédé par l'IPC: « *Cet accord a été fait de façon très professionnelle, avec signature du conseil d'administration de l'IMC, de son comité d'éthique, du préfet, des contraintes d'ordre juridique importantes... mais cela a aussi permis que cela marche* ».

L'accord de base prévoit qu'Ipsogen ait accès à un certain nombre d'échantillons et que la propriété industrielle soit partagée avec l'IPC, l'entreprise gardant l'exclusivité des exploitations industrielles (vu). Comme l'avancée des travaux a été plus lente (« *même s'il cela a bien marché* ») que prévu, la convention, dans son renouvellement, a été reconduite mais les partenaires ont été plus attentifs que lors de la première négociation et certaines dispositions ont été amendées. Le champ de la convention couvre les affections cancéreuses du sein, du colon, hématologiques. Ipsogen traite de ces modules biologiques dans son service automatisé. Elle s'est constituée à partir de ces deux collaborations : la première devient de moins en moins prégnante car les savoirs et les savoir-faire dont l'entreprise avait besoin pour se développer semblent avoir été endogénéisés : ainsi Ipsogen a acquis la capacité d'utiliser seul les technologies développées par le TAGC et donc pris son autonomie par rapport au laboratoire académique. La seconde (IPC) reste essentielle à la start up en raison des échantillons fournis mais surtout de la relation avec le monde hospitalier. Même lorsqu'Ipsogen aura stabilisé ses produits, on la voit mal se détacher de l'IPC qui est à l'origine des informations permettant d'innover et qui est un des « représentants » d'une partie de la clientèle de l'entreprise.

Le partenariat semble avoir été tri-partite à la création de la start up, rapidement il a été formalisée et est devenue bi-partite mais des relations tacites mais actives entre les trois équipes perdurent. Au-delà du contexte différent, on peut se demander si les discussions ayant conduit à la contractualisation entre Ipsogen et les équipes de l'ICM, si la formalisation du partenariat n'ont pas permis que la collaboration soit régulée et apaisée, chacune des parties ayant connaissances des apports de l'autre et de ses intérêts³⁹.

4.2. Les nouvelles collaborations et la reconnaissance de l'entreprise.

Ces nouvelles collaborations sont de trois ordres, étendues, commerciales ou logistiques, de R/D autour d'une maladie spécifique.

Par collaboration étendue, nous entendons que l'entreprise se crée des liens et des « alliés » sans que l'objectif général de cette politique soit forcément explicité ou même déterminé *a priori* : les liens avec les centres de lutte contre le cancer, en particulier le Centre Léon-Bérard de Lyon et l'IPC ou avec la Cleveland Clinic ou la Cancéropôle de PACA, peuvent à la fois aboutir à des coopérations et à des contrats de recherche, à des échanges de ressources (savoirs et savoir-faire, échantillons...), donner une visibilité à l'entreprise, lui accorder une certification, et/ou être à l'origine d'une relation de clientèle.

Pour diminuer ces coûts ou avoir un retour rapide sur investissement, Ipsogen signe depuis 2002 des accords avec des entreprises:

- . mars 2002 : elle accorde l'exploitation de sa BDD Discovery Software à Galderma (filiale de l'Oréal, Sophia-Antipolis)
- . février 2003 : les négociations avec la FDA aboutissent à ce que la FDA/OPD accorde la désignation de HUD (Humanitarian Use Device) à MLL FusionChip

³⁸ Association privée reconnue d'utilité publique

³⁹ Commentaire de Vincent Fert à la relecture : « cette phrase est étrange ».

- . sept. 2003 : signature d'un partenariat avec Oncodesign pour accélérer la découverte et le développement de médicaments anti-cancéreux, et d'une collaboration avec le Fox Chase Center en bioinformatique pour améliorer l'analyse, la validation la standardisation et l'interprétation de données d'analyse d'expression des gènes à grande échelle
- . novembre 2003 : Ipsogen conclue deux accords globaux d'exclusivité avec l'Université de la Méditerranée pour étendre sa plateforme de diagnostic en oncologie
- . février 2004 : licence exclusive en Europe accordée par Genzyme Corporation pour l'utilisation du gène WT1 comme biomarqueur dans les leucémies aigües
- . mai 2004 : sélection d'Ipsogen par le Réseau français des centres anti-cancer pour rechercher l'expression des gènes dans les tumeurs du poumon traitées avec une thérapie anthracycline
- . Juillet 2004 : Ipsogen étend son portefeuille de technologies en signant un accord de " Service Provider " avec AFFYMETRIX. Selon les termes de l'accord IPSOGEN utilisera l'ensemble des biopuces GenChip®, en complément de ses technologies d'Oncogénomique, pour fournir à ses clients du secteur académique et bio-pharmaceutique des prestations de recherche de biomarqueurs à l'échelle génome entier. "L'ajout de la plateforme AFFYMETRIX aux technologies d'IPSOGEN renforce nos capacités à répondre aux besoins de nos clients académiques et industriels pour l'optimisation du développement de médicaments et la personnalisation des soins en oncologie. Les microarrays à oligonucléotides GenChip® complètent notre plateforme de biopuces à cDNA. Ceci va nous permettre d'améliorer significativement nos capacités de transfert de biomarqueurs à haut potentiel, de la recherche au diagnostic clinique" précise Vincent Fert, Président et Directeur Général d'IPSOGEN.
- . octobre 2004 : signature d'un accord avec la Cleveland Clinic pour identifier des marqueurs moléculaires à un stade précoce du cancer du poumon
- . novembre 2004 : accord de co-marketing avec Genaissance Pharmaceuticals
- . février 2005 : Ipsogen devient formellement participant au Réseau Européen sur la Leucémie
- . juin 2005, Ipsogen obtient le « Grand Prix Siemens de l'Innovation » spécial Provence - Alpes - Côte - d'Azur , Prix « PME de l'innovation » pour les entreprises réalisant moins de 1 million d'euros de chiffre d'affaires, pour le test in vitro, analyseur d'anomalies génétiques Kit M-Bcr Fusion*Quant* .

Ipsogen est aussi partenaire d'une équipe de recherche hospitalo-universitaire⁴⁰ de Bio-chimie dirigée par le Professeur Jean Gabert dans la création d'une équipe de recherche technologique (ERT) Meida (Méthodes Moléculaires Innovantes de Diagnostic). Cette collaboration menée au sein de la cancéropôle PACA serait plus formelle que réelle pour le moment d'après les deux partenaires. Pour l'un comme pour l'autre, le fait d'appartenir au réseau IPC crée à la fois des obligations mais aussi des opportunités (Gabert est un ancien de IPC).

Au-delà du réseau marseillais d'oncogénétique, l'entreprise tente d'élargir sa zone d'activité, elle compte sur l'ouverture de sa filiale aux USA en 2005 pour se créer de nouvelles collaborations et de nouveaux marchés.

4.3. Les clients.

Les informations sur la clientèle sont restreintes, il semble que le marché des kits de diagnostics est essentiellement ciblé sur les hôpitaux et les centres anti-cancers, tandis que le service s'effectue pour les grandes entreprises pharmaceutiques. Les tarifs des produits et des prestations sont fixés par rapport aux prix des concurrents, au prix coûtant, au type de marché du produit, au

⁴⁰ Cette unité gère, par ailleurs un centre d'analyse du transcriptome MNG, l'Unité de Méthodologie et d'analyse Globale du Transcriptome.

client ce qui fait que selon le produit les prix peuvent être très variés : par exemple, le test de cancerologie sont très peu chers.

Pour Vincent Fert, il est essentiel de convaincre les pouvoirs publics qu'une utilisation large des tests de diagnostic dans les hôpitaux permettrait de faire des économies dans le système de santé en optimisant les traitements du cancer : selon lui, les médecins vu le nombre de nouveaux médicaments arrivant sur le marché, on tendance à les utiliser sur l'ensemble des patients ce qui multiplie les coûts sans forcément améliorer les chances de guérison alors qu'Ipsogen produit un test qui permet de mesurer à priori les effets d'un médicament sur un malade déterminé et ainsi d'optimiser le traitement et d'en réduire son coût pour la collectivité. D'après lui, l'Europe serait particulièrement frileuse dans ce domaine alors que les USA ne le seraient pas : les contraintes financières imposées par les agences réglementaires et par les assurances privées contribueraient à créer un marché pour ce type de produits, alors que les systèmes sanitaires européens y seraient réfractaires.

5. ENTREE PAR L'APPROPRIATION

Le cœur de l'activité d'Ipsogen est l'analyse moléculaire mais elle n'utilise pas de technologies « propriétaires » mais des technologies « intégratrices », ce qui est un avantage parce qu'elle n'avait pas de propriété industrielle à acquérir lors de sa création. Elle utilise directement ou après les avoir développés ou spécifiés les savoirs et les savoir-faire de ses partenaires académiques. Pour être capable de les endogénéiser, sa main d'œuvre doit être extrêmement qualifiée même s'il lui est difficile de lui accorder des emplois stables et bien rémunérés.

5.1. Les brevets, les logiciels, les savoirs et les savoir-faire.

Sur la base de données Plutarque de l'INPI, entre 2001 et 2005, 7 brevets français (1), européens (2) ou demande de PCT (4) sont identifiés. Un des brevets européens couvre le brevet français ce qui réduit le nombre de brevet à 6. Deux sont exclusivement Ipsogen : le dépositaire est cette société et les inventeurs en sont les salariés ; ils ont été déposés en 2002/2003 et relèvent d'une même thématique, « *le procédé d'analyse d'un état biologique complexe d'un biosystème et d'un support permettant son interprétation directe* ».

Les quatre autres sont issus de collaborations avec les partenaires fondateurs :

- dans un cas (2001), les dépositaires sont Ipsogen et IPC mais il y a des chercheurs du TAGC dans la liste des inventeurs ;
- dans un cas (2004), les dépositaires sont l'Inserm, l'IPC et Ipsogen et les inventeurs, les inventeurs sont membres du TAGC, de l'équipe d'oncologie moléculaire de l'ICM et d'Ipsogen ;
- dans deux cas (2005), les dépositaires sont les deux institutions et l'entreprise et les inventeurs mais il n'y a pas de chercheurs du TAGC dans la liste des inventeurs.

Cette analyse succincte est conforme à celle des publications et à l'état des collaborations :

- partenariat à trois puis à deux lorsqu'il ne s'agit plus exclusivement de technologies d'expression génique appliquée aux cancers,

- protection industrielle insuffisante à l'Inserm en 2001 puisqu'alors que des chercheurs de cet organisme sont « inventeurs », il n'est pas parmi les dépositaires.

Prédominance de l'ICM sur la propriété des connaissances.

En terme de logiciel, il semble que l'entreprise seule ou en collaboration avec le TAGC a effectué des avancées notables mais non toujours formalisées. Toutefois, la co-production du logiciel Eloge est un résultat positif de ce partenariat (vente d'une licence à Galderma), même si actuellement, des logiciels « libres » sont plus compétitifs (entretiens Barbry et Nguyen)

L'information de la responsable du TAGC sur ces brevets et sur les logiciels est floue (combien, sur quoi, le dépositaire, les inventeurs) : *Au départ, nous avons une convention mais je ne suis pas très au courant car c'est la bio-info ... on rentre dans un terrain qui n'est pas le mien..* ». Elle explicite les conditions de la création de la start up, à partir des savoirs et savoir-faire du TAGC, sans qu'il y ait eu de formalisation de ces transferts mais seulement accueil et formation « sur le tas » dans l'unité publique des créateurs de l'entreprise. Traitant du logiciel Eloge, elle revient sur les objectifs différents de l'unité académique et de l'entreprise : *« le développement c'est surtout eux qui l'ont fait et ils nous ont un peu embêté car ils développaient quelque chose qui ne nous intéressait pas, c'est un choix, chacun ses intérêts. C'est là que le vrai conflit avec eux a commencé parce que l'opération devait se faire dans un vrai partenariat entre notre laboratoire et Ipsogen : Vincent Fert avait mis de gros moyens humains dans l'opération, nous aussi mais dans une moindre mesure. Donc il avait des revendications dessus, logiques et acceptables, mais nous n'avions pas la même vision de l'utilisation de ce système, nous nous voulions qu'il soit ouvert et public, et eux privé et fermé pour pouvoir le rentabiliser....*). Nous avons conservé Eloge par respect pour le travail qui a été mis dedans mais si ce n'était pas cela nous nous mettrions sur un autre et en un mois cela serait fait ». Catherine Nguyen, du fait de la demande de plus en plus prégnante de valorisation des résultats de la recherche académique de la part des acteurs publics, a, dans un premier temps, considéré cela comme légitime sans en attendre un bénéfice financier mais un remboursement des coûts de l'investissement. Puis dans un deuxième temps, elle estime qu'Ipsogen ne lui rend pas la totalité du bénéfice symbolique qu'elle aurait été en droit d'attendre et qui lui est nécessaire pour sa notoriété dans le champ scientifique et technologique.

Vincent Fert reconnaît que son projet a profité largement du « réseau » créé entre ces laboratoires publics (CIML, TAGC, ICM). Il considère qu'Ipsogen pourrait être considéré comme un essaimage du TAGC si formellement il y avait des liens juridiques, contrats, portefeuille de propriété industrielle, etc entre les deux partenaires. *A contrario*, comme une telle formalisation des liens existe avec l'IPC (il y a « *des accords à long terme contractuels, de partenariat, des choses tangibles qui contribuent significativement au développement de l'entreprise*) « *on pourrait dire qu'on est une spin off de l'IPC* ». Mais il souhaite mettre en valeur dans la réussite de l'entreprise, les 15 ans qu'il a personnellement passé au sein d'Immunotech et qui lui ont permis d'acquérir la connaissance « *du marché* » : le développement du produit, l'assurance qualité, la propriété industrielle... et de se faire des relations dans le milieu : *Donc « il y avait une association entre de l'informatique et de la biologie moléculaire, plus des compétences en management, ce qui n'était pas très courant alors... »*

5.2. Qualité et politique de la main d'oeuvre :

Les salariés d'Ipsogen ont majoritairement un très haut niveau de qualification : 60% cadres (dont ¼ docteurs), 40% techniciens. En terme de formation, la direction privilégie les biologistes moléculaires et les « *vrais informaticiens* » ayant une expérience de travail sur une plate-forme,

dans l'industrie et des compétences associées dans le domaine de l'informatique ou de la valorisation etc. Les techniciens sont recrutés en BTS ou dans des maîtrises avec une expérience de biologie moléculaire. Les cadres sont soit des docteurs en biologie, en informatique « pure », soit des bio-informaticiens ayant une double compétence. Ainsi le dernier recruté est un ingénieur ayant une maîtrise de bio et CEP II (école de valorisation de Strasbourg) qui a une expérience dans un cabinet de valorisation, dans la gestion des brevets et qui s'occupe à Ipsogen de la Propriété Industrielle (les accords de licence, les problèmes juridiques et de mise en conformité avec la loi). Vincent Fert donne de l'importance aux savoirs et aux savoir-faire acquis sur le tas, et profite des possibilités d'un marché du travail tendu : « *on prend des stagiaires de l'université (BIO, ESIM..). Vient aussi d'être recruté un technico-commercial qui a fait un DESS à Grenoble de diagnostic médical. ... on verra; »*.

Les effectifs se partagent entre des salariés permanents (dont les créateurs, 70% de l'effectif en 2004) reconnus individuellement pour leur apport dans le développement de la société et dont la rémunération est conforme aux normes des sociétés de biotechnologie c'est-à-dire conséquente ; des emplois précaires réservés aux jeunes en formation et qui sont le plus souvent subventionnés ; des consultants plus ou moins permanents (5) mais qui augmentent le volant de main d'œuvre prétendument nécessaire à ce type d'entreprise : la réduction des effectifs de 5 personnes (assurance qualité, ? . comptabilité (analytique), deux personnes volontaires) en 2005 serait consécutive à des difficultés de trésorerie (échec d'appel de fonds).

CONCLUSION :

Ipsogen qu'on la considère comme un essaimage de l'une ou de l'autre des unités de recherche académiques ou comme une start up, est une entreprise privée qui a profité et profite toujours d'un réseau de relations avec la recherche et les investissements publics. Elle est donc au cœur du paradoxe de la politique des pouvoirs publics qui prône à la fois la création d'entreprise à partir des savoirs et des savoir-faire produits par la recherche académique et la rentabilisation des investissements réalisés dans cette même recherche publique au moyen de la commercialisation de certains produits ou services. Ce paradoxe est producteur de tensions et de conflits, dans la mesure où les missions des uns et des autres se superposent en partie créant confusion chez les individus, multiplicité de sites ayant des domaines de spécialisation proches et mise en concurrence (inégaie) entre les unités publiques et privées. La remise en cause d'un tel modèle par les acteurs de la recherche publique (voir la monographie sur le transcriptome MNG), sa contestation par les créateurs de sociétés technologiques devraient spécifier la mission des plateformes publiques et éclaircir le champ d'activité des plateformes privées. Toutefois, cette politique a oblitéré certaines relations au sein du réseau des scientifiques et des technologues en particulier dans le réseau marseillais de l'expression génique.

A l'intérieur de ce contexte et en dehors du succès de sa création, IPSOGEN n'est pas encore assurée de continuer son développement : il dépend rapidement de la nouvelle levée de fonds et de sa capacité à intéresser la clientèle des hôpitaux et des centres anti-cancéreux à ses produits, kits de diagnostic et à convaincre les pouvoirs publics de l'intérêt économique d'une généralisation de leur utilisation. La start up aurait alors des chances de devenir une entreprise, de stabiliser sa production et ses effectifs.

Chapitre 3 : La plate-forme RoBioMol : Retour le public

Corinne GENET

Ce cas présente le développement de la plate-forme RoBioMol (robots pour la biologie moléculaire et l'expression de protéines) qui s'appuie sur des modalités partenariales originales entre l'un des laboratoires de l'Institut de Biologie Structurale (IBS) et une start-up de biotechnologie grenobloise, Protein'eXpert. Dans le cadre du Partnership for Structural Biology – PBS - une association entre les différents instituts pour gérer un ensemble de plateformes, elle est développée et exploitée conjointement par un laboratoire public de recherche de l'Institut de Biologie Structurale, le Laboratoire d'Ingénierie des Macromolécules (LIM), et la société Protein'eXpert.

Cette plateforme permet le clonage et la réalisation de tests d'expression de protéines recombinantes solubles à haut débit. RoBioMol peut être qualifiée de plateforme dans le sens où elle correspond à la création intentionnelle d'un ensemble de moyens coordonnés pour produire une gamme de services sur le spectre des matériaux biotechnologiques. Cette plateforme n'est pas isolée, elle s'intègre dans plusieurs « systèmes de plateformes » à travers deux cadres institutionnels le « Partnership for Structural Biology » (PSB) et la Génopole Rhône-Alpes.

De nature très descriptive, la première partie expose les différentes étapes de développement de la plate-forme RoBioMol alors que la seconde partie se focalise davantage sur une analyse des dynamiques d'évolution de cette dernière.

1. LES DIFFERENTES ETAPES DE DEVELOPPEMENT DE ROBIOMOL

Le développement de la plateforme RoBioMol peut être appréhendé à travers la description de trois étapes consécutives :

- la création d'une première plateforme par une start-up de services (1.1)
- l'émergence d'initiatives publiques pour la création d'une autre plateforme (1.2)
- la mise en place d'un partenariat public/privé (1.3)

1.1. Protein'eXpert, société de services, crée sa propre plate-forme

Créée en 2000 à partir d'un essaimage du LIM (Laboratoire d'Ingénierie des Macromolécules), l'un des laboratoires de l'Institut de Biologie Structurale (IBS) de Grenoble, Protein'eXpert (P'X) est située au cœur du polygone scientifique grenoblois.

Dès sa création, P'X a développé une double compétence :

(1) fournir des services à haute valeur ajoutée (production de protéines à façon, associant à ces services une expertise d'ingénierie des protéines et des procédés). La qualité de services de production a été rapidement reconnue et des compagnies pharmaceutiques comme Pfizer (France), GSK (UK) et Merck (Italie) ont utilisé ou utilisent l'expertise de P'X pour leur projet impliquant des protéines.

(2) Développer des procédés originaux grâce à un effort de R&D pour fournir des services de qualité. Les développements technologiques de la société ont été systématiquement et régulièrement intégrés dans les procédés de production. Aujourd'hui, les études de production de protéines sont parfaitement maîtrisées, aussi bien au niveau technique, qu'au niveau temps de la réalisation et des coûts associés.

P'X a fondé son développement sur une activité de prestation de services à façon.

1.1.1. Le démarrage avec la construction d'une offre de service

En s'appuyant sur les développements et les savoir-faire issus de l'Institut de Biologie Structurale de Grenoble, la société a développé une première offre de services : la production de protéines recombinantes à façon. Ces prestations ont permis à l'entreprise de valider son marché et de démontrer ses savoir-faire (capacité de la société à produire des protéines à façon). En 2001, les techniques de surexpression des protéines étaient encore difficilement maîtrisables et automatisables. Elles constituaient une étape difficile à franchir. Protein'eXpert a développé, grâce à un transfert de technologie avec l'équipe de Pr. Benoît Polack (CHU Grenoble), une approche innovante permettant d'établir une procédure constante d'étude de faisabilité adaptée à tous les gènes du monde vivant.

Les produits et les services proposés par P'X sont en phase avec les attentes du marché ce qui permet un développement commercial et la réalisation des premières prestations pour différents types de clients (laboratoires publics, grands comptes, ...).

1.1.2. Création d'une nouvelle activité avec le développement d'une plate-forme haut débit

En 2002-3, l'entreprise développe une seconde offre, complémentaire à la première : capacité de production de protéines à haut débit pour proposer un diagnostic rapide sur l'expression des protéines et se positionner sur des contrats de service en ingénierie moléculaire rationnelle (étude des protéines cibles). Fin 2002, l'ensemble du processus de production de protéines (clonage, expression, purification) est intégré dans un format haut débit. La société dispose ainsi d'une plate-forme automatisée de découverte et d'étude de protéines d'intérêt. Cette plate-forme représente un investissement de 230 K€ qui est financé par un programme ANVAR et par les actionnaires de la société. L'entreprise prévoit un chiffre d'affaires de 2 200 K€ et compte 25 employés.

Fin 2003, la niche de marché « génomique structurale » visée par la plate-forme haut débit de PX s'avère moins prometteur que prévu. L'entreprise ne parvient à capter que quelques clients académiques dont l'ESRF (European Synchrotron Radiation Facility) avec qui elle co-publie grâce aux produits générés par la nouvelle plate-forme. La majorité des clients potentiels de la plate-forme se tourne vers le réseau académique et en particulier vers une plate-forme publique concurrente : la plate-forme en protéomique de la Génomole de Marseille.

Face à ces difficultés, P'X conclue un partenariat commercial avec une autre société de service : Eurogentec. Implantée à Liège, Eurogentec est une spin-off de l'Université de Liège qui fournit une gamme de service dans les domaines de la génomique et la protéomique (Cf. cas Eurogentec). Dotée de compétences marketing et commerciales, Eurogentec ajoute à sa propre gamme de services les prestations sous-traitées à la plate-forme haut débit de P'X. L'intérêt pour P'X est de bénéficier de la force commerciale de cette société pour développer son activité innovante haut débit. Mais là encore, les objectifs escomptés ne sont pas atteints. En 2002-2003, Eurogentec réachemine vers P'X beaucoup de petits projets issus de clients différents et permet de générer un CA de seulement 10 K€. Ses résultats n'encouragent pas les deux parties à poursuivre leur collaboration qui prend fin. Sans débouché commercial conséquent l'avenir de la plate-forme haut-débit de P'X reste en suspend.

1.2. De nouveaux fonds publics, de nouveaux cadres institutionnels : une nouvelle plateforme ?

En 2003, le Laboratoire d'Ingénierie des Macromolécules (LIM) obtient des fonds du CEA, l'un de ces deux organismes de tutelle, et de la Génopole Rhône-Alpes pour acheter de nouveaux équipements qui permettraient de faire un saut technologique par rapport à la plate-forme d'expression de protéines recombinantes à haut débit mise en place par P'X.

1.2.1. Le Laboratoire d'Ingénierie des Macromolécules (LIM) investit dans une nouvelle plate forme

Le LIM, unité de recherche de l'IBS (Institut de Biologie Structurale), concentre son activité sur l'étude fonctionnelle et structurale de protéines et de complexes protéiques impliqués dans des maladies humaines. Les thématiques de recherche de ce laboratoire se focalisent sur la biologie d'un pathogène humain majeur, le pneumocoque. Les travaux de recherche sont orientés vers :

- L'étude de la synthèse de la paroi bactérienne et de la résistance aux antibiotiques de la classe des beta-lactamines
- L'étude de la division et de la virulence

Ces travaux sont réalisés en collaboration étroite avec le Laboratoire des Protéines Membranaires de l'IBS. Le laboratoire maîtrise également plusieurs techniques spécialisées : biologie moléculaire, biochimie de protéines, biologie cellulaire, ingénierie des protéines, et microscopie d'immunofluorescence.

Grâce aux fonds obtenus via la Génopole Rhône-Alpes et le CEA, le laboratoire acquiert deux nouveaux automates pour la production de protéines recombinantes et inscrit cette plate-forme, baptisée RoBioMol, au sein du PSB (Partnership for Structural Biology), un cadre institutionnel et scientifique favorable à son développement.

1.2.2. Un contexte scientifique et institutionnel favorable

Dès 2003, quatre centres de recherche à dimension internationale (ESRF, EMBL, ILL, IBS) ont décidé de créer à Grenoble un centre d'excellence en biologie structurale. Situés sur le Polygone Scientifique, ces instituts aux compétences complémentaires ont lancé un projet intégré européen en génomique structural (CISB), avec pour objectif l'étude de protéines choisies pour leur intérêt médical.

1.2.2.1. Les quatre acteurs du PSB (Partnership for Structural Biology)

- **ESRF : Installation Européenne de Rayonnement Synchrotron**

L'installation européenne de rayonnement synchrotron (ESRF) est organisée comme une société civile française, regroupant 17 pays membres. Elle a pour mission de faire fonctionner, de maintenir et de développer une source de rayonnement synchrotron ainsi que l'instrumentation associée. C'est la source de rayonnement synchrotron la plus brillante d'Europe.

Le programme de l'ESRF en biologie structurale, sera renforcé, dans le cadre du PSB, par la création d'une ligne de lumière hautement automatisée en cristallographie, à la pointe des techniques actuelles.

- **EMBL : Laboratoire Européen de Biologie Moléculaire**

Le Laboratoire européen de biologie moléculaire (EMBL) est une organisation internationale qui possède une grande expertise en biologie moléculaire structurale. Elle vise à poursuivre des recherches fondamentales en biologie moléculaire, à proposer des services aux scientifiques de ses 16 états membres, à former des scientifiques de haut niveau ou encore à développer de nouvelles méthodologies pour la recherche en biologie.

Dans le cadre du PSB, l'EMBL prévoit la mise en place d'une infrastructure dédiée à l'expression haut débit des protéines, ainsi qu'à leur caractérisation et à leur cristallisation.

- **ILL : Institut Laue Langevin**

L'Institut Laue-Langevin (ILL) est organisé comme une société civile française, chargée de faire fonctionner, de maintenir et de développer des sources de neutrons. Il est le leader mondial des sources de neutrons et a contribué à d'importantes avancées en sciences du vivant à travers notamment l'utilisation d'une large gamme d'instrumentations innovantes.

En partenariat avec l'EMBL et l'IBS et dans le cadre du PSB, l'ILL envisage la construction d'un laboratoire pour la deutération et le marquage des macromolécules biologiques afin d'exploiter pleinement la méthode de diffusion neutronique.

- **IBS : Institut de Biologie Structurale**

Créé par le CEA et le CNRS en 1992, l'IBS est devenu unité mixte de recherche CEA-CNRS-Université Joseph Fourier en 1999. A la fois centre de recherche, plateau technique et site d'accueil scientifique, l'IBS, à proximité de grands instruments européens, dispose d'outils performants et modernes dans le domaine de la biologie structurale. L'Institut a pour mission le développement de recherches en biologie structurale, comportant l'étude structurale et fonctionnelle des macromolécules biologiques, notamment des protéines. Début 2005, l'IBS rassemble au sein de ses 12 laboratoires environ 200 personnes, dont 87 chercheurs et ingénieurs, des techniciens, 37 doctorants et vingtaine de post-doctorants. Le budget de l'IBS provient pour moitié de la dotation du CEA, du CNRS et du ministère de la Recherche, l'autre moitié venant de contrats (Ministère, Europe, Région, ARC, ANRS, ESA, Ligue Nationale contre le Cancer...).

Dans le cadre du partenariat PSB, L'IBS propose un centre de ressources comprenant cristallographie, RMN, spectrométrie de masse, microscopie cryo-électronique et ultracentrifugation analytique.

Appareillages	Laboratoire responsable	Nom du responsable
Analyse d'acides aminés	LEM	J.P.Andrieu
Biacore	LEM	N.Thielens
Cryomicroscopie électronique	LMES	E.Neumann
Microscopie confocale	LPC	F.Lacroix
RoBioMol: Automate pour la biologie moléculaire et l'expression de protéines	LIM	T.Vernet, B.Gallet, M.Noirclerc-Savoie
Robot de cristallisation	LMES	F.Kozielski, D.Blot
Séquençage	LEM	J.P.Andrieu
Spectromètres de masse	LSMP	B.Dublet, D.Lemaire, D.Lascoux
Spectromètres RMN	LRMN	A.Favier
Ultracentrifugation analytique	LBM	C.Ebel

1.2.2.2. Présentation du contexte scientifique et des plates-formes du PSB

La recherche biologique actuelle concentre ses efforts sur une meilleure compréhension et un meilleur traitement des maladies humaines. Le séquençage des gènes de l'homme, obtenu dans le cadre du Projet du Génome Humain, a déjà apporté une connaissance de base inestimable en biologie moléculaire. Pour compléter cette information, des études structurales et fonctionnelles (protéomique) sont nécessaires. Elles aident à mieux connaître la relation complexe qui existe entre la structure et la fonction des protéines et à comprendre leurs interactions. Les outils et les technologies récemment développés ont considérablement amélioré les différentes étapes de la biologie structurale : sélection de la cible, expression de la protéine, purification, cristallisation et détermination de la structure.

L'enjeu des équipes de biologie structurale aujourd'hui est donc d'accroître leur productivité en mettant en œuvre des approches à haut débit en automatisant les diverses étapes qui conduisent de la production de protéines à leur analyse structurale.

Désormais, il est possible d'automatiser une grande partie des étapes de clonage de gènes, de transformation des bactéries, d'évaluation des conditions d'expression et de purification des protéines recombinantes. Quelques dizaines de minutes seulement sont nécessaires pour préparer les échantillons destinés à tester plusieurs centaines de conditions de cristallisation différentes d'une protéine. Cette efficacité découle de la manipulation fiable de volume très faible de liquide (quelques microlitres) par des robots programmables.

1.2.2.3. Les différents plates-formes inscrites dans le PSB

L'automatisation et les approches " haut débit " sont les objectifs poursuivis par les quatre instituts de recherche européens participant au Partenariat pour la Biologie Structurale. Les lignes de lumière en cristallographie macromoléculaire ainsi que les équipements complémentaires de résonance magnétique nucléaire (RMN) et de diffusion neutronique sont des outils essentiels pour le succès de la protéomique structurale. La présentation des différentes plates-formes inscrites dans le PSB montre toute la cohérence de ce projet fédérant tous les moyens en biologie structurale.

- **La ligne de lumière ID23 à l'ESRF**
- **Expression et cristallisation des protéines à haut débit**
 - ***Clonage et tests d'expression des protéines recombinantes solubles à haut débit***

La plate-forme RoBioMol de l'IBS est accessible à l'ensemble des partenaires du PSB.

Des automates de manipulation de liquides et de colonies bactériennes sont aussi disponibles à l'EMBL (High Throughput/HTP Expression) et utilisés, entre autre, à la définition par l'ingénierie des protéines des fragments de protéines solubles.

- Mise à l'échelle de l'expression et de la purification des protéines

Un système automatique ou semi-automatique pour exprimer (volume de culture de 250-500 ml) et purifier des quantités de protéines compatibles avec les contraintes des analyses structurales sera développé.

Avant de passer à l'étape de cristallisation, les échantillons seront analysés dans un laboratoire équipé d'un spectromètre de masse, d'un séquenceur de peptide, d'un osmomètre et un instrument de diffusion dynamique de la lumière.

- Cristallisation à haut débit

Des robots de manipulation de très petits volumes de liquide sont utilisés pour la croissance des cristaux de protéines. Le stockage des boîtes de cristallisation et l'observation des gouttes sont réalisés grâce à un système dédié à haute capacité.

- EMBL (High Throughput/HTP Crystallisation)

Robot de cristallisation de l'IBS

▪ La caractérisation des protéines

En raison du grand nombre de protéines qui seront produites au PSB, des moyens de caractérisation des protéines sont nécessaires.

- *Spectrométrie de masse* : maldi-tof & ESI-TOF

- *Autres techniques*

Les techniques de diffusion de la lumière quasi-élastique et de dichroïsme circulaire seront disponibles au PSB. Des techniques comme la RMN, l'ultracentrifugation analytique, la microscopie électronique seront proposées par le plateau technique IBS, à travers des collaborations.

▪ Deutération et marquage isotopique : [Laboratoire de deuteration](#)

- *Deutération pour la diffusion de neutrons*

- *Techniques de marquage pour la résonance magnétique nucléaire (RMN)*

Afin de repousser la limite de taille des molécules étudiables par RMN, le laboratoire de résonance magnétique nucléaire de l'IBS (le LRMN) a fait un effort particulier pour la mise en place de protocoles de marquage isotopique ^{15}N et ^{13}C mais aussi ^2H . La préparation de plusieurs échantillons perdeutérés, dans lesquels les phénomènes de relaxation sont minimisés, a permis l'étude de systèmes biologiquement intéressants dont la masse dépasse les 20 kD.

1.3. Création d'un partenariat public / privé : un transfert du privé vers le public

Grâce aux opportunités de financement liées à la mise en place de la Génomole Rhône-Alpes et à la participation du CEA, le LIM acquiert deux robots et un incubateur qui constituent le cœur de la plateforme RoBioMol : Qiagen BioRobot 8000, Hamilton Microlab Star, Gene Machines HiGro. Toutefois, T. Vernet, directeur du LIM ne souhaite pas monter une nouvelle plate forme concurrente à celle de Protein'eXpert qui a gardé des liens privilégiés avec le LIM dont elle est issue. Pour faire face à cette situation, une solution s'impose : la création d'un partenariat entre le LIM et la société Protein'eXpert.

1.3.1. La mise en place du partenariat

L'exploitation et le développement de cette plateforme se font sur la base d'un étroite collaboration entre le laboratoire de l'IBS (LIM) et la société Protein'eXpert. Ce partenariat est formalisé par un contrat d'exploitation commercial exclusif. La société P'X assure l'exploitation commerciale de la plateforme, une partie technique de la prestation et reste également partie prenante du co-développement. Dans ce cadre le LIM agit en tant que sous traitant de la société. La première réunion entre les deux partenaires pour mettre en place cette coopération et le transfert qui en découle, remonte au 1^{er} décembre 2003. Depuis de nombreuses autres réunions de coordination ont eu lieu (Dates des réunions: 1-12-03, 8-01-04, 25-02-04, 15-03-04, 31-03-04, 15-06-04, 02-07-04, 13-08-04, 02-08-04, 03-09-04, 06-10-04, 19-11-04...). Ces fréquentes interactions ont notamment permis de mettre en place les apports de chacune des parties. Le contrat qui cadre les relations entre PX et le LIM prévoit que les droits de propriété industrielle

soient répartis à 50/50 entre les deux parties en fonction des apports de chacun. Dès sa création, un comité de pilotage mixte CEA/Protein'eXpert est mis en place.

1.3.1.1. Les apports de Protein'eXpert

Pour le fonctionnement de la nouvelle plate-forme RoBioMol, la start-up transfère l'ensemble des protocoles, des vecteurs et savoir-faire qu'elle a développé précédemment dans le cadre de sa propre plate-forme. Elle met également à disposition de la nouvelle plate-forme, logiciels et assistance à l'analyse des résultats. L'encadré ci-dessous, issu de l'un des comptes-rendus de réunion entre le LIM et Protein'eXpert, présente en détail les différents apports.

Apports de Protein'eXpert	
1-	Vecteurs d'expression série pLX (pour clonage-production protéines recombinantes), pSF04 (pour co-développement)
2-	Protocole « Clonage LIC pour une étude haut débit » (PROT030)
3-	Protocoles « expression solubilité et purificabilité » (PROT027)
4-	Logiciels de design des oligonucléotides pour PCR et clonage LIC
5-	Savoir-faire sur le clonage LIC
6-	Assistance à l'analyse critique des résultats (scoring) et à la prise de décision sur la mise à l'échelle

Source : extrait d'un compte-rendu de réunion de coordination Protein'eXpert / LIM

1.3.1.2. Les apports du LIM

Pour sa part, le laboratoire apporte l'automatisation des procédés de clonage et de purification de protéines, l'optimisation ou la mise au point de certains protocoles et la mise en place d'une base de données pour la gestion de ces dernières.

Apports du LIM	
1-	Mise au point ou optimisation de protocoles : purification produits PCR, transformation multi-souches format 24 puits, optimisation de l'utilisation du milieu auto induction, Lyse bactérienne et séparation des protéines solubles/insoluble par filtration, purification protéines recombinantes par chromatographie d'affinité (NiNTA)
2-	Automatisation des procédés de Clonage sur Microlab Star Hamilton, par programmation: 3 programmes (PCR, Purification PCR, T4 LIC/Transformation)
3-	Automatisation des procédés de purification de protéines sur Microlab Star Hamilton, par programmation : 3 programmes (Lyse, filtration, purification)
4-	Site web de présentation du service RoBioMol (internet) avec formulaire de demande (intranet)
5-	Gestion des données sur fichiers Excel, mise en place d'une base de donnée sous Access et adaptation du LIMS HAL X (CNRS, Gif/Yvette)
6-	Protocole d'insertion site de clivage TEV

Source : extrait d'un compte-rendu de réunion de coordination Protein'eXpert / LIM

1.3.1.3. Les apports communs (co-développement)

Outre les apports de chacun, le LIM et Protein'eXpert ont développé en commun deux vecteurs supplémentaires : vecteur pLIM01, pLIM02 et une méthodologie d'analyse automatique des séquences.

Le contrat qui lie Protein'eXpert au LIM prévoit que ses activités de co-développement se poursuivent. D'après Tristan Rousselle, PDG de la start-up, les améliorations apportées à la plateforme se font en fonction de la vision « marché » grâce à la demande clients, il ajoute également : « ces plateformes s'améliorent quand elles tournent sur des projets concrets ».

1.3.2. Le fonctionnement de la plate-forme

On peut dater le début du projet de transfert à 2003, l'installation des différents équipements ayant pris un an, les premières exploitations de RoBioMol datent de janvier 2005.

1.3.2.1. Prestations réalisées

L'expression de protéines recombinantes reste un défi et les chercheurs perdent souvent un temps considérable à cloner leurs gènes cibles et essayer d'exprimer les protéines correspondantes. La plate-forme RoBioMol offre un service de clonage et de test d'expression dans E. Coli. Cette prestation inclut : la purification de plasmide, le clonage de gènes dans une série d'expressions brevetés et le test d'expression et de purification des protéines. Les données sont traitées et gérées via un système de gestion de l'information du LIM (RoBioLIMS) spécifiquement développé pour la plate-forme.

Le client fournit la matrice d'ADN (ADN chromosomique, plasmide, fragment de PCR...) et la séquence d'ADN vérifiée de la cible. Le livrable fourni par la plateforme comprend :

- gène cloné et validé par séquençage (vecteur PX déposé)
- rapport d'étude détaillé qui reprend le travail effectué et propose des recommandations
- 10 à 100 microgramme de protéines (suffisant pour faire une puce)

Prestation réalisée par RoBioMol

Le clonage automatisé seul

- Design d'oligonucléotides et amplification par PCR
- Clonage dans un vecteur d'expression E.coli (brevet Protein'eXpert)
- Contrôle des séquences d'ADN de 2 clones.

L'expression et la purification de protéines automatisées

- 2 clones E. coli testés
- Fractionnement cellulaire (Protéines Solubles et Insolubles)
- Purification d'affinité à petite échelle (capacité : 200µg)
- Analyse par SDS-PAGE
- Rapport détaillé permettant la production dans le laboratoire du client
- Transfert du système d'expression (plasmide et souche)

La plateforme garantie les moyens, mais pas les résultats, le taux de réussite étant de 50% en moyenne. Tristan Rousselle, PDG de Protein'eXpert, tient à préciser : « aucune des prestations réalisées par RoBioMol ne peut être qualifiée de prestation standard ». L'ensemble des automates

et instruments qui composent la plateforme (Qiagen BioRoBot 8000 et Hamilton Microlab Star) est la propriété du CEA.

1.3.2.2. Personnel impliqué

Le personnel mobilisé par la plate-forme peut dépendre de trois employeurs distincts : Protein'eXpert, la start-up, le CEA, institut de rattachement du LIM, et la Génopole Rhône-Alpes (à travers la Fondation Rhône-Alpes Futur). La Plateforme mobilise deux personnes à plein temps, un ingénieur et un technicien et deux autres à temps partiel, un autre ingénieur et un chercheur.

- B. Gallet, technicien CEA travaille à temps plein sur la plateforme. Il a été embauché spécifiquement pour cette fonction au sein de la Plateforme RoBioMol depuis 1,5 ans.

- M. Noirclerc-Savoie est ingénieur (docteur en biologie) à temps plein. Elle a également été embauchée spécifiquement pour la plateforme par la Fondation Rhône-Alpes Futur en CDI depuis un an. Elle était en post-doc dans le laboratoire du LIM avant son embauche.

- T. Vernet, chercheur CEA, est directeur du LIM et également responsable de la Plateforme pour 20% de son temps.

- V. Monchois est ingénieur chez Protein'eXpert et consacre 20% de son temps à la plateforme. Docteur employé depuis 3 ans par la société PX, V. Monchois joue essentiellement un rôle de coordinateur technique.

1.3.2.3. Clients / Tarification des prestations

La Plateforme est ouverte aux membres du PSB, de l'Institut de Virologie Moléculaire et Structurale (IVMS)⁴¹, aux autres laboratoires académiques et aux sociétés privées. Protein'eXpert gère l'ensemble des relations commerciales de la plateforme à l'exception des liens avec les membres du PSB et de l'IVMS qui sont gérés directement par le LIM. Protein'eXpert a apporté 90% des clients de l'activité de la plateforme en 2005, première année de fonctionnement. Cette clientèle, principalement française et européenne, se compose :

50% de laboratoires académiques (prix spécifique 50% moins cher)

20 % de sociétés de Biotechnologies

30% de groupes pharmaceutiques

Cette segmentation de la clientèle est tout à fait différente de celle des autres activités de services de la société, moins dédiées aux institutions publiques :

10% de laboratoires académiques

50 % de sociétés de Biotechnologies

40% de groupes pharmaceutiques

La clientèle de RoBioMol compte majoritairement des sociétés ou laboratoires qui sont déjà clients chez Protein'eXpert. Les prestations de services que P'X offre à ses clients à travers RoBioMol lui permettent généralement de proposer une option supplémentaire à ses clients et,

⁴¹ IVMS est situé dans un bâtiment commun avec le PSB (Partnership for Structural Biology). Les sujets de recherche, qui sont menés en étroite collaboration avec le PSB au niveau technique, concernent l'adénovirus, le virus d'Epstein-Barr, le virus de l'hépatite C et les des virus à ARN négatif dont en particulier le virus de la grippe.

pour quelques cas, de capter de nouveaux clients. Sur l'ensemble des prestations réalisées sur la plateforme RoBioMol, 1/3 sont de pures prestations de services et 2/3 sont réalisées dans le cadre de projet de R&D (exp projet européen, projet pôle de compétitivité).

La Plateforme RoBioMol applique une tarification différente en fonction du type de clients :

- Les clients publics captifs correspondent aux membres du PSB et de l'IVMS. Pour ce groupe de clients, la tarification compte le coût des réactifs plus les consommables mais pas le coût du personnel.
- Les autres académiques et les industriels paient le coût réel de la prestation, soit entre 400 et 800 euros, plus une marge qui amène le prix de vente à 1500 euros en moyenne. D'après T. Rousselle, PDG de Protein'eXpert, la fixation du prix de vente est assez difficile car il n'existe pas vraiment de prix de marché. A titre de référence, il évoque toutefois le prix de vente qu'Eurogentec pratiquait lorsque cette société était chargée de commercialiser les prestations de la plateforme de PX : 6000 euros.

1.3.2.4. Un fonctionnement original par « campagne de production »

Pour rentabiliser l'ensemble des équipements, la plateforme fonctionne par « campagne de production ». La demande est mutualisée autour de cinq campagnes annuelles d'une durée de 6 semaines chacune et d'une capacité de 96 unités de protéines. La première campagne date de janvier 2004 et portait sur 4 unités de protéines, la seconde sur 10 unités, la troisième sur 48 unités (1/2 boîte) et la 4ème campagne (fin 2005) devrait atteindre 96 unités, soit une boîte. En 2006, le projet « pôle de compétitivité » devrait permettre d'atteindre les 100.

Entre chaque campagne de production, l'équipe dédiée à la plateforme chez PX comme au LIM a pour mission de développer et améliorer les procédés de RoBioMol :

- réduction des coûts,
- augmentation de la qualité
- augmenter le débit fiabilité des procédés.

1.3.3. Evolutions et performances de la plate-forme

Ce paragraphe présente les principaux concurrents de la plateforme et les pistes d'évolution telles qu'elles sont perçues aujourd'hui par les acteurs.

1.3.3.1. Les concurrents de la plateforme

Les principaux concurrents de la plateforme RoBioMol sont des plateformes publiques telles que la plateforme du Génopole de Marseille, celle d'Orsay ou encore celle de l'Institut Pasteur. De telles plateformes existent également dans des pays européens limitrophes tels que l'Allemagne.

Si cette plateforme connaît la concurrence des plateformes publiques, il n'en est pas de même avec les plateformes privées qui ne se sont pas développées sur ce seul créneau.

1.3.3.2. Quelles performances pour la plateforme ?

Les visions des acteurs de la plateforme semblent assez partagées sur ce point. Du point de vue de l'acteur privé, le chiffre d'affaires dégagé par la plateforme reste faible (75 000 euros en 2004-2005). Cette activité est en effet assez marginale pour la société puisqu'elle ne représente que 5% de chiffre d'affaires annuel réalisé par Protein'eXpert. De plus, la plateforme n'utilise, d'après T. Rousselle, que 30 à 40% de ses capacités de production. De ce fait, la sélectivité des projets est assez faible, voire quasiment inexistante. P'X fait systématiquement une proposition aux clients dont les projets peuvent gagner en valeur ajoutée en passant par la plateforme. Comme le montre le chiffre d'affaires de la plateforme, assez peu de projets sont concernés. L'implication de la société dans la plateforme reste néanmoins stratégique car elle permet à P'X « *de garder cette Plateforme sous le coude en attendant que le marché ne se développe* ».

Pour les acteurs publics, la question de la performance ne se pose pas dans les mêmes termes. Pour le LIM, la plateforme permet non seulement d'avoir des capacités d'analyse précieuses pour ces thématiques, mais elle lui a également permis de bénéficier de deux personnels techniques dédiés. D'après le directeur du LIM, la plateforme RoBioMol : « *apporte une certaine « visibilité » au laboratoire, lui donne accès à une technologie et accroît sa productivité* ». Elle lui permet également de se rapprocher d'une culture « qualité » et de mieux connaître le fonctionnement d'une structure industrielle, grâce notamment au lien avec Protein'eXpert.

1.3.3.3. Les évolutions possibles

D'un point de vue technologique, la plateforme pourrait s'étendre vers d'autres vecteurs d'expression que E. Coli. L'ingénieur en charge du développement, V. Monchois, étudie notamment d'autres systèmes d'expression tels que les insectes.

D'un point de vue commercial, l'ambition est de développer davantage de gros projets de recherche que d'accroître la vente de prestations de services.

2. LE PARTENARIAT PUBLIC / PRIVE : UN MODELE IDEAL ?

Comme l'a montré la première partie de cette étude de cas, le développement de la plateforme RoBioMol a été possible grâce à l'évolution de son business model. De nature totalement privée au départ, la plateforme passe d'un modèle porté par une start-up de services à un modèle économique hybride public / privé. Cette seconde partie cherche à comprendre les facteurs qui ont été déterminants dans le passage d'un modèle complètement privé à un modèle mixte. Pour ce faire, on s'interrogera tout d'abord sur les limites du modèle privé pour mettre ensuite en avant les éléments qui tendent à expliquer la « réussite » du modèle hybride.

2.1. Un modèle privé non viable

L'observation du cas RoBioMol montre que dans certains contextes (marché embryonnaire, service non standard, concurrence publique) le modèle privé adossé à une start-up atteint rapidement ses limites. Les principales difficultés auxquelles P'X a du faire face sont d'ordre financières et commerciales.

2.1.1. Des capacités limitées

2.1.1.1. Capacité financière et saut technologique

Dans le domaine des sciences de la vie, l'engagement dans une activité de services impose un rythme de renouvellement des équipements très rapide. Cette capacité de renouvellement des technologies impose aux acteurs des investissements non négligeables et par là même une dépendance vis-à-vis des financements externes (Mangematin & Peebaye 2005). La plateforme mise en place par Protein'eXpert, début 2003, s'est très vite retrouvée face à cette situation. Dès décembre 2003, l'équipement utilisé par la plateforme de P'X n'est plus à la pointe et exigerait un renouvellement rapide. Toutefois, les capacités financières limitées de la start-up ne lui permettent pas d'envisager un deuxième investissement à seulement un an d'écart avec le premier. Le partenariat avec le LIM, qui obtient des financements auprès de la Génopole Rhône-Alpes et le CEA permet à P'X de dépasser cette limite. L'équipement acquis par le LIM en 2004 pour la plateforme RoBioMol intègre un saut technologique appréciable par rapport à l'équipement exploité par P'X.

2.1.1.2. Une « force de vente » qui reste insuffisante

Comme Protein'eXpert, de nombreuses sociétés telles que Genset, Eurogentec ou encore Eurofins se sont développées sur une activité de service dédiée aux acteurs des sciences de la vie (Mangematin V. et al. 2003). Le business model de ces sociétés s'appuie principalement sur un réseau commercial étendu. Ainsi, Eurofins qui peut se définir comme une chaîne de laboratoires proposant des tests pour les produits alimentaires, pharmaceutiques et l'environnement a assis sa stratégie sur l'acquisition d'un portefeuille de clients étendu. Pour se faire, elle a procédé à différents rachats (Agrogene en 2002, GeneScan en 2003) qui lui ont permis d'accroître sa base clients (secteur de la semence, secteur agro-alimentaire) et d'établir des relations clients de proximité. On peut également citer le cas d'Eurogentec qui propose une gamme de service à façon étendue et qui a su, grâce à un réseau commercial conséquent, rester au contact des utilisateurs (Mangematin et Peerbaye 2005). Or, en 2003, Protein'eXpert ne compte que 25 salariés dont seulement 6 pour couvrir les domaines commercial, marketing, financier, qualité et administratif et ne dispose pas d'un réseau commercial comparable à celui d'Eurofins ou Eurogentec. Pour pallier cette insuffisance, Protein'eXpert établit un partenariat avec Eurogentec dès 2003 qui doit, en s'appuyant sur son réseau de distribution et sa force de vente, vendre les services liés à la nouvelle plateforme haut débit de P'X. Mais, d'après T. Rousselle, PDG de Protein'eXpert, les résultats sont décevants avec seulement 10 000 euros de chiffre d'affaires fractionné entre 5 clients. Face à ces résultats et aux difficultés rencontrées pour motiver la force de vente d'Eurogentec, P'X décide de mettre un terme à cette coopération fin 2003.

2.1.2. Processus non routinisé, un marché embryonnaire et concurrence publique

2.1.2.1. Un processus non routinisé

Le service rendu par la plateforme de Protein'eXpert, comme les prestations de la plateforme RoBioMol aujourd'hui ne peuvent pas être qualifiés de standard. Par conséquent la production non encore routinisée de la plateforme dépend encore des connaissances scientifiques et techniques. Un lien fort avec la recherche est donc nécessaire pour poursuivre l'activité et le développement de cette plateforme. Si l'on reprend l'exemple d'Eurogentec, les technologies

utilisées sont au contraire totalement routinisées, ce qui est loin d'être le cas de Protein'eXpert. Dans ce cadre, à savoir peu de processus de routinisation, une technologie non standardisée et des connaissances non stabilisées, il paraît assez difficile pour une entreprise d'obtenir de bonnes performances.

2.1.2.2. Un marché embryonnaire et une concurrence publique déstabilisante

Comme Kim & Kogut (1996) le rappellent, l'incertitude et la volatilité des marchés rendent le choix des technologies très difficile. Lorsque Protein'eXpert fait le choix en 2002 d'investir sur la production des protéines à haut débit, la société fait le pari qu'un nouveau marché va s'ouvrir. Mais après un an d'activité, force est de constater que la clientèle reste marginale, les clients ont du mal à formuler leur demande et les budgets requis restent difficiles à débloquer. Les propos de T. Rousselle, PDG de Protein'eXpert résument assez bien la situation : « *le marché n'est pas encore mûre* ».

De plus, si Protein'eXpert ne subit pas la concurrence d'autres sociétés de services, il n'en est pas de même du côté public où plusieurs établissements (CNRS Marseille, Orsay, Pasteur) développent des plateformes similaires. Ces deux éléments de contexte, à savoir un marché encore embryonnaire et une concurrence publique en développement laissent assez peu de place pour la viabilisation d'un modèle économique complètement privé.

2.2. Le modèle mixte : une solution ?

2.2.1. Une volonté institutionnelle

La Fondation Rhône-Alpes Futur qui a en charge le développement économique de la Génomol souhaitait dissocier l'activité recherche et l'activité commerciale des plateformes de la Génomol. Pour ce faire, il semblait cohérent à la fondation de confier l'exploitation commerciale des plateformes à des sociétés privées.

Si ce modèle hybride semble avoir assez bien fonctionné dans le cas de la plateforme RoBioMol, il n'en est pas de même pour la plateforme protéomique. Considéré comme le représentant et le porte parole le plus légitime dans la région Rhône Alpes, le laboratoire de chimie des protéines devient très rapidement le porteur du projet protéomique. Genome Express, société grenobloise de service (séquençage), qui entretenait des liens étroits avec le laboratoire de chimie des protéines est tout d'abord apparue comme le partenaire idéal pour assurer l'exploitation commerciale de la plateforme protéomique. Dans ce sens, un consortium (Genostar) avait été mis en place. Outre, les objectifs scientifique de ce consortium, ce dernier apparaissait comme un premier maillon vers l'exploitation commune (public/ privé) de la plateforme. Mais assez rapidement (un an) la société Genome Express se désengage du consortium. Pour pallier à ce désengagement, d'autres partenariats sont ensuite envisagés. Mais là encore aucun partenariat solide ne se dégage. Ce dernier exemple montre que l'établissement d'un modèle hybride semblable à celui de RoBioMol est loin d'être évident à mettre en place qui semble soumise à certaines conditions. Le paragraphe suivant expose l'un des facteurs qui nous est apparu comme déterminant dans la réussite de la mise en place de RoBioMol.

2.2.2. Une histoire de personnes...

2.2.2.1. L'expertise d'une équipe

Le service issu de la plateforme RoBioMol n'est pas standardisé, il découle de processus non routinisés qui restent encore intimement liés aux compétences techniques et théoriques de l'équipe de Protein'eXpert qui les a développés. Comme l'a montré von Hippel à travers la notion de « *sticky knowledge* », les connaissances et compétences « collent » aux personnes (von Hippel 1990). Il apparaît dès lors assez difficile de développer une plateforme identique sans impliquer cette équipe. A cet égard, le transfert de connaissances et compétences entre P'X et le LIM et l'exploitation commune de cette plateforme semble non seulement cohérente mais nécessaire. Sans l'appui de l'équipe de P'X et de son expérience acquise lors de la mise en place et du fonctionnement de la première plateforme, le développement de la plateforme RoBioMol n'aurait pas suivi la même trajectoire.

2.2.2.2. Des relations inter-personnelles comme ciment du partenariat

Une fois encore, la partie immergée de l'iceberg, à savoir « les relations informelles » entre les individus semblent jouer un rôle non négligeable. Outre la proximité géographique, le LIM et P'X sont tous deux implantés sur le polygone scientifique grenoblois, les relations entre la société et le laboratoire sont soutenues par de forts liens personnels. Ses relations interpersonnelles entre T. Vernet, directeur du LIM, T. Rousselle, PDG de la start-up et N. Mouz, directeur scientifique de P'X (dont T. Vernet a dirigé la thèse), prennent essence au sein même du laboratoire puisque la société P'X est un essaimage du LIM. Ces liens interpersonnels soutiennent un fort sentiment de confiance entre les parties et une forte volonté de la part du laboratoire « mère » de donner les moyens à « sa » start-up de poursuivre son développement.

BIBLIOGRAPHIE

- Branciard A. (2005), « Le développement économique lie aux potentiels scientifique et technologique en génomique : action publique nationale et dynamique régionale en PACA : le cas de Marseille Nice Génopole ».
- Kim, D-J., Kogut B. (1996), “Technological Platforms and Diversification“, *Organization Science*, vol 7, n°3.
- Mangematin V. et al. (2003), « Sectoral system of innovation, SMEs development and heterogeneity of trajectories », *Research Policy*, 32 (4).
- Mangematin V., Peerbaye A. (2005), “Les grands équipements en sciences de la vie : quelle politique publique ? *Revue française d'Administration Publique*.
- Von Hippel E. (1990) « Sticky Information and the locus Problem Solving : implications for innovation. *Management Science* 40.

ANNEXE 1 : Génopole Rhône-Alpes

Les campus scientifiques et universitaires de Lyon et Grenoble se sont associés pour donner naissance à la **Génopole Rhône-Alpes** labellisée en Mars 2000. La concrétisation de ce label a notamment consisté en l'installation de plates-formes technologiques réparties sur les deux sites pour aider à la réalisation des différents projets :

1. Plate-forme technologique de bioinformatique (Lyon et Grenoble)
2. Plate-forme technologique pour l'étude du transcriptome et production de biopuces (Lyon et Grenoble)
3. Plate-forme technologique pour l'étude du protéome (Grenoble)
4. Plate-forme technologique pour l'exploration fonctionnelle des gènes (Lyon) avec quatre sous plate-forme : Plate-forme Animage, Plate-forme Anigene, Plate-forme Animet, Plate-forme Anipath.
5. Plate-forme technologique de biologie structurale (Grenoble), dont RoBioMol est l'un des composants.

Sources

- Entretien qualitatif avec le dirigeant de la société Protein'expert Tristan Rousselle
- Entretien qualitatif avec le dirigeant du laboratoire LIM et responsable de la plateforme RoBioMol, Thierry Vernet
- Entretien qualitatif avec D. Christiaen, business development, Génopole Rhône-Alpes.
- Comptes annuels de l'entreprise
- Compte rendu de réunions du comité de pilotage de la plateforme
- Note interne sur la structuration de l'entreprise
- Documentation d'entreprise confidentielle

Chapitre 4 : La plate-forme transcriptome du Service de Génomique Fonctionnelle (CEA, Evry)42

Ashveen PEERBAYE

EMERGENCE D'UN PROGRAMME DE RECHERCHES EN GENOMIQUE FONCTIONNELLE ET INSTALLATION DU SGF SUR LE SITE D'EVRY

Pour comprendre la construction et l'activité de la plate-forme transcriptome du Service de Génomique Fonctionnelle (SGF) du CEA à Evry, il convient de remonter aux processus sociohistoriques qui, aux débuts des années 1990, aboutissent à l'implantation d'un programme dédié à la génomique fonctionnelle et à l'étude du transcriptome sur le site d'Evry. Ces processus sont directement liés aux activités de recherche menées par le laboratoire Généthon, et à la mise en œuvre du Projet Génome Humain en France.

Au moment de la mise en place du laboratoire Généthon à Evry en 1990, sous l'impulsion de Jean Weissenbach et Daniel Cohen (Rabeharisoa et Callon, 1999 ; Peerbaye, 2004), le biologiste Charles Auffray est intégré au laboratoire en tant que directeur scientifique, avec un programme visant à promouvoir la génomique fonctionnelle. Auffray propose en effet, dans le cadre du GIP Génome (qui se met en place en 1990) un projet baptisé « Genexpress », visant à exploiter la banque d'ADN installée à Evry afin d'étudier les mécanismes d'expression des gènes, en se basant sur la technologie des ADNc. Genexpress représente globalement le volet « génomique fonctionnelle » du Programme Génome Humain français.

Administrativement, Genexpress est localisé à Villejuif, dans une unité du CNRS (Unité de Génétique Moléculaire et Biologie du Développement, UPR CNRS 420) créée en 1991. Mais de 1990 à 1997, l'essentiel de ses activités se déroulera à Evry.

En 1993, Auffray crée avec trois collègues américains (du NIH, du Department of Energy et de l'Université de Columbia) un consortium international, baptisé IMAGE (Intégration Moléculaire de l'Analyse du Génome et de son Expression), destiné à produire une base de connaissances autour des données de séquences génomiques, et partager les ressources et les techniques liées à l'analyse fonctionnelle de ces séquences. La partie française d'IMAGE est hébergée par Genexpress.

Entre 1993 et 1997, les relations se dégradent progressivement entre Daniel Cohen et Charles Auffray. Ce dernier reproche à Cohen d'avoir perpétré une « OPA inamicale »⁴³ sur son équipe et son savoir-faire au moment où Daniel Cohen fonde l'entreprise de biotechnologies Genset (Rabinow, 1999). Charles Auffray rapatrie alors les activités de génomique fonctionnelle à Villejuif, où il travaille essentiellement, avec une chercheuse de l'Inserm, Geneviève Piétu, à l'exploitation et à la coordination du consortium IMAGE. Cette époque de recompositions marque

⁴² Le cas présenté ici est issu d'un travail de terrain initié en 2002 dans le cadre d'une thèse de doctorat en sociologie portant sur la construction de la génomique en France, et sur la place des dispositifs instrumentaux (dont les plates-formes) dans cette construction (Peerbaye, 2004). Des mises à jour des données ont été effectuées en 2003 et en 2005. Les personnes rencontrées pour ce cas sont :

- au SGF : Geneviève Piétu (INSERM, coordinatrice avec les équipes externes), et Xavier Gidrol (chef du service) ;
- à Genopole Evry : Hélène Pollard (chargée de mission « Recherche »), Pierre Tambourin (directeur général de Genopole Evry).

⁴³ Entretien de N. Giverneaud et J.-F. Picard avec Charles Auffray, le 14 janvier 2001. <http://picardp1.ivry.cnrs.fr/Auffray.html>

également la fin des activités de recherche fondamentale entreprises directement par Généthon⁴⁴, et l'aboutissement du projet Genopole Evry en 1998, organisme fédérateur par lequel s'effectue sur ce territoire le « passage de relais » des initiatives privées aux pouvoirs publics en matière de pilotage et de mise en œuvre de la recherche génomique fondamentale (Peerbaye, 2004).

Il est important de noter qu'avant 1999 – date à laquelle les recherches scientifiques autour du transcriptome et l'utilisation des puces à ADN s'accroissent à l'échelle internationale⁴⁵ – les compétences françaises en matière de génomique fonctionnelle et de maîtrise de la technologie des puces à ADN (indispensable aux recherches en transcriptomique) se concentrent essentiellement en 4 lieux :

- au sein de Genexpress (UPR CNRS 420), à Villejuif (équipe de Charles Auffray et Geneviève Piétu) ;
- au laboratoire TAGC, à Marseille-Luminy (équipe de Bertrand Jordan et Catherine Nguyen) ;
- aux laboratoires de l'ENS et de l'ESPCI, à Paris (équipes de Claude Jacq, Jean Rossier et Marie-Claude Potier);
- et au sein du projet méthodologique « Biopuces » du laboratoire LETI au CEA, à Grenoble.

A la fin des années 1990, des négociations ont lieu entre le ministère de la Recherche et la direction de Genopole Evry pour que des compétences et des activités en génomique fonctionnelle soient relocalisées à Evry, suite au départ de l'équipe de Charles Auffray à Villejuif. Ces négociations aboutissent en 1999 à la décision de la Direction des Sciences du Vivant (DSV) du CEA d'installer un Service de Génomique Fonctionnelle sur le site de Genopole Evry. Cette décision correspond également au fait que les bibliothèques nationales d'ADNc nécessaires à la fabrication des puces à ADN se trouvent centralisées à Evry, au Centre National de Séquençage (Genoscope), créé en 1997. L'installation du SGF en 1999 est financée par le CEA, à hauteur de 30 MF pour l'infrastructure de base, le personnel de base, l'achat des premiers robots de dépôt, des lecteurs et des ressources.

Le SGF implante ainsi sur le territoire d'Evry une plate-forme technologique dédiée à la fabrication de puces à ADN (*microarrays*) et à leur utilisation dans l'étude du transcriptome. Localisé dans le même bâtiment que le Centre National de Génotypage (créé en 1997) et la direction de Genopole, le SGF occupe une surface de 1 000 m² dont 400 environ sont réservés à la plate-forme proprement dite.

3. DU SERVICE A LA PLATE-FORME

Administrativement, le SGF est un « service » du Département de Radiobiologie et de Radiopathologie de la Direction des Sciences du Vivant du CEA. L'activité de mise au point et de production de puces à ADN qui s'y déploie va être utilisée dans un premier temps de manière interne, afin de permettre aux équipes du laboratoire de poursuivre leurs thèmes de recherches propres : l'étude de l'effet des radiations ionisantes sur les cellules de mammifère (peau et tissu

⁴⁴ A partir de 1999, le laboratoire Généthon se consacrera exclusivement à la mise au point et à la production de vecteurs pour la thérapie génique.

⁴⁵ Cf. Annexe 2. Cette période correspond également aux appels d'offres pour la mise en place des génopoles sur le territoire français.

SGF

Les plateformes technologiques dans les sciences du vivant : quels effets sur les pratiques de recherche et les formes de couplage science-innovation ?

Chef du service
(X. Gidrol, chercheur
INRA)

Coordinatrice avec équipes externes
(G. Piétu, chercheur INSERM)

Responsable Production
(Franck Amiot, ingénieur CEA)

3 Bioinformaticiens
(CEA)

hématopoïétique), et l'analyse de la programmation des cellules souches (kératinocytes, cellules hématopoïétiques et musculaires) en fonction de leur environnement⁴⁶. Le SGF va également être chargé de produire des puces à ADN à destination des autres laboratoires du CEA.

2 techniciennes en
production CEA

2 techniciens production (CDD
de CEA)

2 stagiaires en DESS

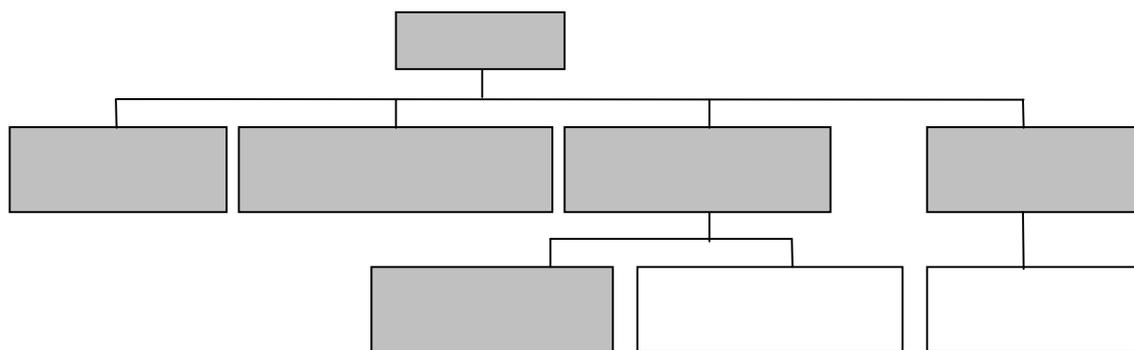
Très rapidement cependant, le SGF va être identifié comme un lieu stratégique disposant des ressources nécessaires à la production de puces à ADN en Ile-de-France. Le laboratoire va bénéficier de subventions du ministère de la Recherche (5 MF) et du Conseil régional d'Ile-de-France (2 MF) pour compléter l'équipement de la plate-forme existante (achat de deux robots supplémentaires et d'un scanner). Ces financements ministériels et régionaux vont surtout servir à ouvrir l'accès à la plate-forme à des équipes hors CEA, dans le cadre de la politique de mutualisation des équipements en génomique qui se met en place à la fin des années 1990⁴⁷. La plate-forme du SGF est ainsi identifiée par le ministère de la Recherche comme l'une des plates-formes franciliennes de production de puces ADN. A ce titre, elle est intégrée au réseau national de transcriptomique, qui regroupe différentes plates-formes technologiques françaises du Réseau National des Génopoles. En 2001, la plate-forme du SGF est identifiée par le groupe RIO comme l'une des 9 plates-formes transcriptome jugées « opérationnelles ». En 2003, elle est labellisée par RIO plate-forme nationale, bénéficiant à ce titre du soutien du ministère de la Recherche (via le Fonds National de la Science).

Entre 1999 et 2001, la plate-forme du SGF connaît une phase d'installation. De juin 2001 à septembre 2001, la période est qualifiée par les acteurs de « rodage » de la plate-forme, qui commence à « bien tourner » à partir de septembre 2001.

C'est à Xavier Gidrol qu'est confiée la gestion de la plate-forme. Titulaire d'un doctorat en Biologie cellulaire et moléculaire (obtenu en 1984 à l'Université d'Aix-Marseille), Gidrol a fait son post-doctorat à Harvard et s'est spécialisé dans la régulation transcriptionnelle de l'expression génétique. Il est recruté à l'INRA, et rejoint le SGF en 2000, qu'il dirige à partir de 2001.

Geneviève Piétu quitte quant à elle Genexpress à Villejuif en 2000 pour s'installer au SGF à Evry, où elle poursuit ses recherches sur les cellules souches, et assure la fonction de « coordinatrice avec les équipes externes ».

En 2003, l'organigramme de la plate-forme du SGF s'établit donc comme suit :



⁴⁶ Les laboratoires du SGF sont le Laboratoire d'Exploration Fonctionnelle des Génomes (LEFG) dirigé par Xavier Gidrol, le Laboratoire de Génomique et Radiobiologie de l'Hématopoïèse (LGRH) dirigé par Diana Tronik-Le Roux, et le Laboratoire de génomique et radiobiologie de la kératinopoïèse (LGRK) dirigé par Michèle Martin. A cela il faut ajouter des projets mêlant chercheurs universitaires et membres du SGF : le projet « Analyse du phénotype de la cellule souche des kératinocytes par le transcriptome et le protéome », dirigé par Gilles Waksman, professeur à l'Université d'Evry ; le projet « Dynamique du transcriptome des kératinocytes de la peau humaine après un stress génotoxique » dirigé par Michèle Martin ; le projet « Etude du transcriptome de la cellule souche musculaire », dirigé par Geneviève Piétu.

⁴⁷ Voir partie 1 sur l'analyse institutionnelle des plates-formes.

La plate-forme transcriptome du SGF est de type « *microarrays* ». Tous les équipements sont localisés au SGF, sur le site de Genopole Evry. La liste des équipements est la suivante :

Robots de dépôt	2 robots spotteurs (Microgrid II de Biorobotics)
Lecteurs de puces à ADN	3 scanners (4000b Axon, Agilent, ScanArray5000 de Packard)
Analyse des images	Logiciels d'analyse d'images commerciaux (Genepix Pro 3.0 et GeneSpring 6.0) 1 logiciel d'analyse « maison » développé au CEA ⁴⁸
Autres	1 robot manipulateur de liquides (CyberlabC250 de Gilson) 1 appareil de RT-PCR quantitative ABI Prism (Perkin-Elmer) 1 BioAnalyser Agilent ⁴⁹ 1 trieur de cellules de type Moflow 2 serveurs informatiques Sun Microsystem

Ces équipements n'ont pratiquement pas évolué depuis 2002, sauf pour les mises à jour des logiciels : il n'y a pas eu d'achat d'appareils nouveaux ou de remplacement des machines depuis l'achat des robots et du scanner.

La plate-forme produit des puces homme, souris, levure et *Arabidopsis*, qui sont fabriquées sur lames de verre, avec dépôt de sondes pré-synthétisées. Les puces proviennent de différentes sources (dont un transfert des banques ADN du Centre National de Séquençage), et ont connu au fil du temps des améliorations notables, qui sont liées à la fois aux progrès techniques accomplis dans le domaine (on peut déposer davantage de sondes sur une puce), à l'obtention de nouveaux clones, et à l'organisation au niveau du Consortium National de Recherche en Génomique (en particulier via le projet « oligos longs »⁵⁰) et à la multiplication des collaborations internationales. La comparaison entre les situations en 2002 et en 2005 illustrent bien ces évolutions :

Situation en 2002 (puces disponibles)

Puce Homme	5 800 clones d'ADNc d'une banque normalisée de cerveau d'enfant 2 300 sondes amplifiées par PCR à l'aide d'amorces de gènes sélectionnés par mots clés 1 500 clones humains sous forme de plasmide caractérisés par le Centre National de Séquençage (CNS)
Puce Souris	2 000 clones d'ADNc provenant de Research Genetics 2 000 sondes amplifiées par PCR à l'aide d'amorces de gènes sélectionnés par mots clés

⁴⁸ A usage exclusif des équipes CEA.

⁴⁹ Appareil qui permet de voir la qualité des ARN et des ADN.

⁵⁰ Pour une présentation du « projet oligos longs », cf. Annexe 1.

	15 000 clones d'ADNc caractérisés par le CNS prévus pour 2002
Puce Levure	Destinées à l'usage exclusif des équipes du CEA
Puce <i>Arabidopsis</i>	

Situation en 2005 (puces disponibles)

Puce Homme	Puce « pangénomique » développée sous l'égide du Réseau national des génopoles contenant 26 400 oligonucléotides (Projet oligos longs)
Puce Souris	15 000 clones d'ADNc provenant de Research Genetics Lame « pangénomique » contenant 26 400 oligonucléotides (Projet oligos longs) 15 000 clones d'ADNc fournis par le National Institute of Aging (NIH), correspondant à 11 000 gènes
Puce Levure	Destinées à l'usage exclusif des équipes du CEA
Puce <i>Arabidopsis</i>	

L'organisation technique de l'activité de la plate-forme se compose de cinq étapes :

Le SGF fabrique et fournit les puces. Les sondes d'ADN sont préparées par PCR, puis les sondes sont déposées par les robots. Des contrôles qualité déterminent si les puces sont bonnes. Ces procédures se passent en interne, puisque les utilisateurs « extérieurs » n'ont pas le droit de manipuler au SGF (ceci est dû au fait que la plate-forme est hébergée par le CEA, qui dispose de réglementations très contraignantes en termes d'accès aux personnes hors CEA). Les utilisateurs reçoivent cependant les protocoles expérimentaux (système de marquage des cibles et traitement des données) et ceux qui le désirent peuvent venir assister à la fabrication des puces.

Les étapes complémentaires, qui concernent l'hybridation (préparation des cibles, marquage, hybridation, lavages) doivent être réalisées dans le laboratoire de l'équipe demandeuse⁵¹.

Le SGF peut procéder sur demande à l'acquisition et à l'analyse des images pour les équipes ne disposant pas de scanner.

L'étape suivante concerne le traitement et l'analyse des images : localisation des spots et positionnement sur une grille ; segmentation du signal, quantification de l'intensité de fluorescence et calcul du bruit de fond ; étapes de correction et de normalisation (pour effectuer des comparaisons d'une expérience à l'autre) ; calcul des ratios entre les intensités des fluorochromes et recherche des facteurs de modulation d'expression entre les échantillons étudiés. Le SGF réalise ces opérations pour les équipes ne disposant pas de logiciel d'analyse. L'équipe de bioinformatique a développé des logiciels « maison » de gestion de ressources, d'analyse d'images et d'analyse de données. La plate-forme du SGF dispose ainsi de deux chaînes d'analyse, la première développée au laboratoire (et dont l'usage tend à être réservée aux labos CEA et aux partenaires privilégiés) et la seconde à partir des logiciels commerciaux Genepix et GeneSpring. Des incertitudes demeurent sur le plan du perfectionnement des analyses statistiques.

En ce qui concerne l'exploitation des résultats sur le plan biologique, l'équipe demandeuse peut valider les résultats obtenus sur la puce par d'autres méthodes. L'exploitation des résultats et l'élaboration des conclusions restent à sa charge.

⁵¹ La plate-forme étant installée au CEA, l'accès aux équipements permettant de procéder à ces manipulations est lui aussi strictement réservé aux membres du CEA.

La plate-forme suit une démarche qualité depuis 2001, avec quatre tests qualité, pratiqués selon des procédures standard, réalisés sur chaque lame tout au long de la chaîne de production. Cette assurance qualité fait encore l'objet d'améliorations, surtout en ce qui concerne la définition des seuils de rejet.

Les différentes missions qui sont progressivement confiées à la plate-forme du SGF se traduisent par un « feuilletage » de son statut. La plate-forme transcriptome du SGF est en effet chargée de :

- produire et fournir des puces aux équipes académiques et aux partenaires industriels à l'échelle nationale ;
- produire des puces pour l'ensemble des départements de la DSV ;
- développer de nouveaux concepts de puces⁵² ;
- et de produire en interne des puces pour les programmes de recherche propres au SGF.

Il a été nécessaire aux acteurs de mettre en place des procédures de fonctionnement et d'accès permettant de réguler l'activité de l'entité, et de lui permettre de remplir ces différentes missions.

4. LA PERIODE 2001-2004 : UNE ORGANISATION TECHNIQUE DE L'ACTIVITE ET UNE REGULATION DE L'ACCES TYPIQUES D'UNE PLATE-FORME « RIO »

Entre 2001 et 2004, l'organisation technique de l'activité et la régulation de l'accès à la plate-forme transcriptome (ouverture aux utilisateurs extérieurs) qui se mettent en place au SGF sont typiques des « bonnes pratiques » que les organismes publics de recherche, le ministère et les genopoles essaient de mettre en place à travers la coordination RIO⁵³.

L'accès aux équipements est différencié selon que l'utilisateur appartient ou non au CEA. Pour les équipes de recherche internes au SGF ainsi que celles issues des différents départements de la DSV, il y a accès direct. Pour les utilisateurs extérieurs (non CEA), il n'existe pas de différence *a priori* dans les modalités d'accès entre usagers académiques et usagers industriels, et les projets sont soumis à acceptation par un comité de pilotage, mis en place en mars 2001, et qui définit les modalités d'accès et de fonctionnement de la plate-forme pour les utilisateurs extérieurs, ainsi que la gestion scientifique de l'activité. La composition et le fonctionnement de ce comité de pilotage sont similaires à ce qui peut s'observer dans la plupart des plates-formes génomiques labellisées RIO qui se mettent progressivement en place à cette même époque :

Le comité est mixte, afin de représenter tous les organismes, et est composé de huit membres (2 membres du SGF, 2 membres de l'ENS, 1 CNRS, 1 INRA, 1 Inserm, ainsi qu'une chargée de mission Genopole Recherche⁵⁴). Ce comité de pilotage procède à une sélection sur dossier des projets. Les postulants doivent envoyer un document de deux ou trois pages décrivant le projet de recherche nécessitant les puces à ADN (la coordinatrice fournit un modèle de projet-type). Le comité ne juge pas la qualité scientifique de ce projet, mais en évalue la méthodologie, sur la base de critères tels que : l'adéquation entre la demande et l'intérêt d'utiliser la technologie biopuces ;

⁵² Une partie des recherches sur les biopuces menées à Grenoble par le CEA s'est donc trouvée relocalisée à Evry du fait de la création du SGF.

⁵³ Rappelons que la plate-forme transcriptome du SGF est identifiée par RIO comme plate-forme opérationnelle dès 2001, et voit cette identification confirmée en 2003. Le ministère de la Recherche la labellise quant à lui plate-forme à vocation nationale. Voir partie 1.

⁵⁴ Christian Auclair (IGR, ENS) ; Francis Galibert (CNRS) ; Xavier Gidrol (SGF/CEA) ; Claude Jacq (ENS) ; Geneviève Piétu (SGF/CEA) ; Hélène Pollard (Genopole) ; Jean-Paul Renard (INRA) et Fernando Arenzana (INSERM).

la faisabilité du projet ; l'expérience préalable d'utilisation de techniques similaires ; l'environnement scientifique et matériel... Il y a également une évaluation informelle de la « motivation » des demandeurs.

Le nombre de rejets de demandes est faible, notamment parce que la plate-forme n'est pas saturée. Au départ il était prévu que la plate-forme soit ouverte uniquement aux équipes franciliennes, mais entre 2001 et 2003 plusieurs demandes parviennent au SGF en provenance de laboratoires de province (par exemple Lyon, mais aussi des demandes jugées « plus surprenantes », venant des génopoles de Strasbourg et de Montpellier, qui sont pourtant censées disposer de leur propre plate-forme transcriptome...) Les demandes acceptées proviennent donc de la France entière⁵⁵. Quelques projets jugés trop flous (« on ne voyait pas ce qu'ils voulaient faire ») ou manquant de motivation sont tout de même refusés.

L'activité de production des puces par le SGF a toujours été irrégulière, avec des « pics » de production, notamment au moment où le SGF a proposé de nouvelles lames à 30 000 clones (les équipes ayant travaillé avec les anciennes lames ont voulu refaire les expériences avec les nouvelles puces). Le SGF a produit 2 557 puces en 2001, et 3 900 puces en 2002. La capacité de production actuelle de la plate-forme est de 10 000 puces par an. Entre 2002 et 2004, l'activité de la plate-forme s'est plus ou moins stabilisée. La répartition des puces produites se fait à environ 30% en interne pour le SGF (qui vont sur des thématiques cellules souches et différenciation), 40% pour d'autres labos du CEA (Fontenay-aux-Roses, Saclay...) et 25% pour les équipes extérieures. Il y a des surplus de production qui correspondent à environ 30% de l'activité de production de puces pour l'extérieur.

Durant cette période, le SGF essaie également de réfléchir à des modalités de « facturation » de ses prestations, et décide de « facturer » ses services au coût de revient. En fait, aucune véritable procédure de tarification ne se met en place : les demandeurs participent aux frais de fonctionnement de la plate-forme, et une simple « convention de collaboration » est établie entre le SGF et l'équipe demandeuse.

Deux types de puces sont proposés : une puce à 5 000 dépôts, estimée à 100 € pièce, et dans un deuxième temps une puce à 11 000 dépôts, estimée à 150 €. Ce prix est calculé en tenant compte de l'ARN-polymérase pour faire les PCR, du gel d'agarose, des aiguilles de robots, de la fabrication de la lame, des contrôles qualité, des supports pour l'archivage des données, de l'amortissement des appareils et de la maintenance. N'entrent pas en ligne de compte les frais de personnel. La lecture des lames et l'analyse d'image sont effectuées à titre gracieux par le SGF dans le cadre de ses collaborations. Les puces sont distribuées par séries de dix, surtout pour éviter le gaspillage des ressources.

Ces « tarifs » ont été établis comme valant pour tous les utilisateurs académiques extérieurs. La question des utilisateurs industriels s'est très peu posée car malgré des contacts avec les industriels (surtout les start-up installés à Genopole Evry, comme UroGen et Neurotech), il n'y a pratiquement pas eu de projets entre le SGF et des utilisateurs industriels. C'est pourquoi, pour ces cas exceptionnels, le SGF a simplement « un peu majoré les prix, mais pas énormément », sur des bases très informelles. La question de la tarification pour utilisateurs industriels n'a donc pas été bien définie parce que, selon les responsables, le « problème ne s'est pas franchement posé »⁵⁶.

⁵⁵ Cette situation s'est bien entendu amplifiée avec la labellisation de la plate-forme en plate-forme à vocation nationale.

⁵⁶ Nous revenons plus loin sur les raisons pour lesquelles « le problème ne s'est pas posé ».

La seule formalisation juridique des relations entre le SGF et les usagers de la plate-forme s'est donc résumée à une convention de collaboration, qui aborde des points tels que la participation aux frais et les modalités de publication des résultats.

La question de la publication des résultats obtenus grâce à la plate-forme est un thème central. Le SGF a demandé que la toute première publication fasse apparaître G. Piétu au rang des auteurs (c'est une manière de « compenser » ce que son rôle de coordinatrice lui fait perdre en travail de recherche personnel et en publications...) Les publications suivantes ne sont pas soumises à cette requête. Il est aussi prévu qu'après publication, les résultats obtenus par les différentes équipes utilisatrices soient intégrés dans une base de données publique du SGF, l'objectif étant de développer un réseau constitué de l'ensemble des équipes ayant travaillé sur les mêmes puces mais avec du matériel biologique différent.

Cette convention de collaboration, outre son manque de rigueur juridique (d'un point de vue formel) est aussi inapte à traiter le cas des industriels, surtout en ce qui concerne les tarifs, les modalités de publication des résultats, et leur intégration dans la base de données publique. A l'analyse, il semble que le SGF ait centré son fonctionnement sur l'établissement de collaborations avec des équipes académiques autour de l'étude du transcriptome, davantage que sur la fourniture pure et simple de puces à des « clients ». Entre 2001 et 2006, une vingtaine d'articles scientifiques importante ayant recours à la plate-forme du SGF sont ainsi publiés⁵⁷.

Le SGF se révèle à l'analyse comme menant des activités qui dépassent le simple cadre de la fabrication et la fourniture de puces. Dès la conception de la plate-forme, il a été question de fournir une « prestation complète », incluant toutes les étapes allant de la fabrication à l'interprétation biologique des résultats des expériences. La justification tenait au fait qu'à l'époque, la plupart des usagers ne disposaient ni des ressources (scanners, logiciels d'analyse...) ni des compétences (en hybridation, en analyse...) pour pouvoir conduire dans son intégralité une expérience utilisant les biopuces. Cependant, la plate-forme s'est trouvée confrontée à deux problèmes : les contraintes en termes d'accès, liées à la réglementation du CEA, et les difficultés à contrôler la qualité de l'étape d'hybridation, étape difficile et longue à contrôler, qui menaçait de freiner le fonctionnement de la plate-forme.

Le SGF a donc fini par proposer un système intermédiaire : la plate-forme fournit les puces, les usagers font les hybridations, et pour ceux qui ne disposent pas du matériel nécessaire, le SGF prend en charge le scan et l'analyse.

Le SGF a également décidé d'effectuer un « accompagnement scientifique » des projets : il fournit les protocoles, ainsi que des conseils pour leur exécution, le traitement et l'analyse des résultats, et entame des discussions sur les difficultés et les problèmes rencontrés par les usagers. Les résultats obtenus sont analysés en commun avec l'équipe du SGF avant la fourniture d'une nouvelle série de puces.

La plate-forme du SGF a dû également faire face, durant la période, à un problème récurrent rencontré par les plates-formes du Réseau national des génopoles, qui a trait aux ressources humaines dédiées à la plate-forme. Les deux techniciens production Genopole, chargés de toute la partie correspondant à l'extérieur (accueil des usagers, lecture des lames, analyse des images...) sont payés sur des CDD de 18 mois. Le fait que ces techniciens soient en CDD pose le problème de la formation de nouveaux personnels, ou la recherche de moyens pour maintenir les techniciens dans des postes plus pérennes.

⁵⁷ Source : PUBMED.

5. LE SGF APRES 2004 : UNE ACTIVITE DE « PLATE-FORME » EN PERTE DE VITESSE ?

Vers la fin de l'année 2003-début 2004, plusieurs évolutions suggèrent que l'activité purement « plate-forme » du SGF, telle qu'elle est idéalement représentée par les normes RIO, commence à s'essouffler⁵⁸. Selon nos analyses, cette relative « perte de vitesse » renvoie moins à un échec du dispositif mis en place à Evry qu'à une profonde reconfiguration des activités, des objets et des méthodes de recherche dans le domaine particulier de la transcriptomique. En particulier, les hypothèses suivantes peuvent être retenues pour envisager les trajectoires possibles de la plate-forme du SGF en termes de production et d'utilisation de puces à ADN :

- La première hypothèse concerne la concurrence de plus en plus forte des puces du système Affymetrix, qui commencent à partir de 2002 à être de plus en plus utilisées par les laboratoires dans le cadre de leurs recherches. Quasi-standard industriel, les puces d'Affymetrix semblent avoir réussi à s'imposer comme standard académique pour les analyses transcriptomiques⁵⁹, au point que le ministère de la Recherche a mis en place à partir de fin 2000 un programme de subvention à l'achat de ces puces par les laboratoires publics de recherche, et a financé l'achat et l'installation de 2 plates-formes Affymetrix (à l'Institut Curie et à la génopole de Strasbourg). Avec la standardisation des puces Affymetrix comme outil de recherche en transcriptomique, l'identité du SGF – qui s'était aussi constitué autour du pari de proposer une alternative au système Affymetrix – semble être appelé à une remise en cause. Les développements récents de concepts innovants autour des biopuces, menés par Xavier Gidrol, semble confirmer cette piste. En effet, l'activité d'innovation en matière de biopuces a pris des dimensions importantes à partir de fin 2003, surtout lorsque les recherches méthodologiques de l'équipe de Gidrol se sont déplacées des puces à ADN « classiques » vers la mise au point de puces à cellules, utilisant les techniques d'interférence ARN et des développements en matière de nanotechnologies. L'équipe de Xavier Gidrol a été la première en Europe à publier en 2004 sur cette technique. En partenariat avec la société d'imagerie cellulaire Imstar, l'équipe de X. Gidrol a développé un système d'analyse des puces, constitué d'une platine motorisée et d'une caméra numérique pilotées par un logiciel informatique, ce qui permet d'automatiser la lecture des puces. L'objectif est ici de réussir à imposer un nouveau format utilisable par l'ensemble de la communauté scientifique. Il semble probable qu'avec ces nouvelles puces à cellules et le dispositif de lecture associé, le CEA veuille réussir là où il avait précédemment échoué avec le procédé MICAM, un dispositif de biopuces novateur qui a cependant été supplanté par le système Affymetrix et les *microarrays* (Peerbaye, 2004). Corrélativement, il semble que l'évolution des intérêts de recherche d'une partie des équipes travaillant en interne au SGF se soit déplacé, notamment pour se focaliser sur le développement des puces à cellules. L'attention semble se déplacer des puces à ADN « classiques » vers des méthodologies innovantes, qui ont des répercussions hors du champ de la transcriptomique (dans le domaine de la protéomique et des nanotechnologies). Cette réorientation semble pouvoir à terme affecter l'identité de la plate-forme.

Parallèlement, la mise en place du projet « oligos longs »⁶⁰ a pu faire baisser l'avantage comparatif dont disposait le SGF en matière de ressources et de savoir-faire dans le domaine des

⁵⁸ Ces évolutions se traduisent également par des mouvements de personnel. Geneviève Piétu, notamment, a quitté le SGF et ses fonctions de coordinatrice avec les équipes extérieures. C'est désormais Franck Amiot qui est le « responsable » de la plate-forme.

⁵⁹ Cf. Annexe 2.

⁶⁰ Cf. Annexe 1.

puces à ADN, en standardisant les formats et les protocoles utilisés pour les expériences transcriptomiques par l'ensemble des plates-formes transcriptome du CNRG.

Une troisième hypothèse concerne la mise en place des cancéropôles (domaine où les recherches utilisent beaucoup les techniques de génomique fonctionnelle et les puces à ADN) qui, en Ile-de-France, a contribué à déplacer et concentrer les programmes de recherches autour du transcriptome vers Paris (à l'Institut Curie principalement). Or les recherches poursuivies au SGF à Evry ne sont pas centrées sur la génomique fonctionnelle des cancers, mais plutôt sur les cellules souches.

Enfin, la faiblesse structurelle des collaborations du SGF avec les industriels semblait au départ renvoyer, selon les responsables, soit au fait que les grandes entreprises du secteur pharmaceutique (Aventis, Sanofi, etc.) disposaient de leurs propres plates-formes transcriptome, soit au fait que les jeunes entreprises innovantes en biotechnologies ne connaissaient pas bien la technologie des puces à ADN, et « attendaient de voir » ce qu'ils pourraient en retirer. Malgré la forte pression de la part de Genopole Evry pour que des collaborations puissent se nouer entre les start-up du campus et la plate-forme, ces dernières ont cependant toujours peiné à se mettre en place. Au-delà des raisons mobilisées par les responsables de la plate-forme, il est possible de rapporter ce faible recours des start-up aux services offerts par les plates-formes publiques à la constitution même des règles d'accès, et à la manière dont ces plates-formes construisent et assignent des rôles à leurs utilisateurs. Il est probable que l'identité fortement orientée « recherche » de la plate-forme du SGF ait été un facteur limitant les collaborations avec le secteur industriel, qui en attendait plutôt des prestations standard (services, formations, conseil, devis, contrat). La création sur le site de Genopole Evry d'une « plateforme technologique » spécifiquement dédiée à la production de prototypes de biopuces à vocation industrielle, baptisée « Open Biochip Center », et hébergée au sein de l'entreprise Serial Genetics (créée en 2003), semble conforter cette hypothèse.

Annexe 1 : Le projet « oligos longs »

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 industriels, de type Affymetrix, 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 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 présynthésés⁶¹. 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*, 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 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)

⁶¹ 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, plus flexibles, qui se basent sur les méthodologies développées par l'équipe de Pat Brown à Stanford.

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.

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). 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 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 françaises⁶² 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).

Cet exemple des « oligos longs » illustre bien comment des processus de mise en commun des équipements ont contribué à l'amélioration des méthodes expérimentales, et ont permis un début de standardisation dans la production des données, et dans les ressources partagées par les plateformes.

⁶² Evry, Grenoble, Marseille, Montpellier, Nice/Sophia Antipolis, Paris-Montagne-Sainte-Genève, Strasbourg, Toulouse.

Annexe 2 : Analyse bibliographique autour du transcriptome et des puces à ADN

L'analyse suivante retrace les références faites dans les articles scientifiques au vocabulaire central à la transcriptomique et à la technologie des puces à ADN (microarrays et puces Affymetrix). Nous avons interrogé la base de données PUBMED (National Center for Biotechnology Information, National Library of Medicine), qui recense des informations bibliographiques de plus de 4 800 revues majeures en sciences biomédicales, publiées aux Etats-Unis et dans plus de 70 pays. Les chiffres présentés sont le nombre d'occurrences des termes dans le titre ou le résumé (*abstract*) des articles référencés.

	2005	2004	2003	2002	2001	2000	1999	1998	1997	1996	1995	1994	1993	1992
Transcriptome	497	397	314	157	81	25	5	2	1	0	0	0	0	0
DNA chip	2313	4436	3519	2553	1571	541	161	20	2	1	1	0	0	0
Affymetrix	476	463	283	144	48	20	12	3	2	8	3	2	2	0
Microarray	3334	3489	2411	1557	833	294	85	21	2	5	3	3	0	0
Microarray + Tumor	951	1187	918	527	282	85	28	7	1	1	0	0	0	0
Microarray + Cancer	914	1108	821	478	273	78	28	6	1	1	0	0	0	0
Microarray + Bacteria	246	359	269	134	92	24	4	0	0	0	0	0	0	0
Microarray + Yeast	129	146	129	92	54	32	8	2	0	1	0	0	0	0

Cette analyse permet (entre autres) de situer autour de 1999-2000 la percée fulgurante des recherches liées au transcriptome et aux puces à ADN dans les sciences biomédicales. Elle permet de voir également l'importance relative des thématiques liées au cancer dans le domaine du transcriptome et l'utilisation des puces à ADN (par rapport aux recherches sur les bactéries et les levures). Elle permet enfin de prendre la mesure de l'intégration des puces Affymetrix dans les recherches académiques à partir de 2001-2002.

Chapitre 5 : La gestion des plates-formes, instrument d'une politique de recherche: le cas Pasteur

Franck AGGERI et Pascal LE MASSON

INTRODUCTION

L'institut Pasteur a mis en place depuis 2000 une politique volontariste en matière de gestion des plates-formes. Cette politique présente des formes originales d'organisation combinant une gestion des moyens communs de recherche et favorise un couplage d'une politique de moyens et d'une politique de recherche. Ce couplage se manifeste par une gestion combinée d'une part, par des critères de performance concernant le fonctionnement des plates-formes (taux d'utilisation élevés, satisfaction des utilisateurs, gamme volontairement réduite des activités conduites, co-publications), d'autre part, par la qualité des projets de recherche qui sont développés à partir de l'utilisation des équipements et des services fournis par ces plates-formes. Pour comprendre les mécanismes ayant favorisé ce cercle vertueux, nous nous appuierons sur trois exemples de projets de recherche ayant mobilisé des plates-formes et sur une description du fonctionnement et de l'organisation de trois plates-formes parmi les quatorze plates-formes qui ont été créées au sein de Pasteur. La première partie présente la politique mise en oeuvre par Pasteur en matière de plates-formes. La seconde partie analyse les dynamiques de recherche autour des plates-formes sur quelques cas. La troisième partie propose une modélisation de ces dynamiques qui se fonde sur le concept de rente d'apprentissage.

1. L'INSTITUT PASTEUR: UN COUPLAGE ORIGINAL D'UNE POLITIQUE DE MOYENS ET D'UNE POLITIQUE DE RECHERCHE

L'institut Pasteur, fondé en 1887 par Louis Pasteur, est une fondation privée reconnue d'utilité publique dont la mission est "de contribuer à la prévention et au traitement de maladies, en priorité infectieuses, par la recherche, l'enseignement et des activités de santé publique". Son budget s'élève à 215,5 millions d'euros en 2005. L'Etat ne contribue qu'à 31% du budget de l'institut ; 46% provenant de ressources propres (redevances, brevets, contrats) et 23% de dons et de legs. L'établissement compte au 31 décembre 2005 2461 personnes. Concernant les statuts des personnels, nombre de chercheurs associés à l'institut ont des statuts publics (CNRS, INSERM, etc.) mais celui-ci emploie 1811 salariés de droit privé, salariés de l'institut; ce qui lui offre une certaine souplesse en terme de gestion de carrières. L'institut est organisé en 12 départements de recherche et compte 130 unités de recherche dont la taille varie entre 10 et 30 personnes. Les domaines de recherche couverts par l'institut sont variés : biologie cellulaire, microbiologie, immunologie, analyse génomique, sciences médicales, épidémiologie, etc.

L'année 2000 a été marquée par l'arrivée d'une nouvelle direction générale dans un contexte difficile de diminution des financements publics. Sous la houlette de Philippe Kourilski, directeur de l'institut entre 2000 et 2005, une série de réformes a été engagée par la direction générale pendant cette période dont se sont fait l'écho les médias des travaux de recherche. Parmi celles-ci

les plus marquantes, indiquons la mise en place d'une politique de programmation de la recherche⁶³, d'une évaluation des unités de recherche, d'une politique de valorisation des innovations (brevets, redevances) et d'une politique de moyens communs.

Notre monographie n'a pas pour objectif d'évaluer les effets de ces réformes. Certaines ont été étudiées dans d'autres travaux de recherche⁶⁴. Nous nous concentrerons sur la politique mise en place par l'institut Pasteur en matière de gestion des moyens communs de recherche ou gestion des plates-formes.

Les actions mises en places par l'institut dans le domaine des plates-formes n'ont pas été étudiées ni vraiment théorisées par l'institut lui-même. Il s'agit ici d'en proposer une analyse et un historique.

Ce cas nous semble particulièrement intéressant dans la mesure où, par rapport d'autres institutions de recherche françaises étudiées dans ce rapport, Pasteur se démarque par la volonté d'élaborer de faire de la gestion des plates-formes un instrument de sa politique de recherche. A partir des entretiens menés, il ressort que c'est aussi l'une des réformes récentes mises en place par l'institut qui prête le moins à controverse avec les chercheurs ; ces derniers ayant, semble-t-il, largement contribué à la mise en place et au fonctionnement de ces plates-formes. Nous reviendrons dans la troisième partie sur les critères de performance qui nous permettent de venir à l'appui de ce diagnostic de succès.

1.1. Historique et structuration des plates-formes au sein de l'institut

L'institut Pasteur décide en avril 2000 de formaliser une politique des plates-formes avec la création de la Direction des Équipements et des Technologies Stratégiques (DETS), rebaptisée en 2004 Technopole Pasteur. Cette création est le produit à la fois du volontarisme de l'institut mais aussi d'opportunités offertes par la politique incitative mise en place par les pouvoirs publics à cette époque. L'appel à propositions lancé par le ministère de la recherche en 1999 pour créer un Réseau National de Génopoles a ainsi été l'occasion pour l'institut Pasteur de créer, avec le soutien financier du ministère de la recherche, Pasteur Génopole Ile-de-France, spécialisée sur les micro-organismes pathogènes. Pasteur Génopole Ile-de-France, financée en partie sur des fonds publics, fait l'objet d'une gestion financière et de règles spécifiques - concernant notamment l'ouverture des plates-formes à des équipes de recherche extérieures à l'institut. Le choix de l'institut n'a pas été pour autant de faire de Pasteur Génopole Ile-de-France une unité de gestion autonome. Au contraire, en dehors des règles d'ouverture réclamées par les pouvoirs publics en contrepartie de leur soutien financier, Pasteur a intégré Pasteur Génopole au sein de la DETS, au même titre que d'autres plates-formes appartenant en propre à l'institut⁶⁵. La politique de l'institut en matière de

⁶³ La direction a mis en place deux instruments de programmation de la recherche : les programmes transversaux de recherche (PTR) et les Grands Programmes Horizontaux (GPH). Nous présentons ces instruments plus loin.

⁶⁴ Concernant la politique de gestion par projets et de programmation de la recherche (PTR) mise en place par l'institut, on pourra notamment se référer aux travaux de Florence Charue-Duboc et de Lise Gastaldi (2004).

⁶⁵ Il est à noter que tous les équipements technologiques ne font pas partie de la Technopole. Les départements ou les équipes qui jugent indispensables de garder la propriété d'équipements en propre, et qui obtiennent les financements externes permettant d'en assurer le fonctionnement, continuent à détenir des équipements spécifiques. Comme nous le verrons dans la troisième partie de cette monographie, certaines équipes mettent en pratique une stratégie où ils ne conservent que les équipements les plus pointus dans leur laboratoire, confiant aux plates-formes les équipements dont les usages sont devenus plus standards.

gestion des moyens communs est ainsi d'abord dictée par une logique interne que nous allons expliciter.

La définition des plates-formes selon l'Institut Pasteur

Il existe aujourd'hui 14 plates-formes regroupées dans deux pôles : la Génomole Pasteur Ile de France et l'Imagomole (la liste est donnée plus loin). La notion de plate-forme chez Pasteur désigne chez Pasteur un domaine **technologique homogène** constitué d'un ensemble d'équipements similaires et de compétences associées. Comme l'indique le site internet de l'institut Pasteur "une plate-forme représente un ensemble de technologies et de technicités orienté autour d'une thématique et placé sous la responsabilité d'un scientifique ou d'un ingénieur aidé par d'autres scientifiques, ingénieurs, techniciens ou cadres de laboratoires. La nature d'une plate-forme est définie par la direction scientifique après consultation avec d'autres directions". Ce critère d'homogénéité technologique n'est pas stable dans le temps : le périmètre des plates-formes, les équipements et les expertises évoluent en fonction des progrès technologiques (nouveaux équipements) et des thèmes de recherche de l'institut. Ainsi, le nombre de plates-formes au sein de Pasteur Génomole est ainsi passé de douze à l'origine à quatorze en 2005, tandis que l'institut s'est doté au fil du temps de nouveaux équipements et a recruté de nouveaux techniciens, ingénieurs et chercheurs pour les faire fonctionner. En 2005, les personnels dédiés au fonctionnement des plates-formes de l'institut s'élèvent à 60.

Le diagnostic stratégique de la direction au moment de la création de la DETS

La création de cette structure (la DETS) répond à un diagnostic stratégique de la direction de l'institut reposant sur quatre points:

- 1) se doter d'équipements de pointe à disposition des équipes de recherche afin de combler retard pris en matière de séquençage de l'ADN notamment et, plus généralement, d'offrir un environnement attractif aux équipes de recherche de l'institut qui passe par l'accès à des équipements et au développement de services qualité qui y sont associés ;
- 2) faire face à la montée des coûts d'utilisation, d'entretien et d'investissement dans des équipements pour les laboratoires de l'institut qui détiennent des équipements technologiques;
- 3) permettre l'accès à ces équipements à d'autres équipes de recherche que les détenteurs historiques des équipements ;
- 4) décharger les équipes de recherche de la gestion des ressources humaines qu'impliquent la maintenance et le fonctionnement d'équipements et qui requiert la formation d'experts (techniciens et ingénieurs) dont la carrière est difficilement gérable par des laboratoires et des départements de recherche.

L'organisation de la Technopole Pasteur

La DETS a été rebaptisée en octobre 2004 Technopole Pasteur. En plus de leur appartenance à la technopole, chacune de ces plates-formes, en fonction de la nature des activités qui y sont conduites, sont rattachées fonctionnellement à un département de recherche. Ce double adossement vise à assurer l'intégration des plates-formes dans des politiques scientifiques cohérentes.

Créée en avril 2000 avec le soutien financier du ministère de la recherche, et spécialisée, au sein de la Génopole Ile-de-France, sur les micro-organismes pathogènes, Pasteur Génopole Ile-de-France compte aujourd'hui 9 plates-formes contre 7 à l'origine: génomique, puces ADN, protéomique, intégration et analyse génomique, production de protéines recombinantes et anticorps, cristallogénèse et diffraction des rayons X, synthèse d'oligonucléotides à haut débit, santé publique et analyse et microséquençage des protéines. Pasteur Génopole s'est dotée au fil du temps d'un jeu de règles complet concernant ses modes de financement, sa gestion et les conditions d'accès aux plates-formes. Pasteur Génopole fonctionne avec un comité de pilotage de 17 membres qui regroupe des pasteuriens (scientifiques et directeurs), ainsi que des personnes extérieures, afin de répondre aux critères d'ouverture demandés par le ministère de la recherche et de la technologie en contrepartie de son soutien financier à l'achat d'équipements et au fonctionnement. Chacune de ces plates-formes est dotée d'un comité d'évaluation, comprenant des scientifiques (utilisateurs) et des représentants d'autres plates-formes. Ces comités d'évaluation pour charge d'organiser les appels d'offres, d'évaluer les projets scientifiques pouvant bénéficier de l'accès aux plates-formes et de subventions (les projets sont financés en moyenne aux 2/3 tiers de leur budget) et d'assurer la coordination avec les autres plates-formes. L'accès aux plates-formes est ainsi organisé afin d'inciter les utilisateurs à construire des programmes scientifiques cohérents et d'utiliser au mieux les capacités limitées des PF. Souhaitant offrir les meilleures conditions de travail à leurs de recherche, l'institut a instauré une politique de tarification très incitative: le coût d'accès aux équipements étant très faible, la sélection des projets s'opère davantage sur des critères scientifiques que financiers. ***Ainsi, les plates-formes sont d'abord des centres de coût et non des centres de profit.***

A côté de la Génopole Ile-de-France, Pasteur a développé d'autres plates-formes qui sont détenues à 100% par l'institut et qui sont ouvertes, à la différence de celles de la Génopole, en priorité aux équipes de l'institut. Ces cinq plates-formes (imagerie dynamique, cytométrie en flux, cryomicroscopie moléculaire, microscopie électronique, biophysique des macromolécules et de leurs interactions) ont été regroupées en 2004 au sein de l'Imagopole, pôle de dynamique moléculaire et fonctionnelle, dont la direction a été confiée à Spencer Shorte, responsable également de la plate-forme d'imagerie dynamique. Contrairement, aux plates-formes de la Génopole, celles de l'Imagopole ne sont pas dotées de comités d'évaluation.

Une direction scientifique de haut niveau

La direction de la DETS a été confiée, à sa création, à Stewart Cole, chercheur réputé pour les travaux qu'il a mené à l'institut avec son équipe et qui ont conduit à la mise au point en 1993 de tests rapides pour détecter la résistance aux antibiotiques de la bactérie responsable de la tuberculose puis, en 1998, au séquençage total du génome de *Mycobacterium Tuberculosis*. Au passage, Stewart Cole, responsable de la technopole, a été nommé directeur général scientifique adjoint de l'institut. A ce titre, il a en charge la supervision, l'animation et l'évaluation de la politique scientifique de l'institut. Pasteur Génopole est dirigée par Franck Kunst qui cumule cette fonction avec celle de responsable de chef de l'unité de recherche de génomique des microorganismes pathogènes. C'est également un chercheur réputé pour ses travaux sur le séquençage total de la bactérie *Bacillus Subtilis* en 1997. La direction de l'Imagopole a été confiée à Spencer Shorte, recruté par l'institut en 2001, docteur en biochimie de l'université de Bristol.

Le choix de mettre des scientifiques de haut niveau à la tête de la Technopole marque la volonté de la direction générale de montrer que celle-ci n'a pas seulement un rôle de gestion d'équipements communs mais qu'elle est un instrument de la politique de recherche de l'institut.

Une politique incitative forte

La politique volontariste de l'institut en matière se manifeste également dans les arbitrages budgétaires effectués par la direction générale. Pour dégager les marges de manœuvre budgétaires nécessaires aux budgets d'investissements et de fonctionnement de cette nouvelle entité, la direction générale n'a pas hésité à diminuer de 20% les budgets de fonctionnement et d'investissement accordés aux équipes. Ces moyens ont servi, en premier lieu, à financer de nouveaux équipements et l'embauche de techniciens et d'ingénieurs dans les plates-formes. Selon les données de l'institut, les budgets d'investissements cumulés sur les plates-formes depuis leur création s'élèvent à 9 millions d'euros, dont 1.6 millions d'euros pour l'année 2005 (source: rapport d'activité 2005). En outre, 60 personnes (techniciens, ingénieurs et chercheurs) travaillent au sein de la technopole. Ce ré déploiement des moyens a servi également à financer deux autres instruments incitatifs de programmation de la recherche : les grands programmes horizontaux (GPH) et les projets transversaux de recherche (PTR) dont nous expliquons les mécanismes plus loin.

La mise en place de cette politique volontariste a pu se heurter aux résistances de certaines équipes de recherche qui ont vu d'un mauvais oeil la mise en place de cette politique d'incitation qui réduit les marges de manœuvre des laboratoires. Il semble que les critiques portent davantage sur la mise en place de la politique de programmation de la recherche plutôt que sur celle des plates-formes dont les chercheurs interviewés s'accordent à dire que leur accès est ouvert et que leur mise en place a contribué à une professionnalisation et à une qualité des services élevée.

1.2. La politique de plates-formes chez Pasteur à l'aune du modèle Activités-Structures-Règles (ASR)

L'originalité de la politique de Pasteur en matière de plates-formes peut être mieux caractérisée à l'aide du modèle activités, structures, règles (ASR) développé par Hatchuel, Le Masson et Nakhla (2004). Partant d'une recherche conduite à l'INRA sur la gestion des plates-formes, ces auteurs suggèrent qu'en fonction du type d'activité (A) qui est conduit dans les plates-formes, le type de structure organisationnelle (S) et les règles de gestion (R) doivent être adaptées. Un Sur ce dernier point, ils distinguent quatre types de règles : règles de constitution des détenteurs (R1), règles de constitution des utilisateurs (R2), règles de service (R3), règles d'accès aux plates-formes (R4) qui forment un ensemble plus ou moins cohérent et expriment une stratégie de recherche. L'apport de ce modèle est de pointer qu'un modèle de recherche cohérent implique un ensemble complet de règles et de structures. Ainsi, les auteurs montrent-ils qu'il existe au moins deux types de plates-formes : des dispositifs d'analyse partagée (DAP) dont l'activité est routinisée et reproductible selon un protocole technique et des critères clairement identifiés (ex.: un laboratoire d'analyse médicale ou un service de photocopies) ; des dispositifs d'expérimentation partagée (DEP) dont l'activité est plus exploratoire et dont les protocoles ne sont pas encore entièrement stabilisés. Dans la seconde catégorie on trouve des activités qui sont plus en lien avec des projets de recherche de pointe développées en coopération avec des équipes de recherche⁶⁶.

⁶⁶ Des exemples de DEP sont donnés dans la partie III de cette monographie.

Les plates-formes : des activités variées

Les 14 plates-formes de l'institut ont des activités variées: cela va d'activités d'analyse en libre service de type DAP (ex.: appareils de cytométrie en flux, microscopes, etc.) pour lesquels une formation est assurée aux utilisateurs, à la co-conception de services entre les ingénieurs des plates-formes et les équipes de recherche dans le cadre de projets de recherche communs (ex.: imagerie dynamique, voir plus loin). En fonction de ces activités, les règles d'accès, de service ou d'organisation sont différentes. Le point clé sur lequel nous reviendrons dans la partie III est que la gamme des activités conduites dans les plates-formes de Pasteur est volontairement restreinte. Ainsi, les activités d'analyse les plus routinisées (reprographie, informatique, animalerie, etc.) dans lesquelles les technologies et les protocoles sont stabilisés, ne sont pas dans les plates-formes. La direction générale a considéré que ces activités ne nécessitaient pas une politique scientifique particulière.

A l'inverse, les activités d'expérimentation très pointues (création de protocoles sur des équipements de pointe dans le cadre de recherche exploratoires) n'y sont pas non plus. Elles sont confiées aux unités de recherche.

En fait, les plates-formes prennent en charge une ***gamme d'activités qui présente un potentiel de répétabilité***. Soit ces activités sont routinisées (DAP) mais nécessitent une veille technologique importante, compte tenu des progrès continus des techniques considérées (cytométrie, microscopes électroniques, etc.). Soit les activités sont plus exploratoires (DEP) mais ont été identifiées comme pouvant être routinisées à moyen terme, c'est-à-dire reproductibles par d'autres collectifs de recherche.

Règles

Pour les activités routinisées, la question primordiale concerne l'accès aux équipements pour les équipes de recherche et les règles de service aux usagers. L'accès aux équipements est réglé par une gestion des files d'attente et des plannings. Pour les activités plus exploratoires, l'activité des plates-formes se fonde d'une part, sur des partenariats privilégiés avec les concepteurs d'instruments (allant jusqu'à la mise à disposition gratuite d'équipements)⁶⁷ qui sont à la recherche d'utilisateurs pionniers (*lead users*) permettant de développer de nouveaux services à valeur ajoutée sur leurs nouveaux équipements, d'autre part sur des partenariats de recherche entre plates-formes et des équipes de recherche autour de l'expérimentation de nouveaux protocoles de recherche utilisant ces nouveaux équipements dans le cadre de projets de recherche à plus long terme (voir le cas de l'imagerie dynamique), pouvant donner lieu à des co-publications et, à terme, au développement de nouvelles gammes de service.

On voit que l'orientation de tout ou partie des activités d'une plate-forme vers un DAP ou vers un DEP ne dépend pas uniquement du type d'activité conduit mais également de stratégies de recherche et de partenariats. Dans le cas de l'Imagopole, son responsable, Spencer Shorte, met en place une double stratégie:

⁶⁷ Une analyse théorique des partenariats entre plates-formes et concepteurs de ces technologies "génériques" (generic purpose technologies) est développée dans la première partie de ce rapport.

- standardiser des services d'imagerie en formalisant, pour cela, des règles d'accès et de service spécifiques (formation des utilisateurs, assurance qualité, procédures, indicateurs (taux d'occupation, lead time), etc.);
- développer simultanément des activités de recherche conjointes (DEP) sur des applications pointues s'appuyant sur d'autres types de règles (réponses en commun à des appels d'offres, partenariats avec les concepteurs d'instruments, développement de protocoles mis au point en commun, etc.).

La formalisation de ces règles ne fait cependant pas l'objet d'une doctrine commune à toutes les plates-formes. On observe en effet des variations locales qui dépendent de la personnalité des responsables. Ainsi, la formalisation de procédures d'assurance qualité et de procédures claires dans la plate-forme de cytométrie en flux tient, en partie, à sa responsable Anne-Marie Balazuc qui exerce, en parallèle, une fonction de responsable de l'assurance qualité pour l'institut pour laquelle elle a été engagée, compte tenu de son expérience passée dans ce domaine dans l'industrie pharmaceutique.

Les plates-formes chez Pasteur : quelle performance ?

On ne juge pas de la même façon une plate-forme selon qu'elle gère des activités routinisées (DAP) ou exploratoires (DEP). Un DAP, dont les protocoles et les procédures sont répétables et routinisés, peut être évalué en fonction de critères similaires à ceux utilisés pour le pilotage des systèmes de production (taux d'occupation, délais d'attente, enquêtes de satisfaction, nombre d'utilisateurs formés, taux de disponibilité des équipements, etc.). A cet égard, les indicateurs mis en place, dans ce sens, par certaines plates-formes (voir le cas de l'Imagopole) révèlent un fonctionnement satisfaisant: équipements saturés, satisfaction des clients, temps d'attente réduits, nombre d'utilisateurs formés, etc.

L'évaluation de la performance des DEP est plus délicate. Les indicateurs quantitatifs de flux n'ont ici guère de sens compte tenu de la nature exploratoire des activités. Il faut alors mobiliser des critères d'évaluation communs à la recherche (qualité des projets de recherche conçus, co-publications, etc.), combinés à des critères plus spécifiques au développement d'équipements portant sur la réactivité à élaborer des nouveaux protocoles en réponse à de nouvelles questions de recherche, le développement de nouveaux services, etc. A cette aune, et sans prétendre à une évaluation exhaustive, certaines plates-formes contribuent de façon active à l'expérimentation de nouveaux protocoles de recherche, comme l'attestent le montage de projets de recherche communs, la mise au point de nouveaux outils (ex.: le logiciel CAATBOX développé par la plate-forme de bio-informatique) et le nombre de co-publications avec des équipes de recherche.

Structure: le principe de double adossement

Le second trait saillant de la politique de Pasteur en matière de plates-formes porte sur le choix des structures. Comme nous l'avons souligné, les plates-formes s'appuient sur un double adossement : rattachement fonctionnel à la technopole Pasteur qui gère les équipements et les personnels rattachés à leur fonctionnement (techniciens, ingénieurs, chercheurs) ; rattachement scientifique à un département de recherche qui vise à s'assurer de la cohérence des activités des plates-formes et des programmes de recherche des équipes.

La création d'une direction spécifique - la Technopole -, dirigée par un directeur scientifique - Stewart Cole, directeur général scientifique adjoint - haut placé dans l'organigramme présente plusieurs avantages dans la durée:

- elle décharge les équipes de recherche des risques liés à l'investissement et à la gestion quotidienne des équipements;
- elle favorise les arbitrages stratégiques en faveur de l'achat d'équipements de pointe en lien avec les besoins de recherche ;
- elle permet une gestion plus efficace des ressources humaines à travers une professionnalisation et une gestion de carrière spécifique qui est plus difficile à établir lorsque ces personnels dépendent de départements de recherche où ils sont isolés au milieu de chercheurs évalués selon des critères différents. La nomination de certains responsables de plates-formes scientifiquement reconnus est, à cet égard, un signal fort vis-à-vis des départements car il indique que la volonté de la direction dépasse le cadre d'une gestion administrative de moyens communs pour faire des plates-formes un instrument d'une politique de recherche.

Les règles de constitution des plates-formes chez Pasteur

Le troisième trait saillant de la gestion des plates-formes chez Pasteur porte la formalisation de règles de gestion des plates-formes.

Propriété, financement : les règles R1

Le premier élément intéressant dans cette politique de plates-formes porte sur les règles R1 tenant à la propriété et au financement des plates-formes. Comme nous l'avons souligné, les plates-formes sont des centres de coût et non des centres de profit. Propriétaire et gestionnaire des équipements, la technopole Pasteur a pour mission de proposer des services aux équipes de recherche à un coût marginal faible. Sur le plan budgétaire, chaque PF adresse l'état de ses besoins d'investissements à la direction financière ; le département faisant une lettre de soutien en cas de demande de gros équipement.

Ce choix stratégique différencie Pasteur d'autres institutions de recherche où la propriété et le financement des équipements sont organisées autour de coalitions instables d'équipes de recherche dont la pérennité est problématique.

Règles d'accès (R4)

La contrepartie d'une offre quasi-gratuite de services aux équipes de recherche est l'instauration de règles d'évaluation des projets scientifiques (appels d'offre, comités d'évaluation des plates-formes) permettant de dégager les priorités sur le plan scientifique. Ces règles ont été mises en place dans la mesure où les équipements des plates-formes sont, semble-t-il, saturés. Cette question de l'évaluation prête souvent à débat: faut-il évaluer la qualité scientifique des projets qui est généralement évaluée ailleurs ou bien faut-il sélectionner les projets pertinents par rapport à la trajectoire de développement de la plate-forme (potentiel de développement de services associés par exemple) ? Pour pouvoir trancher un tel débat, il serait nécessaire d'analyser plus en détail

l'activité de ces comités d'évaluation ; ce que nous n'avons pas pu effectuer dans le cadre de cette enquête.

Règles de service (R3)

La formalisation de règles de service est un aspect plus classique de la gestion des plates-formes qui correspond aux règles édictées par RIO. On retrouve dans le cas des plates-formes de telles règles (ouverture, assurance qualité, procédures, mise à jour des équipements), assorties dans certaines plates-formes de type DAP d'indicateurs quantitatifs comme dans la plate-forme de cytométrie en flux (voir plus loin).

Règles de formation des collectifs d'utilisateurs (R2)

Un élément complémentaire de la politique de plates-formes concerne la structuration de collectifs de recherche à travers les programmes transversaux de recherche (PTR) et les grands programmes horizontaux (GPH). Lancés à partir de 2000, par des appels d'offre successifs, les PTR sont des dispositifs incitatifs initiés par la direction générale de Pasteur pour susciter des collaborations nouvelles entre unités ou avec des industriels et pour concentrer les moyens autour de thèmes porteurs jugés prioritaires. Certaines règles ont été édictées pour ces projets: ils doivent impliquer au moins trois équipes; la responsabilité des projets est confiée à des jeunes chercheurs qui ont la charge de gérer les moyens mis à leur disposition (fonctionnement, équipement, post-doc, ITA). L'évaluation des projets proposés s'opère en deux étapes: une lettre d'intention est envoyée par les membres du projet; le dossier est ensuite évalué par deux experts internationaux, puis discuté dans un comité de pilotage où sont représentés des membres de la direction de la valorisation, de la direction médicale et du conseil scientifique. Les PTR sont sélectionnés pour deux ans, éventuellement renouvelables pour un an. Entre 2000 et 2004, 65 PTR ont été financés pour un montant moyen par projet de 60 KE ; impliquant plusieurs centaines de chercheurs et de techniciens de l'institut. De nombreux PTR ont été montés en partenariat avec des plates-formes.

De façon complémentaire, un deuxième dispositif d'incitation a été mis en place pour structurer à plus long terme et à un niveau plus général les recherches autour des grandes missions de recherche de l'institut: les grands programmes horizontaux (GPH). Dotés de moyens plus importants (200 à 300 KE de budget de fonctionnement en moyenne par an et par GPH), cinq GPH ont été mis en place qui sont animés par des chercheurs confirmés et reconnus qui ont accepté d'animer ces dispositifs. Un exemple est donné plus loin à travers l'exemple du GPH des pathologies à "Gram +" animé par Pascale Cossart, assistée de Patrick Trieu Cuot et Tarek M'Sadek. Autant les PTR sont constitués de façon émergente autour de projets de recherche ciblés et délimités dans le temps, autant les GPH visent à structurer des programmes de recherche à plus long terme fondés sur des coopérations et une animation permanente.

A travers ces différents dispositifs, fondés sur la collaboration active de certains chercheurs, la direction de Pasteur cherche à décloisonner les différents départements et à susciter des coopérations transversales autour de thèmes de recherche. Dans cette perspective, il faut la politique de recherche mise en place par l'institut comme une combinaison de deux logiques : logique de l'offre (mise à disposition de moyens et de services: les plates-formes) et d'une logique incitative (PTR et GPH) visant à créer un milieu innovateur, favorable à l'établissement de nouvelles coopérations et de dynamiques de recherche.

1.3. Milieu innovateur vs modèle concurrentiel: deux visions des dynamiques de la recherche

Certains chercheurs, qui bénéficient des soutiens mis en place par l'institut, portent un jugement positif sur les dispositifs mis en place, susceptibles, selon eux, de promouvoir les jeunes chercheurs et favoriser les coopérations transversales.

Cependant, cette politique ne fait pas l'unanimité. Certains chercheurs remettent en cause la légitimité de l'institut à élaborer une politique propre de recherche. Ils considèrent que ces dispositifs ne profitent pas aux meilleurs qui, de toute façon, obtiendraient les financements pour les équipements et les partenariats nécessaires à leur recherche. Selon cette logique, mieux vaut distribuer l'intégralité des moyens financiers aux équipes ; à charge pour eux de constituer ensuite des projets à géométrie variable (avec des partenaires éventuellement extérieurs) et à se doter de leurs propres instruments ou de monter les partenariats ad-hoc en vue de leur financement. Ils estiment ainsi qu'un système d'incitation doit être fondé sur la seule idée de mérite scientifique, c'est-à-dire organisé sur un principe d'évaluation par les pairs. Dans cette optique, la politique de Pasteur est d'abord dirigée vers les jeunes équipes et la remise à niveau des équipes de moindre réputation qui ont besoin des soutiens spécifiques qu'ils ne peuvent obtenir par leurs propres moyens. Dans cette conception Mertonienne de la recherche, la république des chercheurs doit primer sur la logique bureaucratique des institutions.

Le débat n'est pas à proprement parler nouveau. Il fait écho aux débats plus généraux sur l'évaluation de la recherche. Pour aller plus loin dans l'analyse et évaluer les effets potentiels des réformes mises en place, il est nécessaire d'étudier en dynamique les formes de couplage entre activités de recherche et plates-formes afin d'identifier dans quelle mesure des couplages vertueux existent et les conditions qui permettent de les stimuler.

2. COMMENT LES PLATES-FORMES PARTICIPENT A LA DYNAMIQUE DES RECHERCHES DE L'INSTITUT ? ILLUSTRATION A PARTIR DE TROIS EXEMPLES

Comment les plates-formes participent-elles aux dynamiques de recherche au sein de l'institut? Comment sont-elles mobilisées par les unités (ou par des projets) de recherche et comment, suscitent-elles en retour le développement de nouvelles recherches? Nous allons illustrer la façon dont l'institut Pasteur répond à ces questions à partir de trois exemples qui ont été sélectionnés non pour leur représentativité des activités de l'institut mais plutôt parce qu'ils permettent de mettre en évidence des formes de couplage originales que nous discuterons en troisième partie.

2.1. Premier cas : projets, programmes et plates-formes: les recherches sur la listériose⁶⁸

Le séquençage du génome était, il y a encore trois à quatre ans, des programmes de recherche à part entière de l'institut Pasteur. Ce n'est plus le cas aujourd'hui dans la mesure où il existe au moins un génome séquencé pour la plupart des groupes bactériens. L'intégralité de la séquence génomique de plus d'une cinquantaine de génomes microbiens est désormais publiée. Les génomes d'environ cent-soixante autres organismes sont en cours de séquençage, et les projets foisonnent : on estime que ces dernières années, le nombre de séquences obtenues a doublé d'une année sur l'autre. Le séquençage global d'un génome n'étant pas une fin en soi, il reste à caractériser la fonction des milliers de gènes séquencés : c'est l'objet de la génomique fonctionnelle.

Une stratégie de recherche développée dans ce cas par les unités de recherche de l'institut Pasteur en matière de génomique fonctionnelle a consisté à mettre en oeuvre les principes de la génomique comparative. Celle-ci consiste à étudier la fonction des gènes par la comparaison des génomes d'espèces voisines selon les principes de la génomique comparative.

"Cette "génomique comparative" permet d'approcher la fonction des gènes. Par exemple, les régions impliquées dans la pathogénicité d'un organisme peuvent être identifiées 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 stratégie permet de réduire le nombre de gènes soumis à une analyse fonctionnelle spécifique. Elle peut s'effectuer *in vitro*, grâce à des outils comme les puces à ADN, ou leurs équivalents non miniaturisés, les membranes à haute densité. Elle peut également être réalisée par le biais de programmes informatiques (*in silico*), ce qui n'est possible que si la séquence génomique d'un organisme proche de celui à étudier est disponible dans les banques de données. Plus le nombre de génomes entièrement séquencés augmente, plus ce type d'approche *in silico*, rapide et économique, se généralise.

Par ailleurs, étudier la fonction des gènes et leurs interactions requiert une analyse de leur expression: quand interviennent-ils ? Dans quelles conditions ? Des outils (puces à ADN, membranes à haute densité), spécifiques à un génome et élaborés une fois sa séquence connue, permettent de cataloguer l'ensemble des gènes exprimés par une cellule à un moment donné. Ces outils sont conçus pour détecter la présence des produits de transcription des gènes (ensemble des ARNm ou transcriptome), qui permettent la fabrication des protéines."

Cet extrait du site internet (la génomique à l'institut Pasteur) éclaire la stratégie de recherche de l'institut en matière de génomique comparative. L'exemple des recherches sur la listériose va permettre d'illustrer cette stratégie et de mieux comprendre comment les équipements et les compétences des plates-formes sont mobilisées dans ce processus.

Le programme de recherche transversal sur la listériose

La listériose est une infection contractée par l'ingestion d'aliments contaminés par *Listeria monocytogenes*, qui se manifeste par des méningites, méningo-encéphalites, septicémies, avortements, infections périnatales et gastro-entérites. Mortelle dans 20 à 30% des cas, elle touche

⁶⁸ Ce cas s'appuie sur des entretiens conduits avec Philippe Glaser, co-directeur du laboratoire de génomique des micro-organismes pathogènes (LGMP), Pascale Cossart, chef de l'unité interaction bactéries-cellules (IBC), directrice du GPH bactéries à "Gram +" et Mme Bouchier directrice de la plate-forme d'analyse génomique. Il s'appuie également sur le rapport d'activité du LGMP et sur les documents du site internet sur Pasteur et la génomique qui présentent le programme de recherche sur la listériose (<http://www.pasteur.fr/actu/presse/dossiers/genomics/index.html>).

préférentiellement des personnes immunodéprimées naturellement (femmes enceintes, nouveau-nés, personnes âgées) ou à l'occasion d'une maladie (cancer, cirrhose, traitement immunosuppresseur).

A l'Institut Pasteur, Pascale Cossart et Philippe Glaser ont coordonné un consortium européen pour le séquençage du génome de *Listeria monocytogenes* qui a duré trois ans. L'unité IBC, dirigée par P.Cossart, qui est membre de l'Académie des sciences depuis avril 2002, connaît depuis longtemps la *Listeria* et est en mesure de faire des hypothèses sur les gènes de virulence. Son équipe a publié en 2001 un article dans *Science* sur les mécanismes de traversée de la barrière placentaire par la bactérie pathogène *Listeria monocytogenes*⁶⁹. L'unité LGMP, dirigée par P. Glaser, est spécialisée dans le séquençage du génome et de la mise au point des protocoles et des techniques permettant de relier la diversité des souches des microorganismes, leur virulence et les caractéristiques des génomes.

Parallèlement, les deux équipes pasteurienne ont entrepris le séquençage du génome d'une espèce non pathogène : *Listeria innocua*. La comparaison de ces deux génomes a permis de mettre en évidence que 270 des 3000 gènes de *Listeria monocytogenes* sont absents chez *Listeria innocua*. Leur étude a permis non seulement de mieux cerner les gènes responsables de la virulence de l'agent de la listériose, mais aussi de mieux comprendre sa capacité d'adaptation à différents milieux.

Les résultats de ces travaux de génomique comparative ont donné lieu à des publications régulières, notamment dès 2001 dans *Science* sur le séquençage du génome de *Listeria monocytogène*⁷⁰. C'est la première fois que sont publiées ensemble les séquences génomiques d'une bactérie pathogène et d'une bactérie non pathogène du même genre bactérien.

Pour aller plus loin dans la recherche, les deux équipes pasteurienne se sont associées avec le Centre National de Référence des *Listeria*, situé à l'Institut Pasteur et dirigé par Paul Martin, pour constituer un Programme de Recherche Transversal (PTR) sur la listériose. Le CNR des *Listeria*, en charge d'analyser tout nouveau cas de listériose, en essayant d'identifier l'éventuel aliment responsable, détient une importante collection, de plus de quatre-vingt mille souches de *Listeria* d'origines épidémiologiques différentes.

Le programme de recherche listériose s'appuie sur une division du travail en trois étapes définie dès l'origine :

- la première étape consiste à séquencer le génome de la *Listeria* ; travail déjà largement engagé dans le cadre du projet européen qui vient d'être mentionné ;

- la deuxième étape porte sur l'analyse de l'expression des gènes grâce à la fabrication d'une puce à ADN permettant de distinguer les souches pathogènes des souches non pathogènes (dites environnementales). L'objectif : mieux comprendre comment se caractérisent les souches le plus souvent responsables de listériose, et plus particulièrement celles provoquant des épidémies. Les puces à ADN vont aussi servir à analyser "les réactions" de *Listeria* en réponse à divers

⁶⁹ M. Lecuit, S. Vandormael-Pourmin, Jean Lefort, M. Huerre, P. Gounon, C. Dupuy, C. Babinet and P. Cossart (2001). A transgenic model for listeriosis: role of internalin in crossing the intestinal barrier. *Science*,292: 1722-1725.

⁷⁰ P. Glaser, xx authors , J. Wehland, and P. Cossart (2001). Comparative genomics of *Listeria* species. *Science*,294 : 849-853.

environnements. Il semble que les souches cliniques ne soient pas très différentes des souches environnementales en terme de nature des gènes mais différentes en terme d'activité. C'est pourquoi il est intéressant d'étudier le transcriptome, c'est-à-dire l'expression des gènes.

- la troisième étape vise à étudier la *sélection des souches*. Classiquement on étudie des souches cliniques, on les compare à des souches de l'environnement et on montre que certaines souches sont identiques. Dans le cas présent aucune des souches alimentaires n'était identique à des souches cliniques. Or on savait que les souches alimentaires étaient responsables de la listériose. Grâce à la puce à ADN, on a montré que la différence entre les souches était en fait due à un seul virus. L'étape suivante du programme de recherche consiste à reconcevoir la puce en ajoutant des gènes viraux.

Ce travail a contribué à l'approfondissement des connaissances des partenaires sur le séquençage, les puces à ADN et un organisme modèle - la listeria - sur lequel l'équipe de Glaser avait commencé à travailler dans le cadre du projet européen. En particulier, pour Pascale Cossart, les recherches menées au sein du PTR sur la listériose ont irrigué le grand programme Horizontal (GPH) "gram +" qu'elle a la charge d'animer. Elles ont permis, selon elle, d'étendre et « de faire bourgeonner » les protocoles originaux développés dans le PTR sur la listériose en les appliquant à d'autres modèles, en les sophistiquant ou en les insérant dans d'autres protocoles de recherche.

Les interactions entre le programme de recherche et la plate-forme d'analyse génomique

Au cours des travaux menés, le LGMP a acquis plusieurs équipements servant au séquençage et développé des expertises associées. Philippe Glaser a été activement impliqué dans la création de plate-forme génomique, participant au transfert d'expertise et de protocoles. Il a également facilité le transfert d'un technicien du LGMP vers la plate-forme. On peut remarquer que Frank Kunst, directeur actuel de la génopole, était l'autre co-directeur du LGMP. P.Glaser a vu dans la création de la plate-forme, non pas une structure concurrente, mais le moyen de d'externaliser une série d'activités en cours de routinisation, considérée comme une charge croissante son unité de recherche. Le LGMP conserve du matériel en propre - un séquenceur automatique, une PCR, un robot pour le repiquage automatique (permettant de faire des puces), un accès à de la PCR quantitative et un système basique d'analyse des protéines - mais fait appel aux services de la plate-forme pour les activités plus routinières de séquençage standardisées.

Réciproquement, l'activité de la plate-forme génomique ne se réduit pas à un transfert de compétences et de matériels du LGMP. Pour Mme Bouchier, en charge de la PF, il fallait partir des protocoles mis au point par l'équipe de P.Glaser mais il fallait les rendre plus robustes (pour pouvoir servir à des usagers variés), en augmenter le débit et l'intensité (passer d'organismes à deux millions de paires de bases à des organismes à treize millions par exemple). Les équipements de la plate-forme sont d'ailleurs largement constitués de matériels acquis depuis 2000. Le LGMP reste d'ailleurs client de la PF. Ainsi, le séquençage de *Legionella pneumophila*, réalisé par Carmen Buchrieser, chercheuse au LGMP a utilisé les équipements de la plate-forme génomique.

Les interactions entre le LGMP et la plate-forme se poursuivent puisque d'autres activités de l'unité pourraient être transférées à la PF : c'est le cas du screening de banques de mutants (pour le screening de phénotypes). Le LGMP a déjà réalisé ce type de travail en combinant du crible haut débit, un robot piqueur (en self service) et des systèmes d'imagerie (caméra CCD).

2.2. Deuxième cas : comment un projet de recherche contribue à alimenter des programmes de recherche à plus long terme ? Le cas du *Streptococcus Agalactiae*⁷¹

Streptococcus agalactiae, le streptocoque du groupe B, est une des principales causes d'infections néonatales, surtout dans les trois premiers mois de la vie, et représente un important problème de santé publique partout dans le monde. L'incidence des infections néonatales qu'il provoque - septicémies, méningites, pneumonies - est de 2,5 pour 1000 naissances. Il est responsable d'environ 20% des méningites bactériennes recensées en France et des séquelles neurologiques sont alors observées dans 25 à 50% des cas. Il est également à l'origine de mort fœtale *in utero*. *Streptococcus agalactiae* est de plus à l'origine d'une morbidité et d'une mortalité non négligeable chez les personnes âgées et les individus souffrant de pathologies sous-jacentes (personnes immunodéprimées, diabétiques, cirrhotiques...). Cinq sérotypes de cette bactérie sont généralement détectés au cours des infections humaines, le sérotype III étant retrouvé dans 80% des méningites à streptocoques du nouveau-né.

L'équipe du LGMP, co-dirigée par F.Kunst et P.Glaser, et de Patrick Trieu Cuot ont, dès le début des années 2000, entrepris le séquençage d'une souche du sérotype III de *Streptococcus agalactiae*. Les résultats ont été publiés dans *Molecular Microbiology* du 16 septembre 2002⁷².

La stratégie de génomique comparative présentée dans le cas précédent a également mis en oeuvre dans celui de *Streptococcus agalactiae*. Ainsi, le génome de *S. agalactiae* a été comparé avec ceux d'autres bactéries pathogènes proches (*Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus mutans*, *Staphylococcus aureus*, *Listeria monocytogenes*,...). Cette analyse comparative a permis la découverte de nombreux gènes responsables du pouvoir pathogène de cette bactérie.

Le PTR *streptococcus agalactiae*

Ces recherches initiales se poursuivent aujourd'hui dans le cadre d'un programme de recherche transversal (PTR) qui vise développer les cibles d'un vaccin ou d'antibiotiques spécifiques pour cette bactérie. Ce programme s'appuie sur l'association de trois unités de recherche : celle de Patrick Trieu-Cuot (unité des bactéries pathogènes à Gram+), celle de Philippe Glaser (unité LGMP) et celle de Tarek Msadek (unité de biochimie microbienne). Il est coordonné par P.Trieu-Cuot. L'unité de Patrick Trieu Cuot travaille sur les bactéries pathogènes à Gram+, les modèles cellulaires et animaux, les approches vaccinales. Le laboratoire de Philippe Glaser s'occupe du séquençage (à une époque où il n'existe pas encore de plateforme de séquençage) et de l'analyse post-génomique (annotation, évaluation des gènes, étude de diversité) par macro-array. Il a réalisé une puce à 2000 gènes pour savoir si les gènes sont présents ou non dans différents types de souches. Tarek Msadek a travaillé sur l'expression des gènes et leur régulation.

Pour Patrick Trieu Cuot les PTR ont permis de tester des relations à plus long terme entre chercheurs, en dehors de ce qui peut être ressenti comme le carcan des unités. Le cadre contractuel a joué un rôle important : il a permis de structurer la collaboration à partir d'un cahier des charges structuré et d'échéances. Les PTR ont permis de sélectionner des projets à fort

⁷¹ Ce cas s'appuie sur des entretiens conduits avec Patrick Trieu-Cuot, chef de l'unité des bactéries pathogènes à Gram+, Tarek Msadek, chef de l'unité de biologie microbienne, Philippe Glaser, directeur du LGMP, Olivier Dussurget, chargé de recherche à l'IBC ainsi que sur la consultation des rapports d'activité des différentes unités concernées.

⁷² P.Glaser, xxx, T.Masek, P.Trieu-Cuot et Frank Kunst (2002), "*Genome sequence of Streptococcus agalactiae, a pathogen causing invasive neonatal disease*" : *Molecular Microbiology*, 16 septembre.

potentiel. Le programme de recherche mobilise les plates-formes, en particulier celle de génomique et de puces à ADN.

La création du GPH Gram +

Ce premier travail de construction de projets de recherche (PTR) a permis d'alimenter, selon nos interlocuteurs, une mise en commun sur des programmes à plus long terme dans le cadre du grand programme horizontal (GPH) "gram +", dirigé par Pascale Cossart.

L'objectif de ce programme transversal est de fédérer les laboratoires actifs sur les microorganismes "Gram +" (Staphylocoque, Streptocoque, Listeria, etc.) qui réagissent positivement à la coloration Gram. Le GPH étudie ces pathogènes : leur virulence, l'interaction avec la cellule *in vitro* et l'étude de l'expression des gènes. Le GPH, qui réunit, une centaine de chercheurs, est animé par P. Cossart. Il se décline en quatre sous-programmes :

- régulation et expression des gènes (animé par P.Trieu-Cuot)
- les mécanismes pathologiques et la bactérie pathogène (transcriptome) (animé par T.Msadek)
- analyses liées aux collections de souches (animé par C.Buchrieser)
- imagerie temps réel des infections (animé par O.Dussurget).

L'objectif à long terme est de fédérer les recherches permettant de trouver de nouvelles cibles pour des antibiotiques, dans un contexte où la recherche pharmaceutique se désintéresse de ces questions. Les microorganismes "Gram+" sont responsables d'un tiers des infections humaines. Par exemple le staphylocoque est un agent nosocomial majeur pour lequel il existe peu de moyens de traitements. Ce GPH s'appuie sur les recherches développées au sein des deux projets transversaux présentés précédemment : *Streptococcus Agalactiae* et sur la listériose. En particulier, l'un des moyens utilisés par Pascale Cossart pour animer ce GPH est de discuter les techniques utiles pour "Gram +" : culture de macrophages, conditions de phagocytose, techniques pour le travail sur les organismes polynucléaires,...

Le GPH est ainsi l'occasion d'échanger sur des organismes modèles et sur des protocoles de recherche. Ainsi beaucoup des protocoles de recherche sont inspirés des travaux effectués initialement sur *Listeria* par Pascale Cossart puis Philippe Glaser ; et certaines équipes ont profité du GPH pour restructurer leurs programmes de recherche en les fondant non plus sur un organisme modèle mais sur une gamme d'organismes correspondant à des problématiques précises. Ainsi dans la nouvelle unité de Patrick Trieu Cuot et Tarek Msadek, *S.Agalactiae* et *S.Aureus* comme modèle de pathogène humain extracellulaire et *L.monocytogène* comme modèle de bactérie pathogène humain intracellulaire.

Les échanges portent également sur les nouveaux types d'instruments et les techniques utilisables pour traiter de ces questions de recherche. Nous développons un exemple de nouveau type d'instrumentation qui ouvre de nouvelles perspectives de recherche : la bioluminescence, fondé sur le principe de l'imagerie *in vivo*.

2.3. Troisième cas : une alliance originale entre unités de recherche, programmes et plates-formes : le cas de l'imagerie in vivo (bioluminescence)⁷³

Un des points forts du GPH mentionné par les chercheurs est l'accès à un dispositif d'imagerie du petit animal fondé sur le développement d'un appareil de bioluminescence. Nous nous sommes intéressés à ce dispositif dont la constitution lie intimement unités de recherche, plate-forme et GPH.

La découverte du potentiel de l'imagerie in vivo

Des techniques d'imagerie dynamiques ont été développées par des concepteurs d'instruments (comme Xenogen (Etats-Unis) ou Berthold (Allemagne)) comme technique alternative à la dissection des animaux. Le principe est d'injecter un marqueur bioluminescent dans un animal vivant anesthésié (ex.: un rat) et de suivre, grâce à des caméras CCD couplées à des logiciels, *in vivo* le déplacement des marqueurs dans l'organisme.

L'intérêt de cette nouvelle technologie a été découvert par Olivier Dussurget, chercheur dans l'unité IBC dirigée par Pascale Cossart, lors d'un colloque international. Il travaille alors sur un nouveau gène codant pour une enzyme permettant à *Listeria* de survivre dans la vésicule biliaire. Suivant cette voie de l'analyse génétique, il a montré la présence de la bactérie pathogène *Listeria* dans la vésicule. Il rencontre lors d'un congrès un autre chercheur ayant découvert des *Listeria* dans la vésicule biliaire par une technique d'imagerie. Il s'intéresse à ce protocole alternatif dont il pense pouvoir tirer parti pour ses recherches à venir.

Le protocole consiste à utiliser un appareil de bioluminescence : c'est un dispositif d'observation permettant de repérer dans un organisme vivant la progression de plasmides luminescents. Le protocole consiste à « greffer » le plasmide sur une bactérie ou une cellule (cancer) dont on veut suivre la progression infectieuse. L'appareil va se substituer à des manipulations où, pour suivre la propagation d'une infection, il fallait disséquer un organe donné à des instants donnés sur des populations sensées être homogènes. Cela entraînait de nombreuses difficultés : quels organes disséquer ? Les observations effectuées sur des animaux décédés reflétaient-elles bien les phénomènes réels ? Quelles étaient les variations liées au fait d'utiliser plusieurs animaux successivement plutôt qu'un unique organisme ? Avec le nouveau dispositif, il devient possible de suivre une infection dans un animal vivant unique, sur l'ensemble de ses organes. Le projet intéresse donc potentiellement de nombreuses équipes.

Olivier Dussurget contacte alors le responsable de la plate-forme d'imagerie dynamique de Pasteur, Spencer Shorte, avec lequel il était déjà en contact sur un projet précédent. Tous deux montent un projet en 2003 pour répondre à une action concertée incitative (ACI) du ministère de la recherche sur l'imagerie du petit animal pour la clinique ou la recherche fondamentale (ce type de technologie présente un réel intérêt pour les recherches en oncologie). Le projet est accepté, à condition que le futur appareil soit accessible à des unités hors campus.

⁷³ Ce cas s'appuie sur des entretiens conduits avec Spencer Shorte, directeur de l'Imagopole, Olivier Dussurget, chercheur à l'IBC et Patrick Trieu-Cuot, chef de l'unité des bactéries pathogènes à Gram+, ainsi que sur la consultation des rapports d'activité des différentes unités concernées.

Le développement de ce projet suit alors différentes étapes :

- *Comparaison des offres concurrentes.* Il existe alors deux fournisseurs développant des appareils d'imagerie dynamique fondés sur cette technique de bioluminescence : Berthold (Allemagne) et Xenogen (Etats-Unis). Xenogen n'a pas de représentant en Europe, mais l'interface Xenogen est moins complexe que celle de Berthold, elle est plus robuste et permet d'envisager de mettre à terme l'appareil en libre service⁷⁴.
- *Test de l'appareil Xenogen.* Olivier Dussurget part aux Etats-Unis dans le laboratoire de Chris Contag (Stanford) qui met au point les appareils en collaboration avec Xenogen. Olivier Dussurget y restera trois semaines pour se familiariser avec l'instrument.
- *Négociation avec Xenogen.* La réputation de Pasteur permet de faire baisser les prix, d'autant que Pasteur est le premier laboratoire français à utiliser ce type d'appareil. Un accord de licence restrictif est négocié avec Xenogen. Il est prévu qu'il ne pourra être utilisé par des laboratoires pharmaceutiques (car Xenogen leur vend les appareils de 3 à 5 fois plus cher). L'appareil est acheté pendant l'été 2004 et livré en septembre.
- *Conception des configurations d'utilisation avec des "lead users".* Le GPH débute en septembre 2003, après le passage d'O.Dussurget à Stanford. Le GPH offre un ensemble de programmes potentiellement intéressés : l'appareil permet de suivre l'interaction bactéries-cellules en temps réel pour observer les processus en dynamique. Olivier Dussurget réalise un important travail de développement de protocoles de recherche sur l'appareil. Pour les groupes de son sous-programme au sein du GPH, il prépare les éléments indispensables qui leur permettent de réaliser des expériences avec l'appareil. En particulier cela consiste à préparer pour chacune des bactéries –streptocoque, staphylocoque,...- une variante possédant la propriété de bioluminescence. Le travail est facilité par le fait que les bactéries sont phylogénétiquement proches de *Listeria* qu'il connaît bien. Soulignons ici ce mécanisme doublement vertueux : d'une part le GPH permet à ses membres de bénéficier d'un accès privilégié à un dispositif très récent (effet positif du GPH sur la recherche) mais d'autre part le GPH permet au dispositif de trouver un premier cercle d'utilisateurs intéressés et travaillant sur des objets scientifiquement et phénoménologiquement cohérents avec ceux pour lesquels il existe déjà un embryon d'expertise.

Quels sont les programmes de recherche envisagés ? Deux exemples nous ont été donnés par Olivier Dussurget. Ils permettent de comprendre le rôle que peut jouer un nouveau dispositif dans le développement de programmes de recherche. En premier lieu, l'imagerie du petit animal a surtout permis de visualiser les migrations de la bactérie jusqu'à la vésicule biliaire. Cette visualisation pose de nouvelles questions de recherche sur la régulation des gènes de virulence qui peuvent expliquer la survie de la bactérie dans la vésicule. Les résultats intéressent particulièrement l'équipe de T.Msadek qui travaille sur ces mécanismes de régulation. En second lieu, dans la perspective de découvrir les cibles potentielles d'un antibiotique concernant *S.Agalactiae*, l'équipe de T.Msadek considère que l'utilisation de cette technique doit lui permettre d'accélérer la compréhension des mécanismes selon lesquels la bactérie se propage chez les animaux, afin d'en tirer des hypothèses concernant le comportement humain.

⁷⁴ Il est à noter que c'est à la suite de ce projet avec Pasteur que Xenogen décide d'embaucher un représentant commercial pour le développement de ses activités en Europe.

3. GERER LES INTERACTIONS DYNAMIQUES ENTRE RECHERCHE ET PLATES-FORMES : LE MODELE DES RENTES D'APPRENTISSAGES DE LA RECHERCHE.

A la lumière de ces exemples, revenons à présent aux conséquences plus générales que l'on peut en tirer pour la gestion des interactions entre recherche et plates-formes. Les investigations menées à l'Institut Pasteur permettent, selon nous, de discuter deux hypothèses classiques sur la gestion des dispositifs partagés :

- H1 : le fonctionnement de ces dispositifs communs ne tient pas à la rencontre d'une offre et d'une demande mais à la constitution progressive et conjointe de cette offre et de cette demande ;
- H2 : cette constitution progressive ne relève pas non plus du laisser-faire : elle est organisée mais cette organisation ne relève ni d'une logique de gestion d'investissement ni d'une logique de politique de recherche ; on pourrait la qualifier de *logique de gestion des rentes d'apprentissage en recherche*.

Qu'est-ce qu'une rente d'apprentissage ? Pour définir cette notion, nous allons d'abord modéliser les projets de recherche et les modalités de leur pilotage.

3.1. Le modèle des rentes d'apprentissages

A un niveau général, on peut considérer qu'un projet de recherche dans les sciences expérimentales est un processus contrôlé de production de connaissances.

Les inputs de tels projets de recherche sont donc de trois natures : la question de recherche, le protocole d'essai et les moyens de l'échantillonnage.

Les outputs d'un projet de recherche peuvent également porter sur ces trois dimensions de l'activité :

- De nouvelles questions de recherche et de nouveaux résultats (publications, brevets, etc.)
- De nouveaux modèles de production de connaissance à mobiliser (organismes modèles, protocoles,...)
- De nouveaux moyens d'échantillonnage (ex.: *Listeria monocytogène*) ou de nouveaux appareils (ex.: imagerie du petit animal)

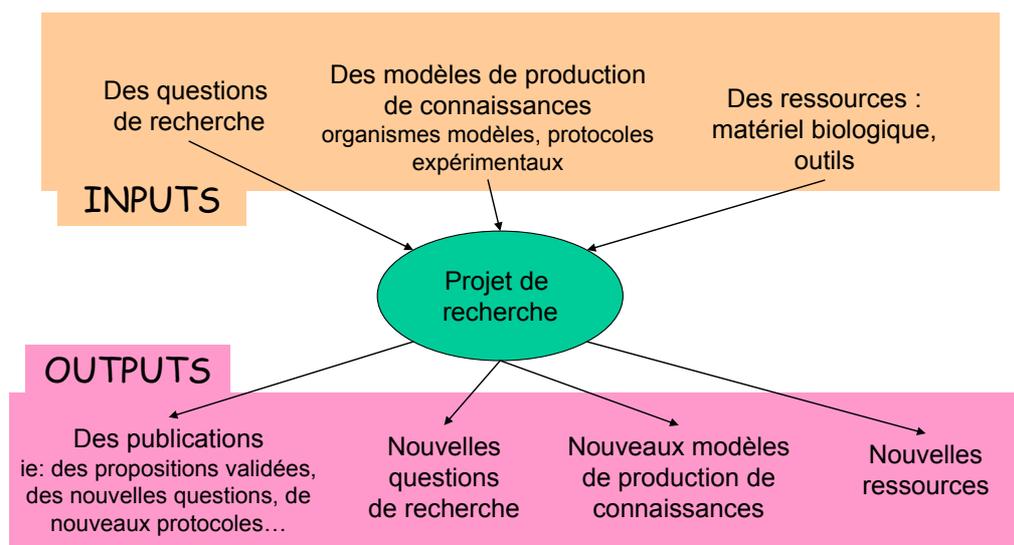


Figure 1 : modélisation des inputs et des outputs d'un projet de recherche

Dans ce modèle on représente la trajectoire d'une équipe de recherche comme la répétition de projet de projets de recherche mobilisant ces trois dimensions. Sur ce modèle simple, il est possible d'imaginer de nombreuses stratégies de recherche : à partir d'une question de recherche, il est possible de mobiliser plusieurs modèles de production de connaissances ou différents dispositifs d'échantillonnage ; ou bien, à l'inverse, à partir d'un dispositif bien maîtrisé, il est possible d'explorer plusieurs questions de recherche.

A cette aune, une rente d'apprentissage est la capacité à générer, dans la durée, des avantages spécifiques par rapport à ses concurrents. Au niveau d'une unité de recherche, il s'agit de la capacité, non seulement à publier des résultats originaux ou à déposer des brevets avant les équipes concurrentes, mais également la capacité à formuler de nouvelles questions de recherche, à définir de nouveaux modèles de production de connaissances ou de nouvelles ressources (appareils, moyens d'échantillonnage).

Mais il serait erroné de considérer l'unité de recherche comme le maillon nécessairement pertinent de pilotage de ces rentes. Comme nous l'avons indiqué à travers les cas étudiés, ces rentes peuvent être pilotées au niveau d'un collectif de recherche plus large comme les programmes transversaux ou au niveau de l'institution de recherche.

3.2. Retour sur le cas Pasteur : organiser la mise en commun de la rente d'apprentissage des projets de recherche.

Les cas étudiés ont mis en évidence une dynamique dans laquelle projets de recherche et moyens communs évoluent conjointement. Deux mécanismes peuvent, à cet égard, être identifiés.

3.2.1. Premier mécanisme: co-évolution des projets de recherche et des moyens communs

Les cas étudiés ne correspondent pas une configuration dans lequel des projets de recherche mobilisent ponctuellement des ressources mises à leur disposition. En outre, au cours du temps, la

nature de ce qui est mis en commun semble s'étendre jusqu'à inclure de nouveaux modèles de production de connaissances.

Les plates-formes étudiées sont directement issues de projets de recherche ou de laboratoires de recherche qui ont développé une expertise instrumentale forte (exemple de la plate-forme génomique ou de l'imagerie du petit animal). Ainsi, à Pasteur, et contrairement à d'autres institutions ou collectifs de recherche étudiés dans le rapport, le projet de recherche précède la création de la plate-forme.

Ce mécanisme d'interaction étroite entre équipes de recherche et plates-formes présente plusieurs avantages :

1- concernant la gestion de la plate-forme elle-même, la plate-forme débute sur un matériel en partie fiabilisé (il a déjà été utilisé), pouvant s'insérer dans au moins un *protocole validé*, et ayant déjà fait la preuve de son « efficacité » au regard des questions de recherche (puisque'il a vraisemblablement permis de résoudre une question de recherche antérieure). En outre l'éventuelle publication du laboratoire leader permet d'assurer une certaine publicité voire une certaine clientèle à la plate-forme.

2- la plate-forme aide ensuite les autres équipes de recherche à rattraper leur retard en ayant accès à des équipements utilisés par les équipes pionnières (*lead users*). Ce mécanisme permet de décharger les équipes de recherche pionnières de la partie la moins « productive » (l'imitation) de leur activité en leur permettant de consacrer leurs ressources à explorer les voies de différenciation (nouvelles questions de recherche ou nouveaux protocoles utilisant des ressources rendues disponibles).

3- pour les équipes de recherche « leader », on pourrait s'interroger sur leur intérêt à transférer des matériels et des expertises qui peuvent fonder leur avantage concurrentiel. Les entretiens avec les chercheurs leaders de ces équipes apportent plusieurs éléments de réponse : a- il y a de toutes façons un intérêt à ce que les « méthodologies » d'un laboratoire soient connues, diffusées et réutilisées car cela contribue à sa notoriété ;

b- si la laboratoire lui-même assure cette diffusion, elle risque d'être coûteuse en temps et en ressources (administration, coût de la mise en service,...) ;

c- réciproquement un tel mécanisme de « transfert » pousse les équipes de recherche à continuer d'explorer de nouvelles questions plutôt que de vivre sur une rente.

4- on voit donc l'avantage d'un tel mécanisme pour l'institut : d'une part il accélère la mise à niveau des unités de recherche suiveuses par l'accès à des ressources technologiques et méthodologiques de haut niveau ; d'autre part, il accélère la dynamique de recherche des meilleurs.

On a donc un mécanisme de mise en commun de ressources qui vise non pas à rationaliser les coûts d'investissement mais à accélérer les dynamiques de recherche. Dans cette perspective on remarquera que l'Institut (direction, plates-formes et équipes de recherche) semble avoir progressivement réussi à mettre en commun des ressources variées. Cette mise en commun s'opère, dans les projets étudiés, à quatre niveaux dont la conjonction permet de susciter des apprentissages croisés entre plates-formes et équipes de recherche :

- un premier niveau de mise en commun concerne les ressources ne nécessitant pas une interaction étroite avec les projets de recherche (il est possible de mobiliser la ressource presque indépendamment du projet lui-même ou des caractéristiques de ses objets) : matériel informatique, dépenses d'énergie (voire certains cas d'animalerie). Ces ressources (non étudiées dans le cas présent mais évoquées dans les entretiens) ne dépendent d'ailleurs pas de

la direction des équipements stratégiques mais d'autres directions. Cette mise en commun est pratiquée depuis longtemps chez Pasteur.

- Un deuxième niveau porte les ressources communes qui seront mobilisées spécifiquement pour un échantillonnage dans un projet. On trouvera ici aussi bien des dispositifs techniques que du matériel biologique. La mise en commun de ces ressources se fait principalement sur les plates-formes. Cette mise en commun organisée date de la création des plate-formes.
- Un troisième niveau porte sur la mise en commun des questions de recherche (peut-être plus classique) de type PTR. Cette mise en commun est cependant très limitée : elle ne concerne que les membres du PTR, pour la durée du projet de recherche.
- le dernier niveau consiste à *mettre en commun des modèles de production de connaissances* : c'est le rôle des instruments de programmation de la recherche (PTR et GPH). En particulier, un GPH a pour vocation d'échanger sur les protocoles possibles, sur la gamme des outils disponibles et sur les types d'organismes modèles mobilisables. Il n'est pas dans une logique de mise à disposition de ces techniques ; il aide les chercheurs à concevoir des protocoles expérimentaux originaux en offrant une connaissance des techniques expérimentales existantes.

A chacun de ces niveaux sont associés des dispositifs organisationnels spécifiques qui, considérés simultanément, sont susceptibles de générer des synergies. C'est ce qui laisse penser que la mise en commun n'est pas le résultat d'une auto-organisation mais de processus gérés et organisés de façon originale. Nous allons discuter ce mécanisme dans la section suivante.

3.2.2. Deuxième mécanisme : une gestion organisée des moyens communs

La dynamique décrite ci-dessus ne s'explique ni par une planification des moyens (formalisation des procédures de fonctionnement des plates-formes ou de ceux des laboratoires) ni par une programmation de la recherche. La politique mise en place n'est pas pour autant émergente. Il s'agit davantage d'un mélange d'incitation, de programmation et d'organisation afin de fournir les conditions d'une co-évolution des moyens communs et des questions de recherche.

Trois types d'instruments ont été mis en place par l'institut Pasteur pour soutenir cette politique de recherche : les plates-formes, bien sûr, mais aussi les instruments de programmation (PTR et GPH), ainsi que les traditionnels services d'appui. Premier constat : chacun de ces dispositifs est suffisamment modulable pour supporter des activités variées. L'étude sur quelques plates-formes Pasteur met en évidence la variété des pratiques de gestion et des règles de fonctionnement discutées dans la première partie.

Deuxième constat : il existe des dispositifs clairement différenciés. Une plate-forme n'est pas un service d'appui, qui n'est pas un programme de recherche transversal. Pour montrer l'originalité du modèle Pasteur, soulignons comment chaque dispositif s'appuie sur une combinaison spécifique d'activités (A), de structures (S) et de règles (R).

Les services d'appui

Les services communs ou services d'appui (ex.: animalerie, reprographie, etc.) sont des dispositifs routinisés (DAP) s'appuyant sur des appareils et des protocoles stabilisés. Ils sont rattachés, sur le

plan structurel à une direction indépendante, gestionnaire d'infrastructure. Les règles portent principalement sur des règles de service (R3) ; la formalisation des autres règles n'étant pas nécessaire dès lors que les technologies évoluent peu.

Les plates-formes

(A) Les plates-formes de Pasteur développent une gamme d'activités particulière qui les distinguent de celles d'autres instituts. Elles ne prennent en charge ni les activités très routinisées (fournies par les services d'appui ou par des prestataires extérieurs) ni les activités très exploratoires (de type DEP), prises en charge par les unités de recherche et les projets de recherche (PTR). Leur gamme d'activité est plus restreinte et correspond à des fonctions répétibles: depuis des activités d'analyse en cours de standardisation jusqu'à des activités d'expérimentation susceptibles de déboucher sur de conduire à terme sur des protocoles routinisés (ex.: imagerie du petit animal).

(S) Le cadre structurel des plates-formes est précis : l'objet intégrateur d'une plate-forme est de type « plateau technique » (avec éventuellement des activités de développement conjointes). Les plates-formes relèvent de la Technopole en ce qui concerne les investissements ; elles relèvent de départements en ce qui concerne le personnel et les objectifs.

(R) Les plates-formes s'appuient sur un jeu de règles complet : double rattachement (DETS et département), investissement assuré sur le budget de la direction générale (R1) ; collectifs d'utilisateurs structurés par les PTR et les GPH (R2) ; règles de service (charte qualité, site web, inscription, tarification) souvent très complet et laissé à l'appréciation du responsable de plate-forme (R3) ; règles d'accès aux plates-formes organisées par différents dispositifs: comités d'évaluation des projets, appels d'offre, etc. (R4).

Les programmes transversaux de recherche (PTR et GPH)

C'est sans doute l'instrument de gestion le plus original repéré à Pasteur : les GPH et PTR sont un dispositif de mise en commun des questions de recherche et des protocoles qui dépasse le strict cadre la mise en commun d'équipements. Voyons comment qualifier cet instrument :

-(A) Il vise à organiser l'exploration coordonnée de projets de recherche (DEP) : en terme d'activité, les équipes travaillant ensemble mettent au point des protocoles de recherche originaux pouvant conduire à l'acquisition de nouveau matériel au sein du GPH. Est-ce pour autant un simple « projet de recherche » de type PTR ? Non dans la mesure où continuent de cohabiter plusieurs programmes de recherche. Qu'est-ce qui est partagé ? Plutôt des "inputs" concernant non plus les ressources mais les méthodologies (échanges autour des organismes modèles, autour des protocoles expérimentaux ou plutôt autour de briques de protocoles).

- (S) L'objet intégrateur n'est ni de l'ordre de la question de recherche ni de l'ordre des dispositifs mais plutôt de l'ordre des *modèles de production de connaissance* : les bactéries "gram +" et les techniques contemporaines d'analyse de ces bactéries. Le GPH est identifié structurellement comme un « programme » regroupant près d'une centaine de chercheurs et doté d'un budget de fonctionnement et d'investissement (mais pas de personnel).

- (R) Détenteurs et utilisateurs sont largement confondus mais, au sein du GPH, les acteurs tiennent tour à tour les deux rôles : ils peuvent être initiateurs de projets communs (détenteurs) un jour puis utilisateurs le lendemain, ce qui signifie que les 4 types de règles doivent être précisés. On peut, à cette aune, relire les règles de fonctionnement des GPH: création de règles de fonctionnement strictes pour assurer la rencontre des détenteurs (cf. réunion tous les deux mois) (R1) ; collectifs de chercheurs constitué officiellement par le GPH (R2) ; règles

gérant les produits de la recherche développés en communs (engagements pris sur un cahier des charges, formalisation des engagements réciproques en cas de collaboration) (R3, R4).

On constate donc des différences fortes entre les trois dispositifs. Ils sont clairement distincts : ils ne traitent ni des mêmes activités (du DAP au DEP), ni des mêmes objets structurants (des dispositifs indépendants ou au contraire en forte interaction avec les activités de recherche menées dans les unités), et s'appuient sur des systèmes de règles différents.

Fonctionnement en dynamique des dispositifs

Pour comprendre le fonctionnement vertueux de ce cadre général, les entretiens réalisés à Pasteur permettent d'analyser les mouvements d'allers et retours entre équipes de recherche et moyens communs et de voir comment les instruments mis en place par l'institut Pasteur supportent la dynamique de « mise en commun des rentes d'apprentissage de la recherche » : la mise en plateforme d'équipements et d'expertises portées par les unités de recherche est facilitée par la formalisation de règles d'accès (conseil scientifique, appels d'offre), de service et de structuration des collectifs d'utilisateurs (ex.: PTR, GPH) qui garantissent aux équipes "lead users" que le transfert ne réduit pas l'utilité.

En sens inverse, la participation des plates-formes à de nouveaux programmes de recherche est facilitée par le fait que les PF ne sont pas en concurrence avec les unités de recherche sur des activités exploratoires. A cet égard, les règles définies par l'institut fournissent un cadre à la coopération entre plates-formes et unités de recherche : l'activité des PF s'inscrit dans un protocole de recherche plus large défini dans le cadre de programmes transversaux de recherche définis par les unités.

REFERENCES

Charue-Duboc F., Gastaldi L. (2004). Projets et pilotage de la recherche. Le cas des PTR chez Pasteur. Conférence de l'AIMS.

Hatchuel, A., Le Masson, P., and Nakhla, M. (2005) "Management models as a science policy: the case of platform management in the French national agronomic research institute." *European Academy of management*, Munich, 4-6 May 2005, 18.

Mangematin V. et Peerbaye A. (2005). **Les grands équipements en sciences de la vie : quelle politique publique ?** *Revue française d'Administration Publique*.

Shinn, T. (2004). New Sources of Radical Innovation Research-technologies, Transversality and Distributed Learning in a Post Industrial Order. Communication séminaire SIAP.

Annexe 1: étude de trois plates-formes

Plateforme d'imagerie dynamique (directeur : Spencer Shorte)

Activités de la PF : la PF distingue des activités routinisées (services dont des activités en "self service") et des activités de R&D propres qui sont un enjeu critique notamment pour obtenir des financements européens. Des développements spécifiques (qui ne sont pas étudiés en détail dans cette monographie) ont été menés par Spencer Shorte et ses post-docs en partenariat avec des concepteurs d'instruments (ex.: Xenogen) ou avec d'autres équipes de recherche (laboratoires étrangers tels ESPCI, l'université Ann Harbor), avec des spécialistes de magnétismes français de l'ENS Cachan, etc.

Critères de performance : Une charte de fonctionnement de la plate-forme qui se réfère aux critères européens a été élaborée. Cinq critères ont été formalisés concernant les services routinisés fournis par la plate-forme : ouverture, mode de gestion, évolution technologique, formation, évaluation. La PF est également évaluée en fonction du nombre de publications avec remerciement (100 depuis la création de la plate-forme). D'autres outils de mesure d'activité ont été mis en place par S.Shorte: le nombre d'heures d'utilisation des équipements; la part du financement extérieur qui permet de mettre en évidence des partenariats externes. Pour les activités d'exploration, un premier critère de performance de ces activités exploratoires portent sur la participation à des projets de recherche (contrats européens,..). Un second critère de performance est le nombre de co-publications dans des projets de recherche où les ingénieurs de la PF sont impliqués.

Equipements : la plate-forme s'est développée avec l'acquisition de nouveaux matériels. En 2001, un petit investissement de 2 M€ pour 6 microscopes neufs (pas de récupération de matériel ancien) a été réalisé à partir d'une analyse des besoins des chercheurs de Pasteur. En outre, des accords ponctuels ont été passés avec des unités particulières pour l'hébergement (entretien, maintenance, pilotage) de dispositifs achetés par de grandes unités, ce qui permet à ces unités un accès prioritaire (faisant 50% de la charge de l'appareil) mais ouvre aussi l'accès à d'autres unités. Pour l'unité c'est plus simple : elle ne perd pas un poste pour une personne en charge de gérer le système.

Ressources humaines : le personnel de la plate-forme est essentiellement composé d'ingénieurs: deux ingénieurs (1 pour le confocal, 1 pour la microscopie conventionnelle), formés par la PF ; un ingénieur informatique (réseau, SW, administration système); un ingénieur expert en bioluminescence ; deux ingénieurs récemment embauchés (dont un chercheur contractuel) ; des post-docs (trois en 3 ans) payés par la plate-forme sur ses fonds propres pour des projets de développement spécifiques

Budget : il permet d'assurer l'entretien et maintenance de tous les appareils. La tarification sert uniquement à financer le fonctionnement des appareils. La direction paye la participation à des congrès, le matériel et le fonctionnement. Tous les ans la PF fait une demande d'investissement qui s'est élevée en 2001 et 2002 à 3M€.

Utilisateurs : on en compte 200 à 300 répartis dans les 60 unités (sur les 130 unités de l'institut Pasteur).

Règles d'accès : un projet de gestion qui définit les responsables et les personnes habilitées à venir travailler sur la PF a été rédigé. Ce projet s'est appuyé sur une analyse des besoins des utilisateurs définis à partir d'un questionnaire. La PF forme les utilisateurs à travailler de façon autonome sur certains équipements pour des projets de recherche simples. Si le projet de recherche est plus complexe ou qu'il mobilise des équipements pointus de la plate-forme, la PF peut apporter une expertise et une assistance sous réserve que le projet ait été sélectionné par le conseil scientifique de la plate-forme.

Relations avec les « clients » : les relations entre les utilisateurs des technologies d'imagerie et les fabricants d'équipements sont structurées autour de colloques internationaux. Un congrès est par exemple organisé chaque année sur les recherches et les usages de l'imagerie dynamique : « imaging quantitative biology ». Ce congrès regroupe environ 100 personnes et ses organisateurs gèrent un site web pour prévenir tous les usagers de l'arrivée d'un nouvel appareil.

Tarification : deux tarifs existent : l'un pour les unités internes (7€/h pour tous les appareils) ; l'autre pour les unités externes (50€/h). Les clients externes ne représentent que 5% des 1100 heures facturées par mois. Les recettes mensuelles cumulées atteignent 84k€. Ces recettes permettent uniquement de couvrir les coûts de maintenance qui s'élèvent à 75k€/mois.

Plate-forme de cytométrie en flux (dirigée par Anne-Marie Balazuc)

Activités : les activités de la PF sont très routinières. Elles portent sur l'analyse de composés cellulaires pour repérer les composés porteurs de marqueurs (analyse de cycles cellulaires). Il s'agit d'activités routinières, principalement en "self service".

Utilisateurs : des formations sont offertes aux utilisateurs. 100 personnes ont été formées en 2003 et 300 utilisateurs sont répertoriés.

Equipements : ils sont constitués de cinq analyseurs (2 à trois couleurs ; 1 à 4 couleurs, 1 à 6 couleurs et 1 à 8 couleurs). Il existe aussi un trieur permettant la séparation physique des cellules (par plaque électrique), ainsi que des systèmes d'aide à la préparation des échantillons et d'aide au choix du fluomarqueur. La technologie est plus stable que dans la PF d'imagerie dynamique. Les innovations technologiques récentes portent sur :

- l'accroissement la vitesse de traitement ;
- la modulation de contrôle du tri (logiciel pilote de l'appareil)
- l'arrêt du tri en cas de problème
- la sécurité pour le tri d'échantillons pathogènes.

Structure: la PF est rattachée fonctionnellement au département d'immunologie. C'est le département qui a demandé à la PF de s'ouvrir et de démarcher de nouveaux clients, c'est-à-dire d'élargir la PF à des clients venant d'autres départements.

Critères de performance : jusqu'en 2003, les utilisateurs exprimaient une forte insatisfaction à propos du fonctionnement de la la PF. Celle-ci était jugée compétente mais plusieurs critiques portaient sur le manque de matériel qui généraient files d'attente et délais ainsi que sur la pureté des échantillons. Pour faire face à ces critiques, A.M.Balazuc, par ailleurs responsable de l'assurance qualité à l'institut Pasteur, a mis en place une charte qualité. Des contrats ont été mis en place avec les usagers qui visent à préciser les protocoles de recherche. Une évaluation des services offerts est également menée sur la base d'un questionnaire auprès des utilisateurs.

Plate-forme de séquençage (dirigée par Christiane Bouchier)

La PF a été créée en 2001 après le succès remporté par l'institut Pasteur lors de l'appel d'offres sur les génopoles « la génomique et post-génomique des micro-organismes infectieux ».

Les activités de la PF : elles concernent deux types d'activité :

- Des gros projets pour lesquels la PF assure un service étendu depuis l'extraction de l'ADN jusqu'à l'analyse des séquences : il faut, par exemple, extraire l'ADN, le stocker dans des banques, séquencer les fragments, assemblage et analyse des séquences. L'activité d'annotation se fait dans la plate-forme bio-informatique.
- Des projets plus petits : les moyens de la PF servent uniquement à collecter des données brutes ; l'équipe de recherche se chargeant de constituer les banques de données (ex.: du PTR sur la listériose coordonné par P.Glaser).

La plate-forme ne fournit pas de prestation de service : si besoin les séquenceurs sont mis à disposition.

Règles d'accès : tous les ans, un appel d'offres pour des projets « à grande échelle » est organisé sous l'égide d'un comité de pilotage qui réunit les principaux pasteuriens de la génomique (Stewart Xole, P. Glaser, F. Kunst, B. Dujonc) mais aussi des personnalités extérieures comme M.Weissenbach du génoscope. Une évaluation des projets par des experts scientifiques est menée systématiquement, de même que des études de faisabilité financière.

Relation avec les usagers : une fois le projet retenu, un contrat de collaboration est passé, précisant les modalités de co-signature.

Ressources humaines : un bioinformaticien est arrivé en 2004 pour renforcer la compétence bio-informatique.

Structure : La PF est rattachée au département structure et dynamique des génomes. Les utilisateurs ne viennent pas essentiellement de ce département mais ils sont scientifiquement les plus proches.

Critères de performance : 9 projets ont été proposés en 2005 (2 ont été rejetés). Il s'agit de gros projets de recherche qui mobilisent les ressources de la plate-forme de façon intensive. Pas plus de 2-3 projets peuvent être menés en parallèle. La plate-forme a accumulé 6 mois de retard par rapport aux plannings initiaux ; ce qui témoigne d'une saturation des équipements.

Liste des personnes rencontrées :

Iain OLD (représentant Stewart COLE, directeur scientifique adjoint et ancien directeur des équipements et technologies stratégiques.

PF1 : Christiane BOUCHIER, génomique

PF2 : JeanYves COPPEE, puces à ADN

PF9 : Jacques DALAYER, analyse et microséquençage des protéines

- Anne-Marie BALAZUC, Cytométrie

Spencer SHORTE, imagerie dynamique (et responsable de l'imagopole)

Philippe GLASER sur PTR 6 puces ADN Listériose et PTR 17 streptococcus Agalactiae. Directeur « génomique des microorganismes pathogènes »

Patrick TRIEU-CUOT, PTR 17 Streptococcus Agalactiae et PH gramme positif

Tarek MSADEK sur GPH gramme positif

Olivier DUSSURGET, unité bactéries-cellules

Pascale COSSART, coordinatrice du GPH Gram +, responsable de l'unité bactéries-cellules

Chapitre 6 : l'entreprise Eurogentec : plate-forme technologique sans recherche

Franck AGGERI et Vincent MANGEMATIN

INTRODUCTION

Dans les années récentes, Eurogentec est devenue une société de biotechnologie de taille importante (300 personnes environ) qui fournit aux laboratoires académiques, aux entreprises de biotechnologies et aux firmes pharmaceutiques une gamme étendue de produits génomiques et protéomiques (oligonucléotides et synthèse de peptides, réactifs, kits pour PCR, production d'anticorps mono et polyclonaux, etc.). Eurogentec gère un portefeuille de plus 4000 clients. La société a aussi une activité de CMO (contract manufacturer organisation) pour fabriquer les nouveaux médicaments et vaccins pour les entreprises pharmaceutiques et les firmes de biotechnologies. La croissance externe à l'international a permis à l'entreprise de générer plus de 33 millions d'euros en 2003 avec 320 employés de part le monde (Europe, Amériques du nord, Asie). Eurogentec est un exemple de plateforme privée qui a développé un modèle économique original dans les années 90-2000. Le succès d'Eurogentec n'est pas fondé sur des développements high tech. Les équipements et les instruments sur lesquels les produits et services sont façonnés sont fournis par les équipementiers traditionnels, ceux la même qui fournissent les autres plateformes qu'elles soient publique ou privées. La part la plus importante du chiffre d'affaires est réalisée dans la division « oligonucléotides et synthèse de peptides » qui est une plateforme orientée client et qui fournit des produits et services basiques à grande échelle plutôt qu'un travail complexe et onéreux à l'unité. Le modèle économique repose sur l'adaptation du service aux clients, i.e. des délais de livraison très courts, des coûts de production et des prix bas et une qualité constante. Sur ce marché émergent, les produits et services se standardisent et Eurogentec doit faire face à une compétition croissante qui pèse sur les prix de vente et les marges. Les concurrents sont d'autres entreprises de biotechnologies (In Vitro Gen, Idaho techno, Sigma genosis, etc.) et les plateformes publiques. Les rendements croissants ont généré d'importants gains de productivité et une forte réduction des coûts ainsi qu'une baisse conséquente des prix⁷⁵.

L'objet de cette étude de cas est triple: premièrement, décrire l'évolution d'Eurogentec depuis sa création; deuxièmement, analyser les compétences clés mobilisées par Eurogentec pour assurer son développement et enfin étudier les facteurs de développement/déstabilisation du business model d'Eurogentec.

⁷⁵ Les oligonucléotides sont des fragments d'ADN. Les prix pour la synthèse des oligonucléotides ont été divisés par trente depuis 1988 (de 8.75 euros la paire à 0.2 à 0.5 euros la paire). Cette baisse a été compensée par une augmentation plus que proportionnelle des ventes qui représentent 30% du chiffre d'affaires.

1. ENTREE HISTORIQUE

Eurogentec est une SPRL fondée le 18 mai 1985 par deux scientifiques liégeois (Joseph Martial et André Renard) et deux responsables d'entreprises (Jean-Claude Lahaut et Hubert Van de Capelle). A la naissance de l'entreprise, Joseph Martial en est le président et André Renard le gérant. L'origine d'Eurogentec est intimement liée à la carrière de son principal fondateur, le professeur Martial (40 ans lors de la création d'Eurogentec) qui, après son doctorat à l'Université Catholique de Louvain (UCL), travaille à l'Université de Californie à San-Francisco (UCSF) de 1975 à 1981. Il fait alors partie de la première équipe au monde produisant, à l'aide des techniques du génie génétique, l'hormone de croissance humaine, l'un des remèdes pour le nanisme. Il vit ainsi de près le démarrage de nombreuses sociétés de biotechnologie, dont certaines parmi les plus importantes du secteur actuellement (Genentech, Chiron, California Biotechnology Inc.). Les co-fondateurs sont André Renard (32 ans en 1985), docteur en sciences, qui a travaillé dans le laboratoire du professeur Martial où il dirigeait les recherches sur le virus de la diarrhée virale bovine afin de développer des kits de diagnostic et un vaccin ; Jean-Claude Lahaut (36 ans en 1985), docteur en droit et détenteur d'un MBA de l'INSEAD, est le directeur général du département des plâtres industriels de la société française Lafarge ; Hubert Van de Capelle (41 ans en 1985), ingénieur, est le directeur technico-commercial d'une société verviétoise d'encre liquides (Visol SA).

Ce n'est pas vraiment par choix qu'Eurogentec se focalise sur le secteur animal. La volonté d'aller vers l'humain est présente mais deux freins à cette démarche sont identifiés. D'une part, la concurrence y est plus âpre, avec la perspective d'affronter les mastodontes pharmaceutiques présents dans le domaine médical. D'autre part, une telle option requiert des moyens financiers très importants.

1.1. Le projet

Eurogentec se présente en 2005 comme une plateforme technologique offrant des compétences en génomique, en protéomique et en production GMP. Cette entreprise a débuté comme une firme de recherche et de développement de produits dérivés des techniques du génie génétique. La volonté était de réaliser ultérieurement les étapes de pré-industrialisation et même de production, soit dans ses laboratoires après un investissement approprié, soit par sous-traitance dans des firmes spécialisées dans la fermentation et le 'down-processing'.

Les réflexions menées par l'équipe d'Eurogentec débouchent sur une stratégie dont la trame comporte les éléments suivants:

Eurogentec est fondée par des scientifiques du domaine d'application et maintient de ce fait des relations étroites avec le centre universitaire de Liège. Sa force est donc sa capacité à innover plutôt que sa capacité à produire. Cette orientation s'est progressivement effacée au profit d'une stratégie de production pour générer des cash flow à court terme. En 2004, une nouvelle inflexion est donnée pour renforcer les capacités de recherche de l'entreprise.

Modèle du "travail à façon" dans le domaine des biotechnologies: Eurogentec s'est spécialisé dans le travail à façon, i.e. l'obtention d'un produit spécifique par le recours à une société de services R&D qui est plus rapide que si la firme le développe elle-même.

Le succès d'un produit dérivé des recherches biotechnologiques dépend tout autant de sa commercialisation que de son aspect innovateur. Dans la mesure où la vie d'un tel produit est courte, vu la compétition dans le secteur et son champ d'application généralement restreint,

son succès est lié à une commercialisation rapide et mondiale. Eurogentec a créé des sous-traitances commerciales avec des grandes firmes du domaine d'application.

Les phases de développement d'Eurogentec peuvent être caractérisées de la manière suivante :

1.1.1. De 1985 à 1998: Une SA dans la tempête

Les fondateurs d'Eurogentec ont sélectionné des projets économiquement attractifs en rapport avec les moyens humains et financiers de la société. Ainsi, à l'origine, Eurogentec est d'abord une SPRL jouant le rôle d'un syndicat d'études destiné à définir les produits et services les mieux adaptés à sa stratégie. Parmi ces produits et services, les importants débouchés de la lutte contre la diarrhée virale bovine (BVD), contre laquelle une première recherche avait été menée dans le laboratoire du professeur Martial, l'un des fondateurs, conduisent le leader vétérinaire français Rhône-Mérieux à confier à Eurogentec, dès le 1^{er} janvier 1987, la mise au point d'un vaccin et d'un diagnostic contre cette maladie. C'est grâce à cette première reconnaissance internationale de son savoir-faire qu'Eurogentec peut réellement commencer ses activités. Eurogentec SPRL est transformée en société anonyme le 26 mars 1987, avec un capital de 31 235€ et une structure plus propice à l'accueil de nouveaux partenaires. Quatre produits sont développés en interaction avec la firme française Rhône-Mérieux : Des sondes pour la recherche d'antigènes BVD in vitro, Kit de recherche d'anticorps anti-BVD dans les sérums bovins, Kit de recherche d'antigènes BVD dans les sérums bovins, Vaccin anti-BVD. Ces quatre produits forment un ensemble intégré représentant un atout commercial important.

Eurogentec n'aspire pas uniquement à être un sous-traitant R&D des grandes firmes pharmaceutiques. Son ambition affichée est d'industrialiser et de commercialiser des produits dérivés des recherches en biologie moléculaire et en génie génétique, sélectionnés en fonction des moyens scientifiques et humains de la société. Sa stratégie s'exprime en deux domaines distincts mais complémentaires.

1. Le premier consiste en une gamme de produits destinés à améliorer la pisciculture des salmonidés en général et de la truite arc-en-ciel en particulier. Le premier produit développé dans cette gamme est un vaccin contre le virus SHV de la truite arc-en-ciel⁶. Les autres produits sont les protéines naturelles de croissance (tGH) et de facteur anti-stress (tPRL) pour la truite arc-en-ciel dont les clonages ont démarré dans le laboratoire de Joseph Martial à l'Université de Liège, grâce à un financement de la Région Wallonne.

2. Le second domaine concerne la vente de contrats de R&D à l'industrie. Cette activité est appelée à générer des revenus à court terme et des royalties à long terme. Le contrat signé avec la firme française Rhône-Mérieux (vaccins et diagnostics contre le virus BVD) est le premier exemple de développement de ce type.

Eurogentec réalise, dans le cadre de son activité principale, des recherches très prometteuses. De ces dernières émane un projet correspondant à un marché au potentiel immense : la Smoltine. Cette dernière est une protéine de croissance pour la truite et le saumon. Ce produit répond aux besoins des éleveurs en matière de contrôle de la smoltification, en d'autres termes il leur permet de s'assurer que les jeunes saumons passeront avec succès de l'eau fraîche de la pisciculture à l'eau salée de la mer, sans un taux de mortalité élevé et avec un bon potentiel de croissance. De ce fait, ce produit (pour lequel Eurogentec est leader mondial en matière de R&D) permettrait à la société de conquérir une large part du marché du saumon, dont la production mondiale est évaluée à un milliard d'unités. Les marchés ciblés sont essentiellement: les Iles Féroé, la Norvège, la Suède, la Finlande et l'Islande, mais aussi le Canada, le Chili, l'Ecosse, l'Irlande et la France. Ce succès incite Eurogentec à envisager d'augmenter son capital d'une somme de 3 millions d'euros. Cette augmentation de capital permettra à l'entreprise de construire une usine et d'acquérir les équipements répondant aux normes et

réglementations en matière de produits vétérinaires. En particulier, la société sera ainsi capable de produire et commercialiser des vaccins pour poissons ainsi que des protéines issues des techniques du génie génétique. En effet, Eurogentec, qui emploie plus d'une vingtaine de personnes et réalise un chiffre d'affaires de l'ordre de 1,25 millions d'euros par an, est quasi au terme du processus de validation de ses méthodes de production. Grâce à la commercialisation de la Smoltine, Eurogentec ambitionne de devenir, sur un horizon de cinq ans, une entreprise très rentable réalisant un chiffre d'affaires de 25 millions d'euros et devenant ainsi un des leaders mondiaux dans le domaine des vaccins et des produits pharmaceutiques destinés à l'aquaculture. Afin d'atteindre cet objectif, la société souhaite construire une usine de production de Smoltine et de vaccins, dont le coût est évalué à 2.5 millions d'euros.

Le projet Smoltine est assez novateur. Il s'agit d'un osmo-régulateur, une protéine qui n'est pas considérée comme un facteur de croissance, selon la nomenclature de la Commission européenne (CE). Comme pour toute substance de cette nature développée dans une perspective commerciale, il faut s'assurer de l'agrément des autorités européennes, à l'époque la Communauté européenne.

Alors que la Smoltine est quasi-prête pour la production à grande échelle, il se produit un événement aux conséquences très dommageables pour Eurogentec. La Commission européenne n'autorise pas la vente de la protéine de croissance pour le saumon -en l'occurrence la smoltine- développée par Eurogentec. Eurogentec se retrouve dans une situation financière et commerciale délicate :

- un fort investissement dans des capacités de production qui provoque une immobilisation du capital et des charges importantes
- un marché de produits commercialisables qui s'est évaporé
- un marché de la vente de contrats de R&D qui ne couvrent qu'une partie faible des charges d'exploitation
- des capacités de production inutilisées.

1.2. Un renforcement des activités de service

Dès le départ, constatant la sous-utilisation d'une machine de synthèse d'ADN permettant de fabriquer des oligonucléotides, Eurogentec propose de produire des oligonucléotides pour les autres équipes universitaires, d'abord de Liège pour de Bruxelles. Au début des années 1990, cette activité a pris une ampleur inattendue et Eurogentec s'est équipé pour répondre à la demande.

Le conseil d'administration ayant avalisé l'activité de services, Eurogentec crée progressivement une structure avec deux divisions : pharmaceutique et services aux labos. Le marché belge des oligonucléotides est rapidement saturé et Eurogentec envisage d'explorer les marchés étrangers. Dès lors, une véritable logique de vente s'installe. Fidèle à sa vision de dépassement de soi, André Renard entraîne son équipe vers une croissance phénoménale. Le staff des ventes s'étoffe. De même, de plus en plus de chercheurs et de gens aspirent à travailler chez Eurogentec, à la recherche d'une philosophie de travail qu'ils ne trouvent pas ailleurs.

L'abandon de la Smoltine, Eurogentec cherche les moyens de rentabiliser l'usine déjà construite. La société commence alors à démarcher les entreprises belges afin de dénicher celles qui seraient susceptibles de sous-traiter leur production à Eurogentec. Progressivement, Eurogentec, qui voulait être elle-même une société pharmaceutique, bascule vers une entreprise de services pour ce dernier type d'entreprises. Cette transition a pu se faire pratiquement sans argent frais.

En 2000, Eurogentec a un modèle économique qui repose sur deux activités :

Développement de réactifs et d'oligonucléotides pour un volume importants de clients qui apprécient la flexibilité de l'entreprise, fondée sur des plateformes technologiques inter reliées

Une activité de sous-traitance de production (Contract Manufacturing Organisation), fondée sur l'utilisation des capacité de production développées dans les années 90 avec un nombre réduit de clients et des contrats long terme.

Voici la description qu'en donne Jean-Pierre Delwart:

«Notre première activité consiste à fournir à une clientèle, qui se chiffre actuellement à près de 4.000 chercheurs européens, des outils performants pour la biologie moléculaire. Dans ce cadre, nous "fabriquons" notamment des oligonucléotides (composante de l'ADN, la 'signature génétique'), des séquences de la chaîne ADN, des peptides ou des anticorps, mais nous assurons en outre la distribution d'accessoires ('off-the-shelf), allant des simples tubes de plastique aux enzymes ou aux composés biochimiques. Cette clientèle, qui provient pour 80% des milieux académiques et, pour le solde, de l'industrie pharmaceutique, est séduite par une grande flexibilité, un savoir faire et des infrastructures à la hauteur de leurs besoins, mais surtout par une approche scientifique: nous favorisons en effet l'installation d'un dialogue de scientifique à scientifique, reposant davantage sur le partenariat que sur la relation commerciale pure», explique-t-il. Ce pôle a généré des revenus de l'ordre de 9 millions d'euros en 1999.

Quant à la seconde activité, dont le chiffre d'affaires a parallèlement atteint 3.25 millions d'euros, elle réside dans le développement, pour le compte de tiers, de produits basés sur la technologie de l'ADN 'recombinant'. Cette technique consiste à procéder à la modification génétique d'un virus ou d'une bactérie pour tenter de dégager un moyen thérapeutique. Cette méthode tend, selon Delwart, à se substituer de plus en plus à la solution chimique dont la finalité est de tuer la bactérie. Dans ce cas, le mandant est soit une entreprise pharmaceutique, soit une société de biotechnologie: la première parce qu'elle a assigné d'autres priorités à ses capacités de production et qu'elle préfère décentraliser cette phase de ses recherches, et la seconde parce qu'elle est souvent focalisée sur le développement d'un seul produit. Les clients d'Eurogentec dans ce secteur sont aussi prestigieux que SmithKline Beecham Biologicals (SB Bio), Janssen Pharmaceutica (Research) ou Novartis. Le contrat d'exclusivité conclu en 1996 avec SB Bio a couvert à lui seul 70% des revenus enregistrés en 1999.

Ventilé géographiquement, le chiffre d'affaires global de 2000 a été réalisé, pour l'essentiel, en Belgique (29%) et en Grande-Bretagne (25%). Ses bureaux commerciaux en France (20%), en Allemagne (13%), aux Pays-Bas (6%) et en Suisse (1%) ont également apporté leur contribution, tandis que le solde de 6% provient de 'l'export' (réseau de distribution dans les pays scandinaves, en Italie ou en Autriche ou même ventes via Internet aux Etats-Unis).

2. ENTREE TECHNIQUE

Eurogentec a longuement hésité sur le positionnement de ses compétences clés. L'idée initiale était, à l'instar des entreprises de biotechnologies de se positionner comme une entreprise pharmaceutique. Eurogentec a choisi un positionnement prudent en investissant d'abord dans la santé animale qui reste moins complexe que la santé humaine du point de vue de la régulation.

L'activité de service réalisée à partir des plateformes s'est développée par hasard. A la suite de l'échec du projet Smoltine, Eurogentec a adopté une structure en deux business units :

- "Tools for Genomics and Proteomics" BU qui est fondé sur l'activité plate-forme technologique. Ce département offre de la synthèse d'oligonucléotides avec une large variété de modifications possible, des oligonucléotides pour le diagnostic In Vitro Diagnostic (IVD), des produits de Real-Time PCR, un service de sondes micro-arrays et une large gamme de kits et de consommables. Il fournit aussi des savoir-faire pour concevoir des peptides, pour la production d'anticorps ou pour des peptides bioactifs. La production d'anticorps dans un grand nombre de modèles animaux, de même que des peptides, des anticorps et des ProteinArrays sont au cœur de l'expertise d'Eurogentec.

- L'unité "Biologics" est une activité de service de type Contract Manufacturing Organisation (CMO) qui produit de la recherche, du développement et des services cGMP pour produire des produits pharmaceutiques.

Les principaux concurrents d'Eurogentec sont les fabricants de matériels et d'équipements comme Roche, ABI, etc. qui ont une activité importante de commercialisation de réactifs et d'oligos. Dans ce cas, Eurogentec joue un rôle de challenger pour les leaders en développant une activité de compétition par les coûts. Eurogentec s'inscrit dans la stratégie de double "sourcing" des entreprises.

Eurogentec développe aussi des collaborations avec des fournisseurs d'équipements comme Corbett Research (Australie), Techni et AMD Research (buy out by Biorat). Enfin, Eurogentec s'est engagé dans des projets innovants à partir d'alliances stratégiques avec d'autres firmes et des laboratoires académiques comme le German Cancer Research Center DKFZ et the Molecular Biology Center EMBL (Heidelberg, Germany), l'Institut Pasteur de Paris, l'INRA, le CNRS, l'INSERM, l'IGBMC et des entreprises privées comme GPC (Munich, Germany), Aventis Pharma, Aventis Cropscience, GlaxoSmithKline, DiaMed EuroGen, Protein' eXpert, Exiqon, Transat et Biosiris.

2.1. Les conditions du développement

Le business model d'Eurogentec n'est pas fondé sur une technologie complexe et des développements coûteux mais plutôt sur deux compétences clés, la production et la vente. Eurogentec a développé des capacités efficaces de production sur les 15 dernières années. La réputation d'Eurogentec est fondée sur une maîtrise des fondamentaux d'un système de production efficace : qualité constante et bonne, prix compétitifs et délais serrés. Pour les oligos, par exemple, un des facteurs essentiels pour les consommateurs est le degré de pureté qui dépend des applications pour lesquels ils sont utilisés. Atteindre un contrôle parfait de la pureté requiert une maîtrise du processus de production et un contrôle de qualité efficace. Eurogentec a un taux de rebus inférieur à 5% et la compétitivité des prix et des délais est directement liée au système de production en temps réel ('lean production system'). Pour les services standards comme la synthèse d'oligos qui requiert en moyenne deux heures de process, la compagnie s'engage une livraison en 48 heures dans le monde entier. Un tel engagement est proche de celui de la grande distribution avec les 48h chrono de la Redoute ou autre. Dans ce business, les acteurs clés sont les techniciens et le contrôle qualité.

2.2. Un réseau commercial étendu

La seconde compétence clé est la commercialisation. Vendre une large palette de services à des consommateurs exigeants requiert un réseau de vendeurs expérimentés capables de percevoir, interpréter et comprendre les tendances de la recherche en génomique. La plupart des vendeurs ont un doctorat ce qui leur permet d'être à même de comprendre et de dialoguer avec les

consommateurs. Le rôle des vendeurs est aussi d'informer l'organisation sur les besoins émergents pour lesquels des nouveaux services peuvent être Il y a trois réunions générales avec les vendeurs par an et des sessions de formation pour assurer leur formation technique.

La veille technologique auprès des clients est complétée par un suivi régulier de la littérature et la participation aux conférences où les avancées technologiques sont présentées. L'identification des innovations majeures est ainsi un enjeu clé pour l'entreprise. Le conseil scientifique est composé de scientifiques renommés qui jouent un rôle clé pour pointer les pistes émergentes et valider les stratégies de développement produit. Grâce à ces différents éléments, les nouveaux marchés, comme la *real time* PCR ou les *small interference* RNA (siRNA), ont été identifiés et développés.

2.3. Organiser un renouvellement constant des produits

Le développement de l'activité est organisé autour de réunions de produits régulières (toutes les 6 semaines) où les responsables de produits, les vendeurs et les responsables de R&D examinent les évolutions de la recherche et les services qui peuvent être développés. La plupart des produits sont développés en 3-6 mois⁷⁶ et requiert des investissements limités. Le but est d'encourager les développements qui peuvent être réalisés sur les équipements existants. Cette stratégie de développement prudente explique pourquoi 85% des nouveaux produits sont finalement un succès (retour sur investissement positif). Le catalogue compte plus de 3000 références et se renouvelle à hauteur de 2 à 3% par an.

L'innovation de produit dépend aussi des développements sur les équipements. Dans cette perspective, Eurogentec conserve des liens forts avec les fabricants d'instruments comme Corbett Research, Techni or AMD (racheté par Biorat) pour rester informé des nouvelles innovations et identifier les produits potentiels qui peuvent en dériver.

L'organisation d'Eurogentec reflète celle de la recherche en génomique. Les divisions Genomics et proteomics BUs étaient initialement regroupées et ont été séparées dans le courant des années 90 quand les scientifiques se sont spécialisés en génomique et protéomique. La convergence des deux spécialités reflète l'émergence ce que Shinn appelle les 'general purpose technologies' a conduit à la fusion des deux départements à Eurogentec.

Pour conclure, la stratégie récente d'Eurogentec peut être caractérisée comme étant orientée vers l'offre d'une large palette de services à un grand nombre de consommateurs à partir d'une plateforme technologique constituée d'équipements routinisés.

SOURCES

Sources écrites

Eurogentec annual report 2002 and 2003 (www.eurogentec.com)

Eurogentec case study, Fabian Lacasse, Echo/écho.net, 2000.

Biotechnology at and around Liège, powerpoint presentation by Joseph Martial chairman of GBIC/GIGA and founder of Eurogentec, september 2004

⁷⁶ Une exception est la real-time PCR qui a nécessité deux à trois ans d'efforts avant d'être mise sur le marché en décembre 2000.

Sources orales

Interview with André Renard, former CEO of Eurogentec, March 2004

Interview with Jean-Pierre Delwart, CEO of Eurogentec, 2 november 2004

Interview with Mary Span, product manager, 2 november 2004

TROISIEME PARTIE : ANALYSES TRANSVERSALES

Chapitre 1: Comment les plates-formes favorisent-elles de nouvelles formes d'interactions entre recherche et conception d'instrument ?

Franck AGGERI, Pascal LE MASSON et Ashveen PEERBAYE

INTRODUCTION

A la fin des années 1990, les dispositifs de politiques publiques en matière de recherche et d'innovation dans les sciences de la vie et les biotechnologies induisent une transformation du mode de financement et d'accès aux équipements de recherche génomique, notamment par la mise en place du Réseau National des Génopoles (RNG)⁷⁷. Ces mêmes dispositifs ont fortement contribué à faire de l'instrumentation un véritable outil de politiques publiques, qui prend désormais place à côté de dispositifs plus traditionnels (collaborations entre l'industrie et l'université, incubateurs de jeunes entreprises innovantes, etc.)⁷⁸

La volonté des pouvoirs publics dans ce domaine a clairement été de doter la France des ressources permettant de favoriser la diffusion rapide des nouvelles approches de biologie à grande échelle, de renouveler les équipements et d'accroître les capacités en instrumentation, ainsi que les capacités de R&D et de production en génomique. Il s'agissait également d'inscrire les interactions locales au sein des communautés scientifiques et industrielles dans un contexte national, dans le but de soutenir la production d'une recherche de qualité, compétitive sur la scène internationale.

Cependant, si ces dispositifs ont focalisé l'essentiel des actions en mettant au centre la question des instruments et de l'instrumentation, force est de constater l'absence d'une véritable réflexion sur ce qu'est un instrument scientifique, sur sa dynamique, et sur ses modes d'insertion dans des processus, des pratiques, et des collectifs de recherche. Tout se passe comme si l'instrument et l'instrumentation étaient vus, au niveau des politiques publiques, comme des objets transparents, non problématiques, insérés dans une logique d'action purement « instrumentale », qui voit les instruments comme les simples moyens au service des fins (« pour faire de la bonne recherche, il faut disposer des bons équipements »), occultant le fait que ces moyens sont *construits*, et rétroagissent sur les fins poursuivies.

Pourtant, comme le montre par exemple Dominique Vinck (Vinck 2006), les sciences contemporaines confrontent de plus en plus les chercheurs non seulement à des situations où il est crucial de « disposer du bon équipement », mais également au fait que les équipements, loin d'être de simples « instruments » *au service* de la production des connaissances, sont de véritables « machines épistémiques » (Carroll-Burke 2001) qui *génèrent* des connaissances, canalisent et focalisent les activités de recherche, posent des problèmes et aident à les résoudre, produisant à la fois des objets de connaissance et des stratégies pour les connaître.

⁷⁷ Voir la première partie de ce rapport.

⁷⁸ Voir à ce sujet (Peerbaye et Mangematin 2005).

Le statut de l'instrumentation en est rendu d'autant plus problématique, dans la mesure où la manière dont les instruments sont conçus, s'insèrent et s'articulent avec des processus de recherche ne va pas de soi (Knorr Cetina 1997). Différentes trajectoires sont possibles qui renvoient non seulement à des interactions « situées » ou localisées (au niveau d'un laboratoire, par exemple), mais également à des choix organisationnels et des régulations mis en œuvre à un niveau plus global (organisme, communauté de chercheurs,...) (Mangematin et Peerbaye 2004).

1. LES RAPPORTS ENTRE RECHERCHE ET CONCEPTION D'INSTRUMENTS DANS LA LITTÉRATURE : DE L'INTERDEPENDANCE A L'INTERACTION ?

Il peut sembler difficile, voire arbitraire de vouloir distinguer l'activité de recherche de la conception d'instruments. Après tout, les grands scientifiques ont souvent conçu eux-mêmes leurs instruments : Pasteur et ses milieux de culture (Debré 1994), Liebig et ses outils d'analyse chimique (Brock 1997), Le Chatelier et son pyromètre (Letté 1998), etc. Les laboratoires de recherche ont été des lieux de conception d'instruments : décrivant l'organisation et l'activité du laboratoire de recherche d'Imphy, Chevenard, son directeur, explique l'importance de la conception d'instruments (Chevenard 1923; Chevenard 1933). Où s'arrête la conception d'un instrument et où commence la conception d'une expérience ? S'il est difficile de répondre à cette question, on remarquera toutefois que la division du travail entre ces deux activités s'est produite dans de nombreux cas, faisant naître des dispositifs organisationnels pouvant être d'une remarquable sophistication (cf. le CERN, étudié dans les trois volumes de l'histoire du CERN, (Hermann et al. 1987; Hermann et al. 1990; Krige 1996)). Que sait-on de cette interface entre ces deux activités dans la littérature ?

1.1. Interdépendance entre recherche et conception d'instrument

Paradoxalement, alors même que la recherche apparaît comme un régime contrôlé de production de connaissances, la question de l'instrument permettant cette production est restée longtemps dans l'ombre. Jusqu'à la fin des années 1970, en effet, dans les travaux issus de la philosophie et l'histoire des sciences, les instruments et l'instrumentation n'ont occupé qu'une place marginale dans l'analyse de la production des connaissances (Hacking 1983; Galison 1987) : les travaux de Karl Popper (Popper 1959), Norwood Hanson (Hanson 1958), Thomas Kuhn (Kuhn 1962), ou encore de Gaston Bachelard (Bachelard 1934) sur les dynamiques de la recherche scientifique ont eu tendance à aborder les instruments soit comme le simple *moyen* de théories, c'est-à-dire comme des intermédiaires presque transparents du raisonnement scientifique, ou alors comme de la « théorie réalisée » (Bachelard 1940), c'est-à-dire comme l'expression matérielle de relations théoriques. La sociologie des sciences issue de la tradition mertonienne a fait la même hypothèse implicite sur le caractère secondaire de l'instrumentation, en envisageant celle-ci uniquement du point de vue de l'émergence et de la structuration des disciplines et des communautés de chercheurs (voir par exemple (Edge et Mulkay 1976) ou encore (Ben-David 1991)).

A partir de la fin des années 1970, la prise en considération des instruments se déploie dans des cadres analytiques variés, tant en sociologie qu'en économie, et soulignent la dépendance des résultats scientifiques vis-à-vis de l'instrumentation (théorie de l'acteur-réseau, théorie de la *path dependency*,...) Les auteurs montrent comment les instruments (parmi d'autres éléments) rendent tout à la fois possibles certaines explorations et contraignent les trajectoires de recherche (voir notamment : (Barley 1986; Latour 1987; Adler 1992; Barley 1996), les cultures épistémiques chez

Knorr Cetina (Knorr Cetina 1999) ; les *research ensembles* chez Hackett *et al.* (Hackett *et al.* 2004), et la notion d'*engine science* proposée par Carroll-Burke (Carroll-Burke 2001)). Loin de relever d'un choix largement ouvert aux scientifiques, l'instrumentation est une contrainte et, en ce sens, relève plutôt d'une forme de rationalité limitée. Cette approche laisse toutefois dans l'ombre la question de l'origine de cette instrumentation et plus généralement de la conception d'instruments.

La question de la conception d'instruments est plutôt abordée par des historiens des techniques. Les travaux mettent en évidence les enjeux liés à l'élaboration d'une ingénierie compétente (voir Bowker (Bowker 1994) et (Allaud et Martin 1976) sur le cas des instruments de mesure de Schlumberger) et au rapport à l'usage et à l'usager (voir notamment la remarquable étude de Keating et Cambrosio sur la conception des instruments de diagnostic du lymphome en lien avec les cliniciens, (Keating et Cambrosio 2003)). La relation à la recherche peut alors rester limitée : certes la conception d'instruments peut nécessiter des travaux scientifiques pour maîtriser les phénomènes sous-jacents (c'est par exemple le cas sur les premiers travaux de Conrad Schlumberger) mais ce n'est pas toujours nécessaire. Une autre relation est toujours possible : l'usager final peut être un chercheur, mais là encore ce n'est pas toujours le cas. Ces travaux constatent donc une forme de « dépendance » de la conception d'instruments vis-à-vis de la recherche (« fournisseur » ou « client »), mais ils n'approfondissent pas les éventuelles interactions entre les deux activités : comment la recherche influence-t-elle la conception d'instruments ? Comment favorise-t-elle ou au contraire entrave-t-elle la « mise en ingénierie » d'une instrumentation, sa diffusion et sa croissance ?

Cette question des interactions est abordée par les travaux de Shinn et Joerges autour de ce qu'ils proposent d'appeler la « research-technology matrix » (Joerges et Shinn 2001). S'intéressant aux dynamiques d'intégration ou différenciation dans les disciplines scientifiques, les auteurs s'interrogent sur les conditions d'existence de logiques d'intégration. Ils constatent qu'elles reposent sur ce qu'ils appellent des « research technologies » qui, telles les « generic purpose technologies » (GPT) des économistes (Bresnahan et Trajtenberg 1995; Helpman 1998; Helpman et Trajtenberg 1998), peuvent diffuser dans différentes disciplines et contribuer à leur intégration. S'intéressant alors à ces technologies, les auteurs montrent que leur développement doit viser trois objectifs : la généricité des dispositifs, une « métrologie » commune (c'est-à-dire, selon les auteurs : des nomenclatures, des systèmes de mesure et d'unités, des valeurs précises et des représentations originales des paramètres physiques) et une diffusion « interstitielle » (trans-institutionnelle et trans-professionnelle). Les auteurs s'intéressent donc bien aux dynamiques conjointes de la recherche et des instruments. Ils montrent également le rôle joué par des dispositifs sociaux pour favoriser le développement de « research technologies », notamment en Allemagne où, très tôt, la conception d'instrument est institutionnalisée et reconnue (association, écoles, journaux,...). Ces travaux décrivent des formes de « co-évolution » de la recherche et de l'instrumentation mais laissent ouverte la question des organisations susceptibles de supporter cette co-évolution (ou risquant de l'entraver).

1.2. Un modèle d'analyse des couplages entre les activités de recherche et de conception d'instrumentation

Si les travaux de Shinn *et al.* permettent de discuter des interactions entre recherche et conception d'instruments, la question des formes d'organisation reliant ces deux domaines reste largement ouverte. Les formes évoquées relèvent soit de l'auto-organisation (voire de l'absence d'organisation), notamment dans les cas historiques (voir par exemple le travail remarquable de Rheinberger 2001) ou des institutions à longue constante de temps (Shinn 2001). La question de l'organisation émerge sous une double contrainte :

- La vitesse d'exécution, liée à la dynamique des questions de recherche et des instruments : un couplage étroit semble alors requis.
- La nécessité de maîtriser des dispositifs expérimentaux et des instruments de plus en plus complexes (cf. la notion de biologie intégrative qui suppose des chaînes expérimentales longues allant du génome à la physio-pathologie, en passant par le protéome, le transcriptome, le métabolome, les interactions cellulaires,...) qui requièrent aujourd'hui des processus plus collectifs, regroupant plusieurs spécialistes.

La question des plates-formes de biologie est précisément venue de ce double impératif : faire face à une accélération des recherches et des innovations sur les techniques instrumentales, et adresser des questions requérant des dispositifs techniques de plus en plus complexes. Toutefois les plates-formes ont plus été le symptôme d'un besoin de nouvelles organisations qu'une solution organisationnelle toute faite. Elles nous semblent plutôt avoir été l'occasion d'une inventivité organisationnelle.

Mais comment analyser les formes émergentes ? Quel cadre d'analyse adopter ? Les cas historiques traités dans la littérature laissent déjà entrevoir une grande variété de formes d'organisation, du CERN aux plates-formes de biologie. Décrire ces formes et leurs performances requiert un modèle d'analyse de ces interactions suffisamment riche pour rendre compte de cette variété, voire permettant de penser des formes originales. Afin de préciser la nature des « interactions » entre recherche et conception d'instrument, nous avons commencé par préciser les activités qui pouvaient être en interaction. En nous appuyant sur la littérature, nous avons ainsi identifié deux grandes formes d'activité de recherche et deux grandes formes d'activité de conception d'instrument. Cette typologie doit nous permettre de constituer une grammaire des couplages élémentaires entre recherche et conception d'instrument. Sans que la question y ait été directement traitée, la littérature apporte plusieurs éléments importants pour notre travail.

Du côté de la recherche : les travaux présentés ci-dessus ont montré que l'instrumentation influençait l'activité de recherche. On peut ajouter une hypothèse supplémentaire : *cette influence sera différente selon la nature de l'activité de recherche concernée*. Il est, à cet égard, utile de distinguer entre *recherche d'exploitation* et *recherche d'exploration*⁷⁹. La recherche d'exploitation se fonde sur l'approfondissement de thématiques et de cadres conceptuels dont la validité est reconnue et s'appuie sur un ensemble connus d'instruments, de méthodologies et de protocoles. La recherche d'exploration vise, quant à elle, à ouvrir de nouvelles pistes encore peu connues et incertaines, à renouveler les questions de recherche, les critères d'évaluation, et éventuellement les méthodologies produites⁸⁰. A la différence de la recherche d'exploitation qui s'appuie sur une division stricte du travail de recherche, la recherche d'exploration peut nécessiter des formes plus ouvertes de méthodologies et d'approches, se fondant sur des partenariats avec les acteurs économiques et sociaux. Cette distinction, il faut le souligner, ne recoupe pas la distinction entre recherche fondamentale et recherche appliquée ou orientée. La recherche d'exploitation peut nécessiter des travaux abstraits, formels, et produire des connaissances de base.

On peut émettre l'hypothèse que les chercheurs impliqués dans une recherche d'exploration n'auront pas les mêmes interactions avec les concepteurs d'instruments que ceux impliqués dans une recherche d'exploitation. Nous essayerons de l'illustrer sur quelques exemples concrets issus de notre recherche.

⁷⁹ La distinction entre exploitation et exploration a été introduite par James March dans un article de 1991 sur l'apprentissage organisationnel (March 1991). Cette distinction a été reprise par Michel Callon dans le contexte de la recherche (Callon 2002).

⁸⁰ En terme de raisonnement, cette activité s'inscrit dans une logique de conception innovante (au sens de Hatchuel et al. (Hatchuel, Le Masson et Weil 2006; Le Masson, Weil et Hatchuel 2006)).

Du côté de la conception d'instrument : la littérature évoque deux formes d'activités différentes, la première que nous appellerons « conception du principe d'action » et la seconde « conception de l'espace d'effectivité ». Pour expliciter ces deux termes, soit le petit modèle suivant : on modélise l'utilisation d'un instrument de mesure dans une expérience par la rencontre de deux phénomènes, celui que l'on cherche à analyser (ex : la température d'un liquide) et celui que l'on mobilise pour mesurer (ex : la dilatation du mercure pour mesure la température). Concevoir un instrument consiste à mettre sous contrôle un phénomène servant à la mesure (cela renvoie à ce que nous appelons la conception du principe d'action) au service d'un ensemble d'usages possibles (cela renvoie à ce que nous appelons conception de l'espace d'effectivité). Précisons maintenant ces deux notions.

On parlera de *conception du principe d'action* pour désigner l'activité consistant à identifier et mettre sous contrôle un phénomène afin d'en tirer parti pour mesurer et/ou observer (ex : les lentilles optique permettant la microscopie, la résonance magnétique nucléaire ; dans le cas de Packard (Rheinberger 2001), la scintillation en phase liquide ; le potentiel (électrique) spontané dans le cas de Schlumberger...). Notons qu'il ne s'agit pas seulement d'identifier une nouvelle phénoménologie mais aussi de savoir la mobiliser pour analyser d'autres phénomènes. Par exemple on peut « constater », décrire finement, modéliser la scintillation, l'émission de rayons X, la dilatation du mercure sous l'effet de la chaleur... mais cela ne constituera pas encore la conception d'un principe d'action. Celle-ci nécessitera un travail « technologique » (mise au point d'un appareillage prototype...) et un travail sur un premier usage voire un potentiel d'usages (utilisation de l'appareil prototype dans une expérience singulière, identification de déclinaisons éventuelles,...). Pour reprendre l'exemple de Packard étudié par Rheinberger, on trouve typiquement cette activité dans les premières années de travail (1950-53) sur le LSC (Liquid Scintillation Counter), aboutissant à un petit nombre d'appareils prototypes utilisés par des chercheurs. Cette activité de conception d'instruments a souvent attiré l'attention des historiens des sciences.

Mais la littérature sur la conception d'instrument a aussi souligné l'autre type d'activité, qui pose des difficultés souvent sous-estimées par les concepteurs d'instruments scientifiques : la conception de l'ensemble des situations pour lesquelles ce principe d'action est effectif. par analogie avec l'analyse mathématique, on peut dire que la première activité consiste à décrire la transformation permise par une fonction alors que la seconde consiste à préciser "l'ensemble de définition" de la fonction. On parlera ici de la *conception de l'espace d'effectivité* du principe d'action. L'effectivité exprime l'adéquation entre ce qui se produit effectivement (i.e. l'application du principe d'action dans une expérience particulière, sur un phénomène à mesurer ou observer... sans pouvoir dire *a priori* s'il se révélera utile) et ce qui était attendu (i.e. obtenir la mesure ou l'observation). La notion est utilisée en droit (Lascoumes et Serverin 1986) ou en algorithmique. Concevoir l'espace d'effectivité d'un instrument consiste à préciser pour un ensemble de cas le niveau d'effectivité du principe d'action ET le dispositif expérimental mobilisant ce principe d'action, adapté à la situation singulière. Il s'agit de concevoir l'ensemble des problèmes pratiques (des expériences potentielles) auxquels pourra s'appliquer avec quelque utilité un dispositif expérimental construit sur le principe d'action (et, de façon tout aussi essentielle, de préciser aussi les situations pour lesquelles le principe d'action ne sera pas pertinent). Par exemple : quel type de matériau est observable avec le microscope, et comment adapter les distances, l'éclairage, les réactifs, les découpes, la préparation des échantillons pour cette observation ? Ce second type d'activité peut requérir d'importants efforts d'ingénierie et d'analyse des usages potentiels de l'instrument. Notons qu'elle peut mêler « technologie » et usage.

Un cas simple est celui d'une « extension » de l'espace d'effectivité en conservant l'instrumentation initiale : étant donné un principe d'action et un premier instrument associé (un

prototype), et étant donné une première liste d'usages, on valide pour chacun des usages l'effectivité de l'instrument. Dans ce cas il y a très peu de conception. La conception s'intensifie si on (re)conçoit l'instrumentation associée, à partir du même principe d'action (reconception du prototype donnant naissance à de nouvelles versions de l'instruments, à des gammes, à des améliorations répétées,...) et si on conçoit également l'espace des usages (nouveaux usages, nouvelles modélisations des usages potentiels). Notons que pour assurer un bon mapping entre les usages et les formes de mobilisation du principe d'action, il faut également intégrer la conception de l'organisation ou du service : ainsi il sera possible de répondre à certains types d'usage soit par un appareil automatisé, soit par un appareil en libre service, soit par un service standardisé avec un personnel dédié, soit par des formes de contractualisation pour co-développer une déclinaison ad'hoc du principe d'action.

Cette phase de conception de l'espace d'effectivité a souvent été négligée par les historiens des sciences. Mais l'étude Rheinberger sur Packard illustre au contraire les efforts de l'entreprise pour étendre l'espace d'effectivité du LSC : travail sur les solvants, optimisation, extension à de nouveaux cas expérimentaux, et surtout automatisation. Le cas Affymetrix illustre aussi cette activité de conception de l'espace d'usage : à partir du principe d'action de la biopuce, l'entreprise a progressivement développé des instruments pour de nombreuses applications (pour le séquençage, pour le criblage, pour l'expression des gènes,...).

Ces catégories permettent-elles de penser tous les modèles de couplages entre activité de recherche et activité de conception d'instruments ? Il reste encore à introduire les cas extrêmes où l'activité de conception peut se dérouler indépendamment de l'activité de recherche (utilisation de résultats de recherche déjà obtenus, pas de clientèle de chercheurs) et où, respectivement, l'activité de recherche mobilise des instruments déjà conçus (pas d'activité de conception d'instruments).

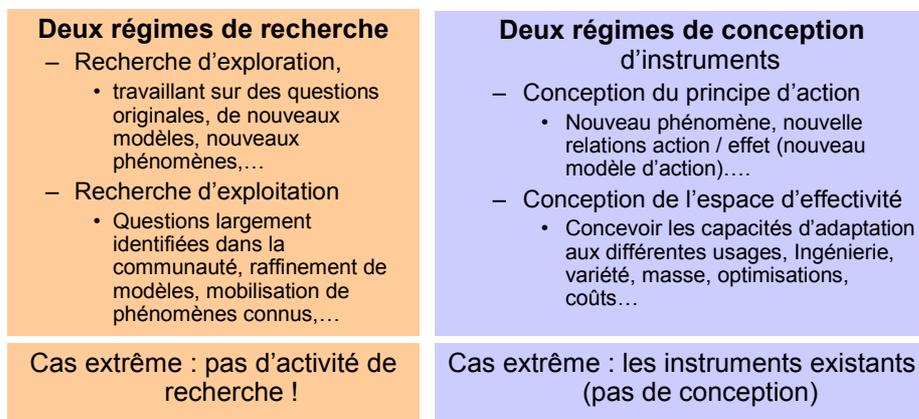


Figure 2 :Modèle d'analyse des couplages recherche/instrumentation

1.3. Quelques propriétés du modèle et premier « test empirique » sur le cas des plates-formes.

Examinons quelques propriétés du modèle. On notera d'abord qu'il permet d'envisager de multiples formes de couplages des activités. Ainsi neuf couplages élémentaires apparaissent. En outre les cas réels pourront être des compositions de ces couplages élémentaires.

Notons aussi qu'il n'y a pas bijection entre les trois termes de la colonne de gauche (recherche) et ceux de la colonne de droite (conception d'instrument). En particulier le modèle permet ainsi d'envisager des situations qui n'étaient pas évidentes a priori : coupler une recherche d'exploration avec une conception de l'espace d'effectivité, ie faire de la recherche « innovante » tout en utilisant des dispositifs où le principe d'action est déjà bien maîtrisé (par exemple : la découverte de la double hélice de l'ADN s'appuie notamment sur de la diffraction X étendue à des molécules organiques (Watson 2001)). A l'inverse la conception de nouveaux principes d'action peut s'appuyer sur des partenariats avec des chercheurs « exploitants » (par exemple : obtenir une mesure plus précise d'un phénomène connu et maîtrisé, en utilisant un type de mesure innovant).

Procédons à un rapide test empirique : qu'en est-il de ces catégories sur le cas des plates-formes ? On remarquera que les différentes parties prenantes évaluent des types d'activités variés. Dans une perspective de politique scientifique, les plates-formes visent en fait à améliorer la productivité de la recherche, en permettant un « rattrapage » par rapport aux meilleurs travaux américains (recherche d'exploitation) et en stimulant une recherche « de pointe » (recherche d'exploration). Concernant la conception d'instrument, l'objectif était celui d'une optimisation des investissements, i.e. une perspective *sans* conception d'instrument. Les usagers des plates-formes et les grands organismes, quant à eux, envisageaient également un aspect de conception d'instrument, qu'il soit de type « conception d'un principe d'action » (notamment au CEA) ou du type « conception de l'espace d'effectivité » (ie prise en charge ou achat d'appareils du marché et « mise en service » supposant un minimum de conception : protocoles de préparation des échantillons, tests et mesures préparatoires, identification des réactifs, conception des procédures d'essais, techniques interprétatives...)

Le modèle rend donc visible le fait que les plates-formes avaient plus ou moins implicitement pour mission d'organiser le couplage global de multiples types d'activités de recherche avec de multiples types d'activité de conception d'instruments... Mais que les parties prenantes n'étaient pas forcément intéressés aux mêmes couplages.

2. ANALYSE DES CAS A LA LUMIERE DU MODELE D'INTERACTION ENTRE RECHERCHE ET CONCEPTION D'INSTRUMENT.

Le modèle que nous venons de construire à partir de la littérature nous offre un cadre d'analyse pour les cas empiriques. Les cas sont détaillés en annexe (ils concernent la plupart des cas du projet MiRe ainsi que d'une recherche ayant été menée précédemment à l'INRA {Hatchuel, 2005 #47}. Sur chacun des cas conservés ici on s'efforce d'analyser les types d'activités en cause et l'organisation du couplage. Ce travail doit nous amener à formuler ensuite quelques propositions sur les formes d'organisations du couplage et leurs effets sur la dynamique des questions de recherche et le développement d'une instrumentation.

2.1. Deux cas extrêmes : RIO et Affymetrix.

Avant de rentrer dans les cas détaillés, on peut noter que la charte RIO est un exemple particulier pour organiser l'interaction entre une recherche d'exploitation (rattrapage) et des instruments déjà conçus dont l'usage est identifié.

A l'autre extrême du spectre, on peut noter qu'une entreprise comme Affymetrix est réputée organiser des interactions entre tous les niveaux, que ce soit en interne ou avec l'extérieur :

- Déploiement d'une force de vente de ses instruments existants à des clients non chercheurs (organisation de la relation entre « non-recherche » et « non-conception »),
- Structuration d'une ingénierie et d'une force de vente de technico-commerciaux en relation avec les laboratoires de recherche d'exploitation (relation conception de l'espace d'effectivité avec de la recherche d'exploitation),
- Actions spécifiques pour des appareils en début de vie afin d'accompagner des utilisateurs innovants dans l'utilisation de l'outil (relation conception de l'espace d'effectivité avec de la recherche d'exploration)
- Entretien d'un laboratoire de recherche fondamental interne, en lien avec l'ingénierie (relation conception de l'espace d'effectivité / recherche d'exploration) et responsable de l'extension du principe d'action de la biopuce et de la conception de nouveaux principes d'action (relation recherche d'exploration / conception du principe d'action)

Si le cas Affymetrix conserve quelques zones d'ombre, les travaux historiques effectués par Rheinberger sur Packard permettent de mettre en évidence la coexistence de plusieurs formes de couplages :

- relation clientèle originale fondée sur des « reporters » qui effectuent à la fois la relation commerciale et la maintenance, assurée par des ingénieurs et des scientifiques très qualifiés (relation conception de l'espace d'effectivité / recherche d'exploitation), capables d'adapter l'instrumentation aux besoins locaux et de rapporter à Packard des usages locaux originaux à valoriser sur l'instrument.
- structuration de relations avec des laboratoires leaders capables d'explorer des usages originaux de la technologie (relation espace d'effectivité / recherche d'exploration). En particulier rappelons cette anecdote rapportée par Rheinberger : lorsqu'en 1958-59 (ie 6 ans après le premier prototype), Packard constate que ses appareils sont achetés par des clients inexpérimentés et qu'ils sont inutilisés ou au mieux utilisés à générer des données de peu d'intérêt, il suscite un appel d'offre de l'Atomic Energy Commission qui lui permet de placer 20 de ses appareils dans des laboratoires réputés où pourraient être découverts des problèmes nouveaux et développées des applications susceptibles d'accroître l'utilité de l'appareil pour d'autres scientifiques encore hésitants (voir p. 165, (Rheinberger 2001))

2.2. L'INRA, IPSOGEN et le CEA : la difficulté de la conception de l'espace d'effectivité

Plusieurs des plates-formes examinées à l'INRA (cf. rapport Hatchuel Le Masson, Nakhla, (Hatchuel, Le Masson et Nakhla 2005)) sont construites sur une double ambition de recherche d'exploration pour un petit nombre d'usagers et de recherche d'exploitation pour les autres, avec la conception (considérée comme résiduelle) de l'espace d'effectivité.

Quelle est l'organisation de ce couplage ? D'un côté on trouvera fréquemment une équipe d'un laboratoire en charge de la partie « conception ». Côté recherche des équipes de la même unité ou d'autres unités sont supposées solliciter le laboratoire selon différentes modalités : soit pour une prestation de service choisie dans une offre clairement identifiée ; soit pour une collaboration sur un sujet original qui ne peut être traité dans le cadre des prestations standards. Il existe ainsi deux types de contractualisation possibles (facturation d'une prestation vs contrat de collaboration). En théorie, deux formes de couplages sont donc possibles (voir schéma ci-dessous)

Toutefois, en fonction des contrats passés, l'activité de conception de l'espace d'effectivité ne sera pas la même : elle sera d'autant plus difficile que l'on s'éloigne fréquemment du catalogue de services standards. C'est donc le pilotage du portefeuille de clients qui conditionne le bon déroulement de l'activité de conception. Or dans le cas présent l'organisation a fixé assez peu de règles concernant ce portefeuille : elle mêle d'une part les règles RIO demandant une large ouverture et une certaine expertise et d'autre part les règles d'évaluation classiques des personnels (publications). Ces deux types de règles ne sont pas spécifiques de l'activité de conception d'un espace d'effectivité (cf. ci-dessus : les règles RIO font plutôt l'hypothèse qu'il n'y pas de conception). En pratique, cette organisation rend en fait difficile la conception de l'espace d'effectivité, qui se trouve finalement écartée soit par une activité très pointue de conception d'expérience ponctuelle –se rapportant plutôt à une conception d'un principe d'action dont l'espace d'effectivité sera très limité- soit par une activité de commercialisation de service existants –sans conception. Le couplage est alors très instable. On constate de fait sur plusieurs cas de plates-formes, et après plusieurs années de fonctionnement, que le nombre de clients reste faibles et les appareils sous-utilisés, tant en ce qui concerne les partenariats venus de la recherche exploratoire que les partenariats venus de la recherche d'exploitation.

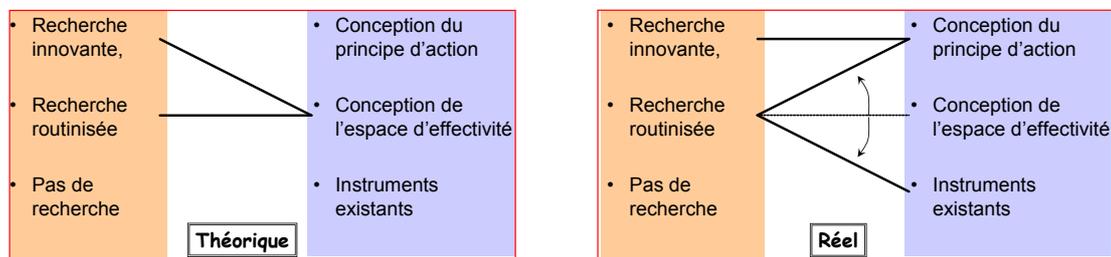


Figure 3 :Etude des cas INRA

Le cas Ipsogen relève plutôt de couplages successifs qui négligent la conception de l'espace d'effectivité. L'entreprise conçoit des kits d'aide au diagnostic et au traitement en oncologie. Dans un premier temps l'entreprise couple sa recherche d'exploration (sur les marqueurs tumoraux et sur la bio informatique des marqueurs) avec de la conception de principe d'action (kit diagnostic) : l'organisation du couplage repose sur des partenariats liant l'entreprise à des hôpitaux et des centres de recherche. Dans un second temps l'entrepreneur pense pouvoir coupler un instrument déjà conçu avec sa commercialisation à large échelle (dépassant la recherche, incluant toutefois de la recherche d'exploitation –laboratoires pharmaceutiques). Le couplage est alors essentiellement commercial. Mais il suppose que l'entreprise dispose d'une instrumentation conçue pour cet usage commercial (production ou service de masse, intégrant les contraintes de variétés, de qualité, de coût,...). Face à l'échec de cette organisation, Ipsogen en revient à un mode de couplage qui passe par la co-conception des usages des instruments avec les équipes de recherche (kits spécifiques développés par l'entreprise, sur la base d'un contrat intégrant le développement). (vir schéma de synthèse de ces trois étapes si-dessous).

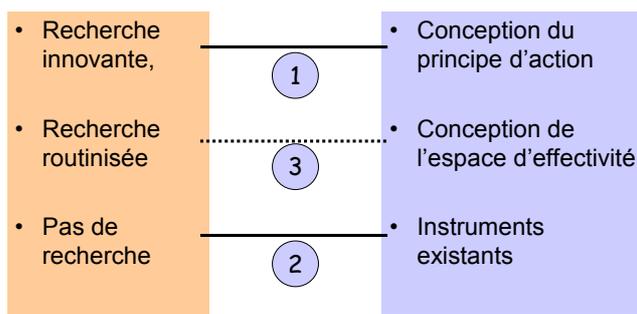


Figure 4 :Etude du cas Ipsogen

Au CEA on trouve immédiatement deux couplages : d'une part la plate-forme stricto sensu qui apparaît comme un dispositif de production (pas de conception d'instrument) à destination de recherche plutôt orientée exploitation (à vérifier ?) et d'autre part l'activité de quelques chercheurs qui couplent conception de nouveaux principes d'action?? avec de la recherche plus ou moins exploratoire. Les organisations sont clairement distinguées : la plate-forme a son propre personnel, des prestations de services clairement identifiés, un porte-feuille de clients,... ; la partie exploratoire relève d'une unique équipe de recherche qui mêle une double activité liée à la conception d'expériences originales. Contrairement à Ipsogen ou à l'INRA, les services proposés par la plate-forme ont déjà fait l'objet d'une ingénierie, de sorte qu'ils satisfont bien les clients. Mais rapidement, du fait de l'évolution de la concurrence (enrichissement de l'offre Affymetrix) et de l'évolution des demandes clients, ces services vont devenir obsolètes. Or en dynamique, le dispositif fonctionne à condition que, régulièrement, de nouveaux services soient intégrés à l'offre de la plate-forme stricto sensu. Cela suppose en fait une conception de l'espace d'effectivité : or celle-ci ne semble pas organisée. (voir schéma de synthèse ci-dessous)

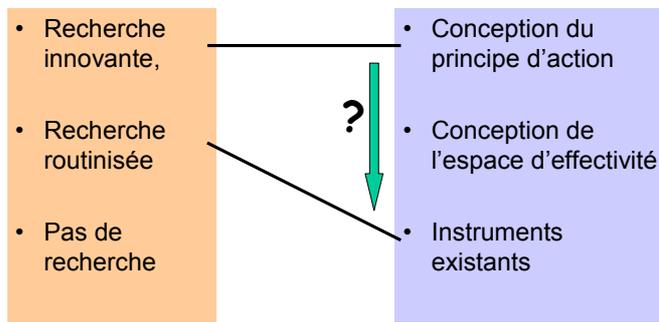


Figure 5 :Etude du cas CEA

2.3. La différenciation des couplages : Protéin Expert et Pasteur

Dans le cas de Protéin Expert une première étape de l'histoire de l'entreprise a consisté à concevoir un nouveau principe d'action (pour la production de protéines recombinantes) à partir de travaux de recherche (à vérifier). Dans un second temps protéine expert différencie ses activités grâce à la plate-forme publique : pour son activité de service (et de production) de protéines recombinantes, l'entreprise se concentre sur le couplage « conception de l'espace d'effectivité (voire pas de conception) » / « recherche d'exploitation (voire pas de recherche) » et mobilise la plate-forme pour les aspects les plus exploratoires de son activité (« recherche d'exploitation (voire exploration) » / « conception de l'espace d'effectivité (voire principe d'action) ») (voir schéma ci-dessous). Les deux organisations sont clairement distinctes (privé dans un cas, public dans l'autre ; avec des formes de contractualisations et des prestations différentes,...). En revanche *elles s'appuient l'une sur l'autre* : la plate-forme évite que des demandes trop excentriques ne perturbent le travail de standardisation en cours dans l'entreprise ; l'ingénierie mise en œuvre dans l'entreprise permet à la plate-forme de se concentrer sur de la recherche.

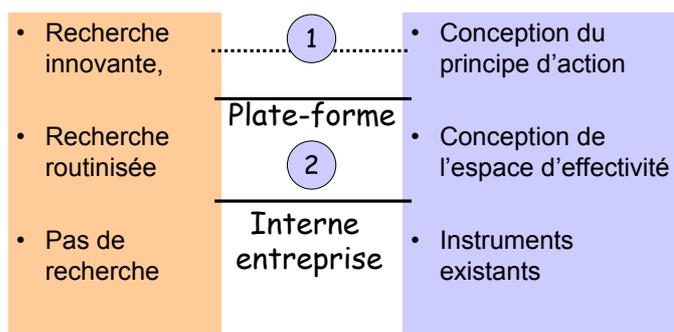


Figure 6 :Etude du cas Protein-Expert

Dans le cas Pasteur on trouve une grande variété d'organisations, émergentes au cours du temps. Deux trajectoires permettent d'illustrer le processus :

- Dans le cas des travaux sur la listériose, on trouve d'abord un premier couplage entre une recherche d'exploration (le génome de la listeria, nouvel organisme modèle pour l'équipe) et l'appropriation d'un principe d'action (technique de séquençage du génome). Ceci se fait dans un cadre organisationnel précis proposé à ses chercheurs par l'Institut : un PTR (programme transversal de recherche). Un PTR a une durée limitée, et implique obligatoirement trois services de l'Institut. Ce PTR permet de combiner des compétences variées afin de concevoir un ensemble d'expériences original (connaissance de l'organisme modèle permettant de faire des hypothèses sur les gènes de virulence ; connaissances sur la diversité des souches et la diversité des pathologies ; connaissances sur les protocoles de séquençage et les techniques permettant de relier la diversité des souches des micro-organismes, leur virulence et les caractéristiques des génomes). Des financements dédiés au PTR rendent possible le montage de l'expérience. Dans un second temps l'équipe de recherche poursuit ses travaux tandis qu'apparaît une plate-forme qui est responsable de la conception de l'espace d'effectivité des techniques de séquençage et doit travailler avec des équipes de recherche qui « explorent » voire « exploitent » dans la voie de la génomique. On a donc là deux couplages distincts qui s'établissent, relevant de deux organisations différentes : l'unité de recherche traditionnelle d'une part ; une plate-forme d'autre part. Concernant cette plate-forme on peut préciser que ses missions sont bien définies par l'organisme (mise à disposition de moyens, avec un budget sous forme de centre de coût et non pas de centre de profit) et que la gestion du portefeuille de clients peut relever d'un strict contrôle au niveau d'un comité de pilotage intégrant à la fois des scientifiques et des responsables de plates-formes (avec dans certains cas des mécanismes d'appel d'offre lancés par la plate-forme pour sélectionner ses partenaires). Le personnel est dédié au bon fonctionnement de la plate-forme (et évalué sur des critères de gestion de plate-forme). L'organisation mise en place « protège » donc l'activité de « conception de l'espace d'effectivité » contre les deux tendances identifiées dans le cas de l'INRA : le retour à une conception d'expérience très ponctuelle (qui rend difficile la standardisation) ou le passage à une logique de commercialisation (qui stoppe tout effort sur la conception d'un espace d'effectivité élargi). On a donc affaire à une transition organisée d'une forme de couplage à une autre (laboratoire puis plate-forme) (voir schéma de synthèse ci-dessous), permettant le transfert et l'expansion des deux espaces : diffusion des « objets », des questions de recherche, des modèles en recherche ; diffusion et reconception du dispositif de séquençage en instrumentation.

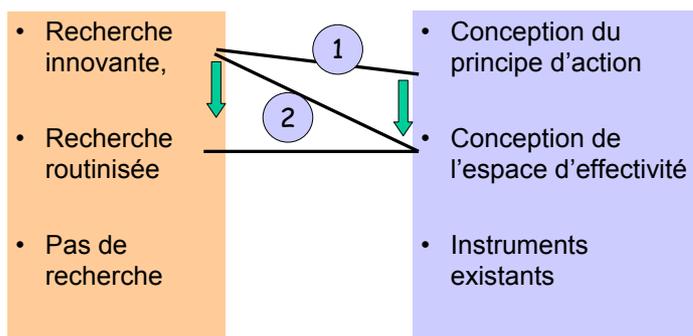


Figure 7 : Etude du cas Pasteur-listeria

- Dans le cas des travaux sur l'imagerie in vivo, on a affaire à une plate-forme déjà constituée (imagerie) couplant la conception de l'espace d'effectivité avec des recherches d'exploitation (suivant des principes organisationnels élaborés par l'Institut). Par ailleurs, dans le cadre d'un grand programme horizontal apparaît un couplage (entretenu par un chercheur) entre de la recherche d'exploration (listeria dans la vésicule biliaire analysée suivant différentes techniques d'observation et de mesure) et de la conception de principe d'action (bioluminescence in vivo). C'est l'existence de ces deux couplages qui va permettre un fonctionnement en dynamique : il va être possible de se lancer dans l'acquisition d'un matériel très innovant que la seule recherche d'exploration n'aurait pas suffi à justifier et que la seule recherche d'exploitation n'aurait pas pu identifier. Le principe est le suivant : le matériel doit suivre une trajectoire ; il est acquis pour le couplage « recherche d'exploration » / « conception de principe d'action » pour passer ensuite au niveau du couplage « recherche d'exploitation » / « conception de l'espace d'effectivité ». Une organisation permet cette transition : le responsable de la plate-forme suit l'appareil tout au long de la trajectoire et un GPH (grand programme horizontal, regroupant souvent plusieurs anciens PTR, disposant de moyens plus importants) permet de lancer des projets d'exploitation dans la lignée de l'exploration initiale. (on retrouve ici le même schéma de deux formes de couplage assurant une expansion dans le domaine des questions de recherche et dans le domaine des instruments).

3. PRINCIPAUX RESULTATS.

Le travail exploratoire réalisé sur l'organisation du couplage entre recherche et conception d'instrument permet de formuler un certain nombre de propositions.

3.1. Une grande variété des couplages possibles

On retrouve au niveau empirique la variété des couplages que générait le modèle. On constate que chacun des couplages a des critères de performances propres : publications originales de haut niveau, rattrapage, conception de principes d'action nouveaux, conception de standards d'utilisation et mise en service efficace.

L'organisation du couplage prend les formes organisationnelles les plus variées : unité de recherche (INRA, Pasteur, Hotel Express), start-up (Protein Expert, Ipsogen), PTR (Pasteur), GPH (Pasteur), contrat commercial (Ipsogen),....

On est donc loin du modèle unique des plates-formes telles que pouvait l'envisager RIO (rappelons que nous avons montré ci-dessus –paragraphe III-1 que RIO, sans être explicitement une forme de couplage, relève en fait d'un couplage implicite entre la recherche d'exploitation voire d'exploration d'une part et des instruments déjà conçus d'autre part).

On remarquera toutefois que les couplages qui embrassent plusieurs types de conception et plusieurs types de recherche ne semblent pas viables. On peut penser qu'il est difficile de piloter des activités aussi différenciées en mobilisant un dispositif qui, précisément, ne tient pas compte de ces différences (cf. cas Ipsogen). En particulier *la nécessité de la conception de l'espace d'effectivité n'est pas toujours évidente pour les acteurs concernés* : elle requiert des efforts d'ingénierie et un travail sur les usages avec lesquels les chercheurs et les techniciens ne sont pas nécessairement familiers ; elle risque d'être négligée dès lors que l'organisation est aussi chargée de « commercialiser » des instruments (sans que l'activité de conception soit clairement identifiée).

Ce point permet de *postuler les limites de l'auto-organisation des couplages* : l'auto-organisation semble difficile lorsque la nature des activités concernée est mal délimitée (cf. Ipsogen, Inra). En revanche cela ne signifie pas pour autant qu'il faille tout prescrire. L'auto-organisation reste possible à condition que la nature de l'activité de recherche et la nature de l'activité de conception concernées par le couplage soient bien définies. Ce point est confirmé à Pasteur : la nature des activités que le couplage –par exemple une plate-forme- doit prendre en charge est très précisément définie par la hiérarchie ; la définition des services proposés, les processus de coordination et de contractualisation, les critères d'évaluation... sont laissées à la libre appréciation du responsable de la plate-forme.

3.2. Des interdépendances entre les couplages

Non seulement les couplages sont différents entre les collectifs rencontrés mais dans certains cas, un même collectif peut avoir distingué différentes formes de couplage. L'émergence de ces formes multiples ne nous semble pas relever de la simple « créativité organisationnelle débridée » mais répond bien à un processus de différenciation des formes les unes par rapport aux autres. Ainsi, dans le cas Pasteur, l'existence de la plate-forme permet de tirer pleinement parti des avancées de recherche et de conception d'instrument du PTR, tout en évitant que l'unité ait à faire elle-même la conception de l'espace d'effectivité –pour laquelle elle ne semble pas préparée.

C'est la multiplicité des couplages qui permet l'élaboration de trajectoires pour des objets de recherche et des instruments. Ainsi, à Pasteur, l'existence simultanée des équipes de recherche d'exploration et des plates-formes en charge de la conception des usages pour des instruments existants permet :

- de disposer d'une instrumentation pointue voire originale puis d'en optimiser l'utilisation
- et d'explorer des voies de recherche en pionnier puis d'assurer leur exploitation.

A l'inverse il suffit qu'un maillon manque pour que tous les couplages souffrent : au CEA, la faiblesse de la conception de l'espace d'effectivité pourrait expliquer d'une part l'assèchement des services offerts par la plate-forme et d'autre part le ralentissement des activités de l'unité en matière de conception de principes d'action et de recherche d'exploration.

3.3. « Organization matters »

On peut dégager ainsi des principes pour *l'organisation des couplages* :

1- proposer des dispositifs de référence (ou *a minima* des cadres) précisant la nature des activités à coupler. Au sein de ce cadre, le responsable peut conserver une autonomie organisationnelle forte (dans la limite du paragraphe 2 ci-dessous)

2- organiser les trajectoires afin de faciliter la réutilisation aussi bien des objets de recherche innovants que des instruments innovants. En particulier : vérifier les couplages critiques, notamment ceux portant sur la conception des espaces d'effectivité.

3.4. Conséquence de ces propositions sur le cas particulier des plates-formes.

Pour conclure, nous voudrions souligner les conséquences des 3 propositions précédentes sur la gestion des plates-formes elles-mêmes.

1- la notion de plate-forme, aussi floue soit-elle (et peut-être même partiellement à cause de ce flou), a permis l'invention de formes de couplages originales entre recherche et conception d'instrument. La variété de ces formes et la sophistication qu'elles prennent dans les cas où les couplages fonctionnent vertueusement montrent que l'hypothèse d'un découplage entre recherche et conception d'instrument ne fonctionne pas.

2- RIO est implicitement un modèle restrictif de couplage (mise à disposition d'instrument sans conception) qui laisse dans l'ombre la question de la conception de l'espace d'effectivité.

3- Si RIO induit un mode de couplage très restrictif, ce n'est pas pour autant que les plates-formes ont vocation à gérer toute forme de couplage. En particulier elles permettent d'occuper un espace finalement peu organisé autour de la conception de l'espace d'effectivité des instruments (alors qu'« au-dessus », la conception de nouveaux principes d'action pourra reposer sur un nombre très limité de partenaires intéressés dans la première mesure et « au-dessous » l'organisation des plateaux techniques relève plutôt d'une optimisation de la production.)

4- en conséquence, on remarquera que la dynamique des plates-formes n'est pas autonome : elle dépend de l'existence de couplages en amont (conception de nouveaux principes d'action, recherche exploratoire) et d'une capacité à déléguer à des plateaux techniques (internes ou externes) les mesures devenues routinisées. La coexistence de ces différents dispositifs doit permettre le développement de certaines instrumentations et l'exploration et l'exploitation collective de champs de recherche.

RÉFÉRENCES

Adler, P. S. (1992). *Technology and the Future of Work*, Oxford University Press, New-York. p.,

Allaud, L., et Martin, M. (1976). *Schlumberger, histoire d'une technique.*, Berger-Levrault, Paris. 348 p.,

Bachelard, G. (1934). *Le Nouvel esprit scientifique*, PUF, Paris. p.,

Bachelard, G. (1940). *La philosophie du non*, PUF, Paris. p.,

Barley, S. R. (1986). "Technology as an occasion for structuring: evidence from observations of CT scanners and the social order of radiology departments." *Administrative Science Quarterly*, 31, (78-108), pp.

- Barley, S. R. (1996).** “Technicians in the Workplace: Ethnographic Evidence for Bringing Work into Organization Studies.” *Administrative Science Quarterly*, Septembre 1996, pp. pp. 404-441.
- Ben-David, J. (1991).** *Scientific Growth: Essays on the Social Organization and Ethos of Science*, University of California Press, Berkeley. p.,
- Bowker, G. C. (1994).** *Science on the Run, Information Management and Industrial Geophysics at Schlumberger, 1920-1940*, Inside Technology, W. E. Bijker, W. B. Carlson, et T. Pinch, The MIT Press, Cambridge, MA. 191 p.,
- Bresnahan, T. F., et Trajtenberg, M. (1995).** “General Purpose Technologies: Engines of Growth?” *Journal of Econometrics*, 65, (1), pp. 83-108.
- Brock, W. H. (1997).** *Justus Von Liebig, the Chemical Gatekeeper*, Paperback edition 2002, Cambridge University Press, Cambridge, UK. 374 p.,
- Callon, M. (2002).** “From science as an economic activity to socioeconomics of scientific research, the dynamics of emergent and consolidated techno-economic networks.” *Science bought and sold. Essays in the economics of science*, P.-P. Mirowsi et E. M. Sent, eds., University of Chicago, Chicago, pp. 277-317
- Carroll-Burke, P. (2001).** “Tools, Instruments and Engines: Getting a Handle on the Specificity of Engine Science.” *Social Studies of Science*, 31, (4), pp. 593-625.
- Chevenard, P. (1923).** “Méthodes de recherche et de contrôle dans la métallurgie de précision.” *Mémoires et comptes rendus des travaux de la société des ingénieurs civils de France*, pp. 43.
- Chevenard, P. (1933).** “L’installation et l’organisation d’un laboratoire sidérurgique moderne.” *Mémoires de la société des ingénieurs civils de France*, Septembre-octobre 1932, pp.
- Debré, P. (1994).** *Louis Pasteur*, Grandes Biographies, Flammarion, Paris. 563 p.,
- Edge, D., et Mulkay, M. (1976).** *Astronomy Transformed: The Emergence of Radio Astronomy in Britain*, Wiley, New York. p.,
- Galison, P. (1987).** *How Experiments End*, University of Chicago Press, Chicago. 330 p.,
- Hackett, E. J., Conz, D., Parker, J., Bashford, J., et DeLay, S. (2004).** “Tokamaks and turbulence: research ensembles, policy and technoscientific work.” *Research Policy*, 33, (5), pp. 747-757.
- Hacking, I. (1983).** *Representing and Intervening. Introductory Topics in the Philosophy of Natural Science*, Cambridge University Press, Cambridge. p.,
- Hanson, N. (1958).** *Patterns of Discovery*, Cambridge University Press, Cambridge. p.,
- Hatchuel, A., Le Masson, P., et Nakhla, M. (2005)** “Management models as a science policy: the case of platform management in the French national agronomic research institute.” *European Academy of management*, Munich, 4-6 May 2005, 18.
- Hatchuel, A., Le Masson, P., et Weil, B. (2006).** “Repenser la R&D: les défis de l’innovation intensive.” *Revue Economique et Sociale*, 64, (Septembre 2006), pp. 47-52.

- Helpman, E. (1998).** “General Purpose Technologies and Economic Growth.” MIT Press, Cambridge, MA.
- Helpman, E., et Trajtenberg, M. (1998).** “A Time to Sow and a Time to Reap: Growth Based on General Purpose Technology.” *General Purpose Technologies and Economic Growth*, E. Helpman, ed., MIT Press, Cambridge, MA, pp. 55-84
- Hermann, A., Krige, J., Belloni, L., Pestre, D., et Mersits, U. (1987).** *History of CERN, volume 1: Launching the European Organization for Nuclear Research*, North Holland, Amsterdam. p.,
- Hermann, A., Krige, J., Weiss, D., Pestre, D., et Mersits, U. (1990).** *History of CERN, volume 2: Building and Running the Laboratory*, North Holland, Amsterdam. p.,
- Joerges, B., et Shinn, T. (2001).** “Instrumentation Between Science, State and Industry.” *Sociology of the Sciences*, P. Weingart, ed., Kluwer Academic Publishers, Dordrecht.
- Keating, P., et Cambrosio, A. (2003).** *Biomedical Platforms. Realigning the Normal and the Pathological in Late-Twentieth-Century Medicine*, Inside Technology, W. E. Bijker, W. B. Carlson, et T. Pinch. 544 p.,
- Knorr Cetina, K. (1997).** “Sociality with Objects. Social Relations in Postsocial Knowledge Societies.” *Theory, Culture and Society*, 14, (4), pp. 1-30.
- Knorr Cetina, K. (1999).** *Epistemic Cultures, How the Sciences Make Knowledge*, Harvard University Press, Cambridge. 329 p.,
- Krige, J. (1996).** “History of CERN, volume 3.” North Holland, Amsterdam.
- Kuhn, T. S. (1962).** *The Structure of Scientific Revolutions*, University of Chicago Press, Chicago. p.,
- Lascombes, P., et Serverin, E. (1986).** “Théories et pratiques de l’effectivité du Droit.” *Droit et Société*, 2, pp. 127-150.
- Latour, B. (1987).** *Science in Action: How to Follow Scientists and Engineers through Society*, Open University Press, Philadelphie. p.,
- Le Masson, P., Weil, B., et Hatchuel, A. (2006).** *Les processus d’innovation. Conception innovante et croissance des entreprises*, Stratégie et management, A. David, Hermès, Paris. 471 p.,
- Letté, M. (1998).** “Henry Le Châtelier (1850-1936) et la constitution d’une science industrielle, un modèle pour l’organisation rationnelles des relations entre la science et l’industrie au tournant des XIXème et XXème siècles, 1880-1914,” (thèse), Ecole des Hautes Etudes en Sciences Sociales, Histoire des Sciences et des Techniques, sous la direction de Jean Dhombres, Paris. 752 p. p.
- Mangematin, V., et Peerbaye, A. (2004).** “Les grands équipements en sciences de la vie: quelle politique publique?” *Revue Française d’Administration Publique*, 112, pp. 705-718.
- March, J. G. (1991).** “Exploration and exploitation in organizational learning.” *Organization science*, 2, (1), pp. 71-87.

- Peerbaye, A., et Mangematin, V. (2005).** “Sharing Research Facilities: Towards a New Mode of Technology Transfer.” *Innovation: Management, Policy and Practice*, 7, (1), pp. 23-38.
- Popper, K. (1959).** *The Logic of Scientific Discovery*, First edition: 1935, Hutchinson, London. p.,
- Rheinberger, H.-J. (2001).** “Putting Isotopes to Work: Liquid Scintillation counters, 1950-1970.” *Instrumentation Between Science, State and Industry*, B. Joerges et T. Shinn, eds., Kluwer Academic Publishers, Dordrecht, pp. 148-174
- Shinn, T. (2001).** “The Research-Technology Matrix: German Origins, 1860-1900.” *Instrumentation Between Science, State and Industry.*, B. Joerges et T. Shinn, eds., Kluwer Academic Publishers, Dordrecht, pp. 29-48
- Vinck, D. (2006).** “L’équipement du chercheur: comme si la technique était déterminante.” *ethnographiques.org*, 9, (Février 2006 [en ligne]), pp.
- Watson, J. D. (2001).** *The Double Helix: A Personal Account of the Discovery of the Structure of DNA*, First edition 1968, Touchstone, New York. 144 p.,

Chapitre 2 : trajectoires de plates-formes biotechnologiques et gestion des ressources humaines

Caroline LANCIANO-MORANDAT, Hiroatsu NOHARA, Catherine PARADEISE

Le développement des biotechnologies s'appuie en particulier sur l'émergence de nouveaux arrangements entre recherche et instrumentation (voir synthèse introductive). Ces arrangements appellent de nouvelles configurations organisationnelles, techniques et humaines, qui s'expriment aussi bien dans la création de spin-offs que dans la promotion des plates-formes publiques au niveau des politiques européennes, nationales, régionales ou d'organismes.

Dans la construction de ces dispositifs instrumentaux, plus que comme des moteurs de l'action, les personnels sont souvent considérés comme subissant une loi d'évolution technologique. En effet, le cycle de vie technique de l'instrument semble jouer un rôle déterminant. Dans cette analyse, la maturation de la technologie fait progressivement passer d'un stade où chercheurs et technologues constituent une communauté de pratique porteuse de connaissances tacites et de compétences non codifiées, à un stade où la codification progressive des connaissances et compétences permet aux ingénieurs et techniciens de répliquer et de généraliser les apprentissages, puis finalement à un stade ultime où les logiciels incorporés remplacent les acteurs humains. La forme de division du travail, la nature de compétences requises et les modalités d'apprentissage diffèrent intrinsèquement selon la phase du cycle. Ceci explique la diversité des modèles organisationnels des plates-formes, même si un même dispositif instrumental peut se prêter à des formes diverses d'appropriation par ses usagers. La distinction conceptuelle des DAP et DEP (Hatchuel, Le Masson, Nakhla, 2004) saisit bien, du moins typologiquement, la différenciation de ces caractéristiques selon le stade de maturation.

A ce poids de la technologie technologique s'ajoutent les conséquences possibles du renouvellement des modalités de coopération/compétition entre recherche académique et industrielle : l'accès partagé aux mêmes instruments de l'exploration, la commercialisation des produits de l'exploitation publique vers le privé. Ce phénomène - qui n'est pas particulier à la biotechnologie⁸¹ - conduit à inventer de nouveaux arrangements institutionnels de la relation public-privé, et favorise la migration du public vers le privé. Ainsi, le secteur des équipements pour la biotechnologie est connu pour sa contribution à la création de start-ups et à la croissance des firmes déjà en place, ce qui renforce la compétition entre la recherche académique et la recherche industrielle et entraîne une baisse rapide des prix. Cette situation accélère donc drastiquement le rythme du cycle de vie technique et l'obsolescence rapide des compétences des personnes qui conçoivent et maintiennent les plates-formes. Ceci conduit à s'interroger sur les « bonnes manières » de gérer les ressources humaines dans ce contexte.

Dans ce chapitre transversal, nous reviendrons sur les ressources humaines en abordant leur rôle dans le développement de ces nouvelles configurations organisationnelles, avec en tête les questions qui suivent. Comment se construisent les appuis des nouvelles organisations du travail

⁸¹ Il est pratiqué de longue date dans les sciences de la matière, à des échelles budgétaires sans aucune comparaison, qui, par elles-mêmes, appellent la coopération. Voir par exemple les travaux du forum européen ESFRI sur le financement, les formes juridiques et le management des grands instruments en Europe.

instaurées par les plates-formes, qui isolent des fonctions technologiques au sein d'espaces dédiés ? Les plates-formes contribuent-elles à l'émergence de nouveaux acteurs pourvus de compétences instrumentales valorisables en tant que telles parce que susceptibles d'alimenter des carrières et ainsi de construire l'attractivité des emplois technologiques ? Les plates-formes remplissent-elles cette fonction d'intégration valorisée par les politiques publiques, en créant une transversalité respectueuse des spécificités de communautés hétérogènes de chercheurs, d'ingénieurs, des secteurs public et privé, en leur faisant partager une *lingua franca* faite de métrologie, concepts, normes, images communs ? Parviennent-elles à favoriser la circulation et la coordination des personnes et des idées autour des instruments, en stimulant ces « passages de frontières » (*boundary crossing* et *reverse boundary crossing*) dont certains font une source essentielle de dynamique scientifique, instrumentale et économique (Shinn, 2005) ? En bref, que nous disent les formes observables de recrutement et de management des RH sur la capacité des plates-formes à satisfaire leurs promesses de renouvellement de la division du travail de production et d'échange, que ce soit en matière d'exploration scientifique ou d'exploitation (March 1991) ?

Face à ces questions, l'organisation actuelle des plates-formes en sciences de la vie s'apparente plus à une accumulation de bricolages institutionnels qu'à un plan concerté (Baker et al., 2003; Garud et al., 2003). Les gestionnaires ainsi que les acteurs eux-mêmes semblent désemparés pour alimenter les plates-formes en ressources humaines adéquates à leur stade du cycle de vie technique, et pour accompagner au mieux les transitions de phases. Sans doute cela tient-il à la complexité de situations extrêmement diversifiées et parfois confuses, qui crée un véritable défi organisationnel. Certainement, cela tient aussi au fait que l'outillage de gestion des ressources humaines dont disposent les institutions publiques de recherche a du mal à s'adapter à la fluidité et à la réactivité qu'exigent ces dynamiques instrumentales extrêmement rapides. La gestion des ressources humaines pose ici des problèmes redoutables en ce que l'autonomisation des plates-formes, la transversalité de leurs fonctions, la rapidité du cycle technologique rendent plus difficile qu'ailleurs la construction d'ajustements durables entre des logiques technologiques et des logiques d'action des personnels. Phénomène qui risque d'être d'autant plus marqué que les plates-formes sont souvent des consortia d'organismes, qui, les abondant en ressources humaines, constituent des patchworks difficilement maîtrisables de statuts offrant aux personnels de diverses origines des perspectives professionnelles variées, ainsi que des ressources et contraintes d'action éventuellement discordantes. En outre, l'incitation à la mobilité, dont on peut penser qu'elle devrait accompagner des cycles technologiques rapides, est souvent rendue difficile par la faiblesse des incitations disponibles et leur émiettement par organisme d'origine. L'ensemble de ces traits risque de construire des situations où la composition des intérêts individuels des personnels statutaires et contractuels conduit à des effets pervers faisant primer la somme de logiques d'action individuelles sur les logiques institutionnelles de construction et de renouvellement de compétences en adéquation avec l'horizon productif et le stade technologique atteint par la plate-forme. Selon les contextes institutionnels, les comportements des salariés peuvent se révéler peu compatibles, voire contradictoires avec les objectifs de la plate-forme, lorsque par exemple les personnels en viennent à se rebiffer contre les trajectoires technologiques imposées et les réorientent en fonction de la sauvegarde de leurs intérêts propres.

En tout état de cause, l'accumulation des expertises techniques au sein des plates-formes se fait de façon très diversifiée. Il faut donc s'attendre à ce que les comportements individuels varient avec les horizons d'attentes et l'engagement de personnels, qui diffèrent selon qu'ils sont chercheurs ou technologues, et selon les modalités de mobilisation et les formes de relation contractuelle que leur offrent leurs maisons mères (Gadille, Iribarne (d'), Lanciano-Morandat 1999, Paraponaris 2000, Hackett et al., 2004).

En insistant sur cette dimension d'autonomie des personnes, nous examinerons la diversité des plates-formes étudiées. Nous évoquerons ensuite la place des institutions dans cette variété pour nous interroger enfin sur les différents types de divisions du travail, de mobilisation et de gestion de la main-d'œuvre, de professionnalités, et sur leur capacité à construire des compétences répondant aux objectifs assignés à ces nouveaux dispositifs techniques et organisationnels.

1. UNE VARIETE DE TRAJECTOIRES DE PLATES-FORMES (tableau 1)

Les plates-formes sont extrêmement diverses. D'abord par leur mode de création. Selon les cas, elles procèdent d'initiatives propres à des laboratoires auxquelles elles restent « attachées » ou d'initiatives extérieures, « détachées » des laboratoires. L'identification de nouveaux problèmes dont le traitement requiert une instrumentation particulière, sur fond de connaissances non stabilisées, encore fortement « collées » aux personnes, sont à l'origine des premières. Les secondes sont construites sur la base de savoirs stabilisés et de savoir-faire sur des instrumentations déjà en usage, sous forme de création *ex nihilo*, par externalisation d'un laboratoire, par recombinaison de dispositifs existants en vue de réaliser des économies d'échelles et/ou de rationaliser le management. Dans le premier cas, la création de la plate-forme repose le plus souvent sur des chercheurs intéressés au développement instrumental ou sur des ingénieurs qui ont pu bénéficier, du fait de leur affectation première dans une unité de recherche d'une formation par la recherche construisant une professionnalité sur des expériences répétées de la relation recherche- instrumentation. Dans le second cas, elle implique généralement des ingénieurs possédant une capacité à renouveler leurs compétences techniques, ou des chercheurs résolus à devenir des entrepreneurs sur les niches d'exploitation qu'ils ont ouvertes par leurs travaux, en se fondant sur l'anticipation d'une nouvelle demande exogène, marchande ou non-marchande. Ces initiatives individuelles ou collectives peuvent avoir comme origine la stratégie *top down* de la tutelle d'un ensemble de laboratoires, une stratégie *bottom up* d'un consortium de laboratoires cherchant par exemple à tirer bénéfice d'une nouvelle ressource publique, ou encore d'un entrepreneur voyant une opportunité de marché dans la création *ex nihilo*, souvent sous forme de spin off, d'une plate-forme privée.

Les plates-formes sont aussi diverses par leur production technologique et par leurs activités. Elles ont la possibilité de se détacher des laboratoires et d'offrir des services routinisés lorsque la technologie de référence est parvenue à maturité et est susceptible de rationalisation dans des dispositifs techniques stables. Elles doivent y rester intégrées lorsque les technologies qu'elles mobilisent collent encore à une connaissance incorporée. La nouveauté ou la maturité d'une technologie sur une plate-forme peut se marquer par le fait qu'un chercheur à l'origine du dispositif technique reste à sa tête, qu'un ingénieur la dirige depuis l'origine ou que le chercheur créateur la quitte et qu'elle est alors dirigée par un ingénieur. Dans le premier cas, d'autres chercheurs sont généralement aussi impliqués. Dans le second, on trouve sur la plate-forme essentiellement des ingénieurs et des techniciens.

Ces propriétés permettent de caractériser les ressources humaines des plates-formes selon trois critères :

Technologie : elles sont caractérisées par une « technologie montante » (A), la « recombinaison technique au service d'une technologie montante » (B), une « technologie à maturité » (C), une « technologie en perte de vitesse » (D).

Prestation : elles proposent une double prestation de service standardisé et d'expérimentation en co-production (partenariat) ou elles se cantonnent dans l'une ou l'autre de ces deux activités.

Usagers : elles affichent des utilisateurs internes ou externes, et elles sont ou non aptes à répondre à, ou à susciter une demande.

Ces différents indicateurs permettent de caractériser les trajectoires des plates-formes et de faire sens de leur dynamique. Dans les deux premiers cas, on constate que leurs responsables sont dès l'origine des chercheurs ou des ingénieurs de la relation recherche - instrumentation, et que des chercheurs s'y investissent encore à plein temps longtemps après la création du dispositif technique. Ce sont des plates-formes « attachées », construites à partir de la capacité d'un chercheur, d'un ingénieur ou d'une unité de recherche à poursuivre une recherche thématique tout en développant une nouvelle technologie. Elles poursuivent leur avantage en s'investissant dans la coproduction. Leur statut de dispositif technique interne à un organisme ou labellisé RIO les oblige à proposer une activité de service. La majorité de leurs usagers sont des chercheurs. Les avancées effectuées sur une technologie montante et intégrées aux services fournis peuvent attirer des chercheurs externes et les clients privées, en permettant le renouvellement de l'offre de prestations.

Lorsque les technologies sont à maturité, les responsables sont plutôt des ingénieurs spécialistes d'une technique, même si elles ont souvent été créées et gérées par des chercheurs qui les ont ensuite délaissées. Les plates-formes peuvent se « détacher » en offrant un service standardisé. Ainsi les plates-formes (A) peuvent se détacher de l'unité de recherche, tout en continuant à entretenir leur lien entre recherche et technologie grâce à leur capacité à poursuivre les innovations techniques vers (B), mais elles peuvent aussi se montrer incapables de se renouveler et se marginaliser en réalisant une trajectoire vers (D).

Dans le cas particulier, des plates-formes publiques qui proposent des technologies à maturité, elles peuvent se concentrer sur un service standard externe de haute performance tourné vers une clientèle privée, service externalisé sous forme d'une spin-off, ou se maintenir au sein de leur organisation publique d'origine comme centre de profit. Elles ont aussi la possibilité de se marginaliser au sein de leur organisation, en restant éventuellement attrayantes par leur faible coût (ou la gratuité) de leurs prestations, mais en étant le plus souvent presque exclusivement utilisés par des chercheurs internes (D). La marginalisation peut conduire au point extrême où, n'intéressant plus personne, elle périclité, ferme ou est réabsorbée dans les laboratoires.

4-Pas
 d'intégration
 recherche- offre
 de services : offre
 de service
 exclusive. Usagers
 variés.

	<p>(D) Confusion entre les différentes offres</p> <div style="border: 1px solid black; height: 100px; width: 100%;"></div> <p style="text-align: center;">↓</p> <div style="border: 1px solid black; height: 100px; width: 100%;"></div>	<p>(C) Spécialisation sur une offre de service</p> <div style="border: 1px solid black; height: 100px; width: 100%;"></div> <p style="text-align: center;">↓</p> <div style="border: 1px solid black; height: 100px; width: 100%;"></div>
	<p>PGE(2) ; MGH(3) ; MGC(3) ; MGN(3) ; PG(1).</p>	<p>PG1 (2) ; PG7(2) ; PA(2) ; PD(2) ; MI(2)</p>

- (1) Plate-forme dirigée par un chercheur
- (2) Plate-forme dirigée par un ingénieur
- (3) Plate-forme qui a évolué d'une direction assurée par un chercheur à celle d'un ingénieur.

Les trajectoires ne sont pas linéaires et leur cheminement n'est pas irréversible. Le devenir de chaque plate-forme se construit dans un environnement institutionnel, un univers managérial dynamique ou défaillant, un dispositif de gestion des ressources humaines attentif ou indifférent à la dynamique productive.

2. LE DEVENIR DES PLATES-FORMES DANS LEUR ENVIRONNEMENT INSTITUTIONNEL

Si la maturité technique des plates-formes crée ainsi un ensemble de conditions nécessaires à l'explication de leurs degrés d'intégration dans les laboratoires, du type d'offre qu'elles proposent, de la nature des demandes auxquelles elles répondent, etc, cette explication est loin d'être suffisante pour interpréter leur forme et leur destin (pérennisation, fermeture, redéploiement, externalisation). Leur sensibilité aux stimulations et aux sanctions marchandes et organisationnelles varie avec leur statut, public ou privé, leurs modalités de gestion (service centre

de coût ou centre de profit, tarification des prestations, attention portée aux compétences et à la division du travail), leurs normes de performance (service à quels usagers, en qualité et en quantité), leurs modalités d'évaluation, le mode de gestion de leurs ressources humaines.

Ainsi, selon qu'elles sont privées ou publiques, les plates-formes n'ont pas la même capacité à se saisir d'une demande ou à l'engendrer. Si une plate-forme privée ne peut survivre qu'en rentabilisant ses prestations sur le marché, la pérennisation d'une plate-forme publique est en revanche beaucoup plus dépendante des modes de gestion des institutions dont elle dépend, qui médiatisent de manières diversifiées la relation entre performance et survie. Les tutelles des plates-formes d'institutions publiques les traitent plus souvent comme des services que comme des centres de profits, soit qu'elles y voient une condition de bonne réalisation de la mission qu'elles leur assignent sur les fronts avancés de l'innovation, soit que leurs modalités de gestion se révèlent inaptées à se saisir du problème de la relation entre coût et performance. Lorsqu'elles évaluent le coût intrinsèque d'une plate-forme, elles s'en tiennent généralement au coût marginal hors salaire, hors hébergement et hors amortissement du matériel. Cela tient largement à la persistance d'une culture des organisations publiques encore largement rétive à l'évaluation coûts-bénéfices, culture au demeurant largement « durcie » dans des dispositifs de gestion. Ainsi, il n'est pas inhabituel que les créations de plates-formes publiques et leur accès à des financements spécifiques s'accommodent de la simple invocation ex ante du besoin ou de la demande auxquels elles sont supposées répondre, et qu'elles puissent se pérenniser en se dispensant d'apporter la preuve ex post que leur offre satisfait des besoins ou stimule des demandes effectives d'utilisateurs publics, internes ou externes, et/ou de clientèles privées. La simple existence d'un système de tarification, la forme qui lui est donnée, l'usage qui en est fait, son rôle dans la pérennisation du dispositif signale ainsi la diversité institutionnelle des plates-formes.

Trivialement, les plates-formes privées étudiées (BE, MI) vendent leurs produits et leurs services au prix du marché. Lorsqu'elles offrent des prestations en co-production, celles-ci font l'objet d'un partage négocié des apports et des bénéfices attendus par chacun. Les usagers sont des clients. Le produit des « ventes » vise à dégager des bénéfices, condition de survie de l'entreprise.

La situation des plates-formes publiques est beaucoup plus diversifiée. Elles ont parfois mis en place des tarifs. Lorsqu'elles y sont parvenues, c'est le plus souvent sous la pression de leurs autorités de tutelle ou parce qu'elles y ont été contraintes par la faiblesse de leurs moyens de fonctionnement. Ainsi, si la direction de l'Institut Pasteur tente d'évaluer l'usage que ces chercheurs font en interne des plates-formes, elle ne cherche pas à ce qu'elles soient autofinancées. Toutefois, on constate que certaines unités rattachées à la Génopole dispose d'un système de tarification et que certains responsables de leur propre initiative entendent pratiquer « la vérité des prix ». Une tarification interne a été organisée dans certains instituts académiques et dans certains hôpitaux pour les mêmes raisons. Les prix affectés à chaque prestation différencient alors les usagers selon qu'ils sont internes ou externes, publics ou privés. Les usagers des plates-formes du secteur public sont essentiellement des « collègues », c'est-à-dire des chercheurs internes ou externes avec lesquels sont mutualisés les coûts de la plate-forme. La capacité à vendre des prestations est d'abord conçue comme un signe de reconnaissance du dispositif par « l'extérieur » et donc comme un moyen d'évaluation qui donne au responsable et/ou à la tutelle l'information permettant de justifier le maintien, le développement, le redéploiement, la suppression de la plate-forme.

A l'intérieur de l'ensemble « public », les plates-formes peuvent avoir été construites en interne dans une unique institution. C'est le cas à l'Institut Pasteur. Encouragées en cela par des

dispositifs d'action publique tels que l'appel d'offre « Génopôle », elles peuvent aussi être nées de l'effort conjoint d'institutions multiples, formant des réseaux associant à des degrés divers INSERM, CEA, CNRS, Universités etc, en vue de réaliser des économies d'échelle par la mutualisation et de favoriser l'hybridation des savoirs, à l'image de ce qui se pratique depuis longtemps dans le domaine des TGE⁸². Cependant, le degré d'élaboration et la réactivité des stratégies concernant les plates-formes se ressent de la complexité initiale du montage accepté par chaque institution au regard de ses objectifs propres, et de la capacité de pilotage circonscrite par leur dispositif managérial.

Ainsi, si les trajectoires des plates-formes de Pasteur dépendent comme les autres de leur maturité technique et des compétences de leurs initiateurs et de leurs personnels, la décision de les créer, de les développer en accroissant leurs moyens techniques et humains ou de les supprimer, est d'abord une décision de politique générale de l'institut, étalonnée par des évaluations internes réalisées par des gestionnaires centraux selon des critères homogènes. Les plates-formes créées par des unités de recherche pour répondre par exemple aux appels d'offre « Génopôle », sont au contraire le résultat d'initiatives décentralisées d'unités de recherche, qui les gère en fonction de leurs propres besoins, sans qu'elles soient véritablement réincorporées dans les stratégies propres de leurs tutelles. En effet, le label RIO qu'ont reçu la plupart d'entre elles leur impose de respecter un certain nombre de normes de gestion et de qualité de service et de se soumettre à évaluation en échange de postes budgétaires (voir partie 1). Mais cette coordination des organismes de recherche n'est généralement pas en mesure ni de définir une stratégie, ni de prendre des décisions concertées sur l'avenir de telle ou telle plate-forme.

Tableau 2- Modèles de gestion des plates-formes selon leur secteur et leur environnement institutionnel

Stratégie/gestion	Gestion des ressources liée à une stratégie globale	Stratégie et gestion locales des ressources
Secteur public	Pasteur	MGN, MGH, MGC, MGN, EG
privé	MI, BE, GGP.	

⁸² Dans le domaine des TGE, qui concernent des masses financières considérables dont la disponibilité est depuis longtemps très au-dessus des moyens d'un pays de taille moyenne comme la France, le problème de mutualisation est ancien et a donné lieu depuis longtemps à une réflexion managériale assez sophistiquée. Une opération récente comme Soleil, bien qu'elle n'implique pour l'essentiel que des acteurs publics nationaux (collectivités territoriales principalement), porte témoignage des retombées de ces apprentissages internationaux. Par exemple avec son adossement à une société civile, défendue par ses promoteurs contre nombre d'acteurs publics comme un moyen de construire autonomie et responsabilité des chefs de projet Cette culture est loin d'avoir encore pénétré le secteur de la biologie française, qui reste souvent proche d'une tradition pré-génomique encore récente, et où les coûts d'équipements, quoi qu'en forte croissante, sont loin d'éliminer la possibilité de tout « bricolage » avec les ressources.

3. LA GESTION DES RESSOURCES HUMAINES SUR LES PLATES-FORMES

Ces différents modes de gouvernement ont une influence sur la stratégie et la gestion des ressources humaines et, par là, sur la continuité de la relation recherche-instrumentation.

3.1. Maîtrise stratégique de la GRH

Ainsi, les deux plates-formes privées que nous avons analysées sont des entreprises gérées comme telles. Leur personnel est employé sur des contrats à durée déterminée ou indéterminée. Le volume d'emploi et la qualification varient avec les fluctuations de la demande de produits et de services de chaque site et selon les projets.

L'institut Pasteur est une fondation, son personnel est régi par des contrats de droit privé et selon les dispositions négociées dans un accord d'entreprise avec les syndicats. Les trois quarts du personnel sont employés sur contrat à durée indéterminée (« les pasteurien ») conformément à cet accord, l'autre est composée d'individus détachés d'organismes de recherche publics ou employés sur contrats à durée déterminée (chercheurs contractuels, stagiaires etc.). Les chercheurs et les ingénieurs liés par un contrat privé à l'Institut sont évalués par des commissions scientifiques internes recourant à l'expertise internationale, les chercheurs détachés le sont selon les règles en vigueur dans l'établissement qui les emploie. Les performances des techniciens et des administratifs sont appréciées par la direction des ressources humaines. La gestion de la totalité de ces personnels fait l'objet d'un suivi et est insérée dans la stratégie de la direction de l'Institut. Les personnels de chaque unité se composent de permanents comptabilisés dans ses effectifs et gérés comme tels, et de salariés qui n'y travaillent que temporairement mais dont l'activité peut être suivie dans les rapports scientifiques de l'unité. L'affectation d'un individu, qu'il soit technicien, ingénieur ou chercheur, est préalablement l'objet d'un affichage de poste à l'interne ou à l'externe, décidé par la direction de l'organisme. Le choix parmi les candidats relève à la fois de la direction et du responsable de l'unité ou du service. Il n'existe pas de système d'incitation à la mobilité au sein de l'organisme, mais la variété des expériences professionnelles est valorisée dans les évolutions de carrières. Les plates-formes ont été l'objet de nombreux affichages de postes ces dernières années. Les emplois ont été pourvus à la fois par mobilité interne et par recrutement. Parmi les individus recrutés, certains ont d'abord été des stagiaires et ont été ensuite stabilisés sur un emploi permanent de « pasteurien ». Les savoirs et les savoir-faire acquis par ceux qui ne sont pas embauchés immédiatement après la fin de leur contrat ne sont pas forcément perdus pour l'organisme. Ces individus soit constituent un vivier de compétences qui peut être mobilisé postérieurement sous des formes variées, soit peuvent construire, dans leurs emplois successifs, des liens entre l'Institut Pasteur et leur société et ainsi participer à la création d'un « milieu innovant » autour de l'organisme. L'Institut a aussi la possibilité de recruter directement des individus, spécialisés et reconnus dans des domaines technologiques nouveaux (star scientists) qui lui permettront d'endogénéiser rapidement certaines connaissances et de rattraper un retard accumulé dans certains domaines.

Les plates-formes en « réseau » ont pour la plupart été détachées d'unités de recherche académique ou hospitalière. Comme à l'Institut Pasteur, le personnel s'y répartit entre permanents et temporaires, détachés d'organismes ou contractuels. Le personnel détaché n'est temporaire que sur le dispositif technique, puisqu'il appartient principalement à la fonction publique avec comme employeur une institution de tutelle de l'unité (INSERM, INRA, CNRS, etc.). De multiples institutions interviennent dans le réseau, et même si certaines d'entre elles ont un suivi soigné des personnels affectés, il n'y a pas de système d'évaluation et de gestion commun à ces différents

individus. La part la plus conséquente du personnel permanent est employée sur des CDD financés sur des contrats de recherche temporaires affectés à différents organismes publics, associatifs, privés. Au fil du temps, une proportion infime des individus employés sur ces supports finit, grâce aux créations associées au dispositif RIO, par être recrutée sur des emplois statutaires des différents organismes concernés. Cela sans qu'on puisse discerner dans la création des emplois une rationalité autre que la pratique distributive des affectations « au tour de bête ». Ainsi, les recrutements sur les plates-formes sont le plus souvent effectués localement dans l'environnement proche de l'unité académique supportant la plate-forme (ancien étudiant pas toujours intéressé par une orientation tournée vers l'ingénierie, ni formé pour avoir ce type de profil..). Ils peuvent être liés à des besoins immédiats de production et non à une programmation de l'activité. Par ailleurs, la pénurie assez générale de personnel technique ne garantit pas qu'ils soient clairement affectés à des fonctions exclusives sur les plates-formes. Il peut y avoir un intérêt pour la direction à obtenir un poste au titre de la plate-forme pour le transférer ensuite dans l'unité académique. Les contractuels ne sont « connus » qu'au niveau de l'unité et aucune gestion prévisionnelle, aucune anticipation structurée sur leurs avenir possibles ne permet ni de construire et de capitaliser leurs compétences au service de carrières personnelles, ni de prêter attention au retour sur investissement du recrutement. Ces personnels ne sont présents que lors de la construction et la mise au point du dispositif technique, dans la phase montante de la technologie de la plate-forme, et nous n'avons rencontré aucun cas de mobilité des salariés concernés au sein du réseau ou entre les unités proches de la plate-forme.

De façon générale, la possession de moyens humains en propre influe sur l'avenir d'une plate-forme lorsque n'existe pas de réelle incitation à la mobilité, et d'autant plus que sa localisation géographique ne favorise pas des recompositions sans mobilité. Pasteur possède une certaine flexibilité, du fait d'une forte unité de lieu qui lui permet d'imposer des mobilités entre unités sans qu'il y ait transfert géographique. Toutefois, cet avantage est contrebalancé par la forte résistance de salariés recrutés sur le campus à une délocalisation⁸³. Dans le cas le plus général où les incitations à la mobilité du personnel statutaire sont faibles et inefficaces, les institutions qui ont prise sur les plates-formes tendent plutôt, lorsqu'elles deviennent obsolètes, à les supprimer par réintégration dans leurs unités de recherche d'origine qu'à chercher à les faire évoluer. Lorsque les tutelles sont multiples et sans règle de décision commune bien définie, la complexité d'une telle reconfiguration peut aussi bien conduire à laisser végéter des plates-formes devenues des services communs.

3.2. Une capacité différenciée à construire des nouveaux profils professionnels intermédiaires entre recherche et instrumentation.

La typologie du tableau 1 rend bien compte des observations sur les formes d'organisation du travail entre unités de recherche et plates-formes d'une part, au sein des plates-formes d'autre part.

Les plates-formes « attachées » à des unités de recherche sont remarquables par l'importance du flux de chercheurs et d'ingénieurs de l'unité ayant une activité temporaire sur le dispositif technique.

⁸³ Que la question de la mobilité géographique soit aussi un sujet extrêmement sensible à Pasteur, s'est manifesté de façon éclatante au point de contribuer fortement à la démission de son ancien directeur lorsque Philippe Kourilsky, lorsqu'il a voulu redéployer l'institut vers l'ancien site de Pfister en banlieue parisienne à Antony.

Lorsqu'elles sont « intégrées », les transferts de savoirs et savoir-faire avec l'unité de recherche d'origine se poursuit dans les deux sens et cette pratique peut s'élargir à d'autres unités. Le personnel mobile (entre fonctions plus qu'entre statuts ou sites) acquiert des connaissances technologiques qui lui permettent de créer de nouveaux dispositifs d'expérimentation. Parallèlement, les chercheurs, ingénieurs et techniciens affectés à ces plates-formes sont spécialisés sur certains segments d'activités. Cette spécialisation fait l'objet d'une publicité dans les rapports scientifiques et dans les publications. Elle permet que soient reconnues les compétences technologiques spécialisées de ces personnels. Elle peut conduire à faire émerger de nouveaux profils professionnels.

Là où la « confusion » des genres règne sur la plate-forme, c'est que les activités de co-production et de service n'ont pu être dissociées des activités de recherche, l'ensemble des personnels effectuant indifféremment, selon leurs disponibilités, les diverses tâches nécessaires à la satisfaction d'une demande, qu'elle provienne d'un chercheur ou d'un client, interne ou externe. La signature des publications continue de se faire selon l'ordre établi par la communauté scientifique d'appartenance et par l'institution à laquelle appartient l'unité de recherche. Les savoirs et les savoir-faire des individus sont peu visibles, peu identifiés, peu reconnus, ce qui oblitère la capacité des contractuels à se positionner sur le marché du travail, ainsi que l'émergence de nouvelles professionnalités.

Les plates-formes « détachées » regroupent plus que les autres des ingénieurs et des techniciens ayant eu des expériences professionnelles techniques antérieures.

Celles qui sont issues de « recompositions » tentent de renouveler les savoirs et les savoir-faire développés dans un autre contexte, un autre service technique par exemple, grâce aux apports d'une nouvelle intégration avec la recherche. Elles réunissent pour l'essentiel des ingénieurs et des techniciens, mais peuvent se régénérer aussi grâce à la présence permanente d'un chercheur instrumentaliste. La motricité des compétences acquises devrait permettre aux personnels de ces plates-formes, selon les contextes, de continuer à être mobiles et à diffuser leurs expériences. Plus que les autres, ces plates-formes ont acquis des compétences dans la gestion des dispositifs techniques et humains, dans la gestion des usagers (qualité, etc.) qui renforcent leurs capacités de survie.

Les plates-formes caractérisées par leur « spécialisation » sur une offre de service spécifique, minorent ainsi le nombre de clients et l'éventail des savoirs et des savoir-faire qui lui sont nécessaires. Les interactions avec les équipes de recherche sont faibles, les compétences du personnel affecté relèvent d'une polyvalence limitée au segment d'activité de la plate-forme, et donc moins ouverte à des évolutions professionnelles.

Ces différentes formes de division des connaissances et du travail entre les personnels des plates-formes s'inscrivent dans des dispositifs institutionnels. La probabilité qu'elles suscitent de nouvelles compétences ou de nouvelles professionnalités en dépend fortement.

Tableau 3- Environnement institutionnel, formation et dynamique des compétences

<p>Contenu du travail</p> <p>Type de plate-forme</p>	<p>Spécialisation des acteurs sur un segment du processus recherche-instrumentation.</p>	<p>Polyvalence plus ou moins importante</p>
<p>Plates-formes privées avec stratégie et mode de gestion globale</p>	<p>Motricité des compétences. Modèle (A)</p>	
<p>Plates-formes publiques avec stratégie et mode de gestion globale</p>	<p>Emergence de nouvelles compétences technologiques spécialisées. Développement de nouveaux profils professionnels. Modèle (A)</p>	<p>Les compétences sont renouvelées. Emergence de nouveaux profils professionnels techniques et gestionnaires. Modèle (B)</p>
<p>Plates-formes publiques avec stratégie et mode de gestion locale</p>	<p>Les compétences produites ne sont pas transférables et ne permettent pas des mobilités définitives entre recherche-instrumentation. Modèle (D)</p>	<p>Les compétences seraient transférables, mais sont peu demandées à l'extérieur du dispositif. Modèle (C)</p>

Nos premières analyses devront être affinées en intégrant mieux la dynamique du cycle technologique des plates-formes. Elles montrent cependant que :

- Mieux que celles créés sous forme de réseau *ad hoc*, les institutions dont la stratégie et les modes de gestion sont centralisés parviennent à se saisir de la richesse produite par les plates-formes dans la durée. Les secondes permettent l'accumulation des connaissances, la diffusion des savoirs et des savoir-faire et sont aptes à faire émerger des profils de spécialistes qui garantissent la capacité de l'organisation à se renouveler ou à se recomposer. Ce type d'avantage est néanmoins contrebalancé non pas tant par la redondance interne des ressources produites (Nonaka 1986)⁸⁴ que par des types de management (routines institutionnelles) qui n'arrivent pas toujours à accompagner de façon cohérente et systématique les actions d'« entrepreneurs scientifiques ».

- A contrario, les formes d'organisation en réseaux *ad hoc* devraient pouvoir mieux s'adapter aux exigences locales et spécifiques, quitte parfois à susciter des comportements opportunistes des acteurs locaux. Elles ont l'avantage d'être en principe flexibles et limitées dans la durée. Mais, du fait qu'elles utilisent des types de gestion de la main-d'œuvre fortement contrastées entre fonctionnaires ou titulaires détachés et précaires (CDD, post-docs, stagiaires etc.), elles ne parviennent pas toujours à maîtriser les relations ni avec les uns ni avec les autres. Cette situation ne permet pas aux responsables des plates-formes de se doter d'un système incitatif efficace pour la construction et l'accumulation des compétences nouvelles. Elle n'est pas non plus incitative pour les permanents dont la contribution spécifiquement technologique n'est pas valorisée en termes de perspective de carrière. Elle n'incite pas non plus les employés temporaires à se positionner sur des profils professionnels nouveaux, en particulier de technologues. Le marché du travail étant très étroit dans le contexte français où le secteur des équipements ou des start up en services techniques reste très restreint, ces derniers ne veulent pas prendre le risque d'une expertise trop étriquée.

- Les organisations hybrides telles que les plates-formes mixtes n'ont pas encore trouvé de formes de gestion rendant les pratiques et les intérêts du public et du privé compatibles, notamment en terme de gestion des ressources humaines (Lanciano-Morandat 2006).

- La limitation de la mobilité des personnes, en particulier des jeunes scientifiques et des post-docs, qui tient à des raisons institutionnelles, restreint la circulation des connaissances encore non-codifiées. Ceci a pour effet de freiner la diversification des modèles d'organisation des plates-formes en fonction du cycle de vie technique.

BIBLIOGRAPHIE

Baker T., Miner AS., Eesley DT., (2003), Improvising firms: Bricolage, account giving and improvisational competencies in the founding process, *Research Policy* 32.

Gadille M, Iribarne (d') A, Lanciano-Morandat C (1999): The french science and technical system between societal constructions and sectorial specificities. Communication European Group of Organisation Studies, Maastrich, July.

Garud R., Karnoe P., (2003), Bricolage versus breakthrough: distributed and embedded agency in technology entrepreneurship, *Research Policy* 32.

⁸⁴ Nonaka a distingué nettement l'inefficacité économique des ressources internes en surabondance et l'efficacité des ressources internes redondantes en termes de créativité (préservation de la diversité).

- Hackett EJ., Conz D., Parker J., Bashford J., DeLay S., (2004), Tokamaks and Turbulence: Research Ensembles, Policy and Technoscientific Work. Research Policy.
- Hatchuel A., Le Masson P., Nakhla M ., (2004), « Plateformes techniques et politiques scientifiques ». *Vers de nouvelles logiques de constitution et de gestion des dispositifs techniques partagés dans un contexte de recherche*. Rapport de recherche. Ecole des Mines, 60 bvd Saint Michel, F-75 272 Paris cedex 06, France ;
- Lanciano-Morandat (2006), Quel mode de gouvernement pour les nouvelles relations Science-Industrie ? L'homme et la société. Décembre.
- March, James G. (1991) Exploration and Exploitation in Organizational Learning. *Organization Science*, vol. 2, n° 1, pp.71 – 87.
- Nonaka I., (1990), Redundant, Overlapping Organizations: An Approach to Managing the innovation process, *California Management Review*.
- Paraponaris C (2000), Gestion des compétences et production des connaissances dans le management par projet. *Revue de Gestion des Ressources Humaines*, n°36, Juin.
- Shinn T., *Controverse sur la Science: pour une sociologie transversaliste des activités scientifiques* (en coll. avec P. Ragouet), Paris, Raison d'Agir (2005)

Chapitre 3 : Instrumentation dans les biotechnologies : Construire l'offre ou répondre à la demande ?

C. GENET V et MANGEMATIN

Les relations université/industrie sont devenues un enjeu important de politique publique depuis le début des années 80 et elles se sont diversifiées dans la décennie suivante. Après avoir favorisé la conclusion d'accords de recherche collaborative entre l'industrie et l'université, les pouvoirs publics ont fortement soutenu le transfert de technologie via les spin-offs et les brevets. Les premières entreprises de biotechnologie ont été créées au cœur des universités et ont développé leurs activités dans les laboratoires avec les équipes universitaires, pour pouvoir partager des équipements et des compétences (McKelvey, 1996). Depuis le développement de la génomique et des outils pour explorer systématiquement les gènes et les protéines, l'instrumentation est devenue un actif clé pour conduire des expériences originales. Les chercheurs sont ainsi confrontés à des situations où il est crucial d'avoir accès aux « bons équipements », qui ont été regroupés au sein de plates-formes qui délivrent des services marchands ou gratuits à la recherche. Ces plates-formes peuvent être gérées par le secteur public (directement par des équipes de recherche, ou au niveau d'organismes publics) ou bien gérés par des entreprises privées.

A partir d'une analyse comparative des modes de fonctionnement de six plates-formes en sciences de la vie, le premier objectif de ce chapitre transversal est d'étudier le processus de formation de l'offre d'instrumentation dans les organisations impliquées dans la recherche en biotechnologie. Une comparaison des logiques de formation de l'offre par les plates-formes et les entreprises ou de construction des réponses à la demande d'instrumentation émise par les chercheurs permet de préciser les conditions de validité et de survie des plates-formes. Le second objectif est de s'interroger sur les frontières entre un modèle de gestion publique des plates-formes, fondé sur une politique volontariste d'offre d'équipements scientifiques aux chercheurs, et un modèle économique privé de gestion des plates-formes. Ce chapitre transversal permet de relativiser l'idée, communément admise, d'un développement inexorable d'un modèle privé des plates-formes liée à la routinisation rapide des technologies qui créerait les conditions d'émergence d'un marché des services à la recherche à partir des plates-formes. Dans les activités routinisées, la compétition internationale est forte, les prix sont faibles et la survie des entreprises dépend d'un actif clé : le développement d'une ingénierie de service et de commercialisation en vue de constituer un carnet d'adresse le plus large possible pour capter des clients potentiels à travers le monde. Ainsi, sur ce créneau, l'argument de la localisation géographique importe peu et la plate-forme peut être détachée d'universités ou de laboratoires de recherche. Plus généralement, le développement de ces marchés de services de masse se trouve handicapé à deux niveaux : par la concurrence déloyale exercée par certaines plates-formes publiques proposant des services similaires à des prix faibles voire gratuits ; par la concurrence des fournisseurs de "bundle" qui proposent à la fois des équipements propriétaires et des services associés dont l'utilisateur est dépendant.

Dans les activités plus exploratoires, il ressort que les plates-formes ont des difficultés à développer des services solvables à moins d'être adossées à des laboratoires de recherche leur permettant de renouveler la gamme des services à produire. Dans ce modèle exploratoire de niche, la proximité géographique constitue, à l'inverse du cas précédent, un actif clé pour nouer des partenariats avec des équipes de recherche.

Après un rappel des analyses portant sur les liens entre instrumentation et production scientifique, ce chapitre propose une analyse comparative de l'activité de six plateformes en sciences de la vie qui recouvrent un vaste spectre d'organisation, de l'entreprise privée qui dispose d'un réseau de

commercialisation mondiale à la plate-forme publique dédiée aux seuls utilisateurs internes. La comparaison fait apparaître deux dimensions clés, les processus d'apprentissage et le degré de connexion avec les usagers et fournisseurs.

1. NOUVELLES LOGIQUES INSTRUMENTALES ET SCIENTIFIQUES

Gaudillière (Gaudillière, 2000) souligne que le recours accru à l'instrumentation dans les sciences de la vie s'inscrit dans une évolution historique vers de nouvelles logiques instrumentales, recourant de manière très lourde à l'équipement, l'automatisation et aux nouvelles technologies de l'information pour générer, stocker, analyser et représenter de vastes quantités de données. Ce mouvement a été progressif, au fil de la multiplication des outils rendus nécessaires par les évolutions scientifiques. Les laboratoires ont dû réaliser des investissements dans des équipements, des compétences et des savoir-faire pour pouvoir réaliser leurs recherches. Cette stratégie trouve cependant sa limite dans les évolutions technologiques qui conduisent à une spécialisation accrue, nécessitant des investissements matériels et humains toujours plus importants qui ne sont envisageables que si les volumes traités sont élevés.

Les travaux en sociologie et en économie soulignent la dépendance des résultats scientifiques vis-à-vis de l'instrumentation. Les instruments rendent à la fois possible certaines expériences et contraignent les trajectoires de recherche. Dans la vie de laboratoire, Latour analyse le processus d'appropriation des instruments par les chercheurs. Oudshoorn (Oudshoorn, 1990) montre comment l'accès aux matériaux de recherche conditionnent les trajectoires scientifiques. Hackett *et al.* (Hackett *et al.*, 2004) propose la notion de "research ensembles" pour rendre compte de l'organisation de la recherche autour des instruments dans la recherche sur la physique des particules ou la physique des hautes énergies. Robinson *et al.* (Robinson *et al.*, 2006) argumentent que le recours à l'instrumentation est tel que les possibilités d'interrelations ou d'intermodalités entre les plates-formes jouent un rôle déterminant. Vinck (Vinck, 1992) et Keating et Cambrosio (Keating *et al.*, 2003) ont porté leur attention sur le rôle de l'instrumentation dans la recherche biomédicale comme interface entre les patients et le monde de la recherche, manipulé par les praticiens comme par les chercheurs. Vinck (Vinck, 2006) en analysant le cas des nanotechnologies montre bien l'ambiguïté de l'instrumentation : pour les chercheurs, l'instrument est « un point de passage obligé pour accéder au phénomène et pour caractériser les produits. La culture matérielle associée aux équipements dans ce domaine est caractérisée par beaucoup d'enchevêtrements entre instruments et entre pratiques. Des instruments combinent la manipulation et la visualisation de façon plus ou moins intégrée ; des microscopes sont employés, dans ces domaines, comme outils de fabrication. La question des équipements importe aussi beaucoup aux acteurs tant ces domaines se caractérisent par un développement rapide de nouvelles combinaisons d'instruments précédents ». Il souligne que l'équipement est *un sujet de préoccupation majeur* pour les acteurs. « *L'équipement cristallise de nombreuses problématiques* qui s'entremêlent : la transformation de l'activité de recherche et le sens du travail, l'évolution des missions de l'organisme, la conception de l'organisation du travail en recherche, les compétences et le rapport au travail, les orientations thématiques. Les enjeux liés à l'équipement en recherche et les questions que se posent les acteurs concernent l'évolution d'ensemble d'une activité de R&D bien plus que tel ou tel développement d'artefact ou de connaissance ». Les laboratoires sont ainsi confrontés à des logiques qui ne sont que partiellement compatibles. On peut repérer dans les différents travaux les arguments qui ont plaidé pour une instrumentation au cœur des laboratoires.

1. Conçus au départ comme des instruments de laboratoires traditionnels au service de l'activité scientifique, les équipements apportent un avantage compétitif en permettant de

conduire des recherches de manière plus efficace en disposant d'une position de monopole sur certains instruments ou combinaison d'instruments.

2. Disposer d'une instrumentation en interne constitue un gage d'indépendance pour le laboratoire qui peut tester à tout moment les hypothèses de travail sans devoir négocier ou attendre. Les instruments constituent aussi un objet d'échange de services ou d'amorces de collaborations avec d'autres groupes de recherche qui ne disposent pas des mêmes capacités techniques, ceci même si l'entretien et la mise en œuvre pèsent sur le budget des laboratoires.
3. Logiques scientifiques et instrumentales se combinent. Shinn et Joerges proposent la notion de « research-technology matrix » (Joerges et Shinn, 2001) pour désigner des instruments qui peuvent être repris et intégrés dans différentes disciplines. Les instruments génériques peuvent être adaptés, ou bien faire l'objet de recherches et développements conjoints entre deux centres de recherche.

En revanche les logiques instrumentales et scientifiques peuvent s'opposer.

4. De tels équipements sont coûteux et requièrent des investissements humains considérables pour acquérir et entretenir les compétences. Tous les laboratoires académiques ne traitent pas des volumes suffisants pour maintenir un équipement au niveau de performance requis. Les laboratoires doivent ainsi soit se passer de l'équipement et dépendre d'autres laboratoires ou d'entreprises pour réaliser une partie de la recherche, soit investir. S'ils choisissent cette seconde solution, l'acquisition de tels équipements laisse des capacités non utilisées, ce qui conduit les laboratoires à s'engager dans une activité d'offre de services à d'autres laboratoires. L'engagement dans une activité de services peut être considéré comme un dévoiement de la logique scientifique, d'autant plus que ces équipements imposent un renouvellement rapide des machines et des compétences, plaçant le laboratoire dans une situation de dépendance vis-à-vis des financements externes. Lorsque la logique de service prend de l'ampleur, peut se développer une réelle activité commerciale qui nécessite une infrastructure plus importante en terme de suivi commercial, de facturation, de délai et de qualité.
5. L'investissement dans des équipements au sein des laboratoires induit une spécialisation des tâches entre les différents personnels. A partir d'une analyse des laboratoires en physique, Hackett (2004) souligne que cette spécialisation transforme le travail quotidien des chercheurs et des ingénieurs. La part des techniciens et ingénieurs s'accroît au sein des laboratoires, le travail est plus prescrit, plus répétitif moins individuel. Les tensions entre les groupes sont plus vives et les chercheurs deviennent dépendants de l'accès aux instruments, ce qui contraint fortement leur rythme de travail et rompt avec la relative indépendance avec laquelle ils conduisent leurs activités. Les conditions de travail se transforment, passant de l'artisanat à l'industrie, la division des tâches et la répartition du travail étant plus formelles et organisées, la hiérarchie jouant un rôle plus important quand les tensions sur l'allocation des ressources s'accroissent. Ainsi, pour conserver leur indépendance, certains chercheurs peuvent-ils renoncer à investir directement dans des équipements lourds et avoir recours aux plates-formes développées par d'autres laboratoires (voir partie 3, chapitre 2).
6. Le développement de l'instrumentation au sein des laboratoires crée un besoin de financement rémanent qui place les laboratoires dans une situation de dépendance vis-à-vis des tutelles ou de partenaires extérieurs. Les laboratoires sont ainsi conduits à développer des liens plus forts avec les pouvoirs publics ou leurs tutelles pour assurer la couverture des frais de fonctionnement. Ils doivent aussi développer une offre de recherche ou de services plus importante pour obtenir des financements externes. Les tutelles, les pouvoirs publics ou l'industrie ont une emprise plus forte sur le laboratoire et jouent ainsi un rôle plus important que par le passé. L'autonomie stratégique du laboratoire et surtout celle des chercheurs sont affaiblies, les possibilités de réorientation

rapide des thématiques scientifiques diminuent alors que le laboratoire est de plus en plus dépendant de son environnement. Certains laboratoires peuvent donc chercher à limiter au maximum le développement en interne de l'instrumentation.

7. Les régimes d'apprentissage sont différents dans la recherche et dans l'instrumentation. Pour l'instrumentation, la fiabilité, la disponibilité des instruments, le taux d'utilisation et l'efficacité de la production apparaissent comme des valeurs cardinales. Les compétences d'ingénierie sont ainsi mises en place dans les plates-formes et génèrent un apprentissage semblable à ceux en œuvre dans les industries : courbe d'apprentissage en production, développement des relations clients, etc. A l'inverse, dans la recherche, les apprentissages concernent principalement des techniques nouvelles de recherche qui ne sont pas forcément destinées à être utilisées en routine, des collaborations scientifiques avec d'autres équipes et des modes de production et de présentation scientifiques.

Si les approches précédentes permettent de discuter des interactions entre recherche et instruments, la question des formes d'organisation reliant ces deux domaines reste largement ouverte. Cette question est traitée Peerbaye et Mangematin (Mangematin *et al.*, 2005; Peerbaye *et al.*, 2005) ont proposé de réduire la grande variété de formes d'organisation, par des idéaux-types, c'est-à-dire des modèles purs qui mettent en évidence la cohérence des différentes composantes (Greenwood *et al.*, 1993). Selon l'activité de la plate-forme, son degré d'ouverture et son lien avec un programme de recherche ou sa redéployabilité, plusieurs schémas organisationnels coexistent. Mangematin et Peerbaye (2005) proposent quatre archétypes d'organisation : le synchrotron (ESRF), dont l'une des lignes de lumière peut être assimilée à une plate-forme européenne destinée à analyser la structure des molécules et des protéines à partir d'un accélérateur de particules, une entreprise qui a développé une plate-forme multimodale et un laboratoire public qui a adopté une organisation originale à cheval sur le public et le privé et enfin une plate-forme « Genopole » développée au sein d'un laboratoire académique.

1. L'ESRF constitue l'archétype d'une plateforme académique. Elle offre l'accès à un équipement de haut niveau à des scientifiques à partir d'un projet scientifique sélectionné lors d'un appel à propositions, deux fois par an. Les critères de sélection portent uniquement sur la pertinence et la faisabilité scientifiques du projet. Une fois que le projet a été retenu, l'ESRF offre un accès gratuit aux facilités de recherche et finance l'accueil des membres de l'équipe (transport et hébergement de trois personnes au maximum). En contrepartie, les équipes s'engagent à publier leurs résultats et à déposer leurs matériels génétiques (protéines) dans une banque de données publique. Le modèle académique pur (accès fondé sur une concurrence entre projets, évalués sur une base scientifique, publications, gratuité) a été récemment mâtiné d'une petite dose de privé. En effet, pour faire face à une demande croissante des entreprises de biotechnologie et du secteur de la pharmacie, depuis 2002, un nouveau service est proposé sur une base commerciale (prestation de service facturée à un client). Ce service reste marginal dans l'activité de la plate-forme et s'adresse à des utilisateurs expérimentés en leur proposant un accès à un équipement avec, comme pour les équipes académiques, un soutien logistique pour réaliser les expériences de manière efficace et éviter ainsi un engorgement de la plateforme liée à la maîtrise de l'équipement.

2. Eurogentec est une entreprise belge qui est une spin-off de l'université de Liège. Fondée au départ pour développer de nouveaux produits vétérinaires et humains à l'instar des exemples américains tels Chiron ou Genentech que les créateurs ont en tête, Eurogentec s'est orienté à partir de 1990 vers le service aux acteurs des sciences de la vie, en proposant une gamme complète de service à façon allant du séquençage à la mise à disposition de protéines purifiées en passant par la fabrication de puce ADN ou d'oligonucléotides spécifiques. Avec 300 salariés en Belgique et une implantation mondiale, cette entreprise compte aujourd'hui parmi les acteurs importants des biotechnologies en Europe. Elle s'appuie sur un réseau commercial étendu pour rester au contact des utilisateurs et vendre des produits d'autres entreprises de biotechnologie qui viennent compléter sa gamme. Son activité est relativement traditionnelle, principalement guidée par le développement d'une offre adaptée aux demandes des clients.

3. Genohybrid est une spin-off qui s'appuie sur les équipements de la génopole qu'elle loue pour proposer un ensemble de service de séquençage et de géotypage aux laboratoires publics et aux entreprises. Créée pour développer une offre commerciale à partir des compétences de la génopole, GenoHybrid offre aux équipes universitaires une plus grande flexibilité, notamment dans la gestion de personnel. Les services sont définis sur une base commerciale, avec une tarification différenciée pour les équipes de la Génopole, pour les équipes universitaires et pour les entreprises. L'entreprise a ainsi vocation à répondre à une demande locale en proposant un service de proximité pour l'ensemble des acteurs de la région. La société est intimement liée à la génopole et à l'évolution des thématiques scientifiques des équipes qui la compose.

Le raisonnement sur des archétypes permet de définir des principes de division du travail entre le privé et le public pour la création et le développement des plates-formes. Si la technologie requiert de sérieux développements additionnels pour être fiabilisée et utilisée, si son utilisation efficace repose sur des connaissances tacites disponibles dans les laboratoires académiques, si la technologie repose sur un équipement unique comme dans le cas de l'ESRF, le montage initial de la plate-forme doit être fait au sein des organismes de recherche publique, en s'inspirant de l'organisation mise en place dans les sciences physiques (Merlin, 2003). A l'inverse, si la technologie est suffisamment mûre pour être utilisée en routine, si elle est stabilisée, elle peut faire l'objet de transaction sur un marché, qu'il soit interne (facturation de service au sein d'une organisation donnée) ou externe (relations marchandes). L'organisation est ainsi définie en fonction du caractère plus ou moins idiosyncrasique de la technologie, de son degré de maturité et du marché potentiel (nombre et identité des clients, logique d'utilisateurs ou acheteurs de service, etc.). Elle recouvre aussi des principes de fonctionnement des plates-formes : sélection des utilisateurs, modalités du financement, etc.

Les travaux sur l'instrumentation et les plates-formes, tant ceux qui s'intéressent aux liens science/équipement que ceux qui se focalisent sur l'organisation se placent implicitement du côté des centres de recherche pour analyser « l'instrumentalisation » de la production scientifique. A l'inverse, les travaux de von Hippel sur l'instrumentation (Riggs *et al.*, 1994) adoptent une perspective symétrique en montrant comment les fabricants d'instruments définissent des utilisateurs avancés (lead users) pour développer conjointement les nouveaux équipements. L'idée avancée par von Hippel (Von Hippel, 2005) est que l'information sur l'usage, les comportements, les problèmes, les besoins de l'utilisateur est primordial pour concevoir des produits et services innovants. Or cette information très contextuelle et complètement liée à l'utilisateur, est contenue dans sa sphère, dans ses pratiques, dans ses représentations du produit et service et dans les problèmes auxquels il est confronté. L'implication des utilisateurs dans la conception de produits et services innovants est une façon d'obtenir cette information et d'établir un lien direct avec son univers. On entend ici par impliquer, l'action pour un utilisateur de s'intéresser et de s'investir dans la conception d'un produit et service, mais aussi l'action pour une organisation de donner un rôle à l'utilisateur dans la conception d'un produit et service. Impliquer l'utilisateur dans la conception est une démarche qui émane des concepteurs d'instruments et des gestionnaires de plates-formes (voir partie 3, chapitre 1).

La suite du document explore les liens entre concepteurs d'instruments et chercheurs dans différents cas de figure, privé et public.

2. LOGIQUES D'ACTIVITES ET ORGANISATION : APPRENTISSAGES ET LEAD USERS

Pour faciliter la comparaison entre les six études de cas, une grille d'entretien commune a été définie. Cette dernière a permis de collecter des données homogènes sur les contingences historiques liées à la création de ces six plates-formes, leurs spécificités techniques et scientifiques et leurs principales caractéristiques organisationnelles.

Le cadre d'analyse des plateformes s'inspire des archétypes proposés par Peerbaye et Mangematin (2005), et des travaux d'Hatchuel *et al.* (Hatchuel *et al.*, 2003) qui cherchent à identifier et comprendre les modes de gestion de ces dispositifs. Trois principaux paramètres concernant l'activité, la structure et les règles sont identifiés pour distinguer deux grands types d'activités : les dispositifs d'analyse partagée (DAP) dont l'activité est fortement codifiée (type plateformes de services) et les dispositifs d'expérimentation partagée (DEP) qui incorporent une forte dimension recherche. Les premiers (DAP) s'appuient sur des connaissances codifiées, les questions de recherche sont posées, les protocoles de mesure et le type de réponse à attendre sont routiniers. Les seconds (DEP) correspondent au contraire à des activités nécessitant des ajustements et des explorations nouvelles qui sont variables d'un utilisateur à l'autre. Pour caractériser les activités et les modes de gestion de ces différents types de plateformes, Hatchuel *et al.* retiennent des indicateurs tels que la forme plus ou moins codifiée de la question de recherche, le type de relation à l'utilisateur, le type d'outputs, le mode de développement, etc.

A l'instar des travaux évoqués, nous avons comparé les six plates-formes retenues en fonction de leur mode de financement et du type d'activité pour notamment distinguer les plates-formes, principalement privées, qui sont uniquement dédiées à une activité de prestation de service comme Eurogentec par exemple, d'un dispositif qui intègre activité de services et de R&D. Pour appréhender plus finement l'activité de ces plates-formes et surtout mettre en avant leur logique de construction, nous avons surtout focalisé notre analyse sur la caractérisation de l'offre et de la demande de ces dispositifs. Ainsi, notre grille d'analyse comprend principalement des indicateurs tels que : l'étendue de la gamme de services proposée, le type de clients concerné, les modalités d'accès, la tarification, l'intégration des idées de l'utilisateur, la coproduction avec le client ou le fournisseur... Le tableau 1 qui suit présente l'ensemble des six plates-formes étudiées à la lumière de ces critères.

Tableau 1 : Six logiques de plates-formes

	Pasteur / plateforme d'imagerie	CEA / Evry	Transcriptome PACA Marseille	Ipsogen	RoBioMol	Eurogentec
Financement	Financement public, investissement consenti de 2 M euros par l'institut Pasteur	Financement public (CEA, puis Ministère et conseil régional)	Financement public (Génopole de Marseille) + RNG et contrats LLCC	Financement privé et public (Génopole Marseille puis Cancéropole)	Financement privé et public (CEA, Génopole R-A)	Financement privé de l'investissement (+ subventions publiques).
Activité	Activité de « self service » et projets de R&D	Activité de production de puces et de recherche	Activité de prestations de services et de production de puces ADN standard ou spécifiques (75%) Ambiguïtés entre services et collaborations.	Activité de prestations de services et sous-traitance (50%) R&D et produits (kits de diagnostic, puces ADN et logiciels bioinformatiques (50%).	Activité de prestations de services (1/3) et projets de R&D (2/3)	Développement de réactifs et d'oligonucléotides et activité de CMO
Gamme de service proposée	Etroite : « self service » sur une technologie ou partie imagerie seule	La plateforme fournit les puces mais pas une prestation de services complète	L'étendue de la gamme de services proposés est assez complète et s'échelonnent tout le long de la chaîne de production des arrays	Plateforme de diagnostic moléculaire sur profils d'expression en oncologie et de R&D de bio-marqueurs, proposant des prestations très spécifiques (gamme étroite)	Additionnée aux services réalisés par PX, la prestation de RoBioMol complète une gamme étendue.	Une large palette de services proposée
Maturité technologique	Technologie d'imagerie mature	La technologie n'est pas mature et rapidement supplantée par le standard concurrent	La technologie n'est pas mature et rapidement supplantée par les standards concurrents	Technologies standardisées sur 2 tests (diagnostic in vitro pour leucémies et pronostic cancer du sein).	les prestations de la plateforme ne peuvent pas être qualifiées de standard	La plupart des services sont routinisés même s'ils sont réalisés à façon pour coller à la demande
Usager/client	200 à 300 utilisateurs internes à l'institut Pasteur	Utilisateurs internes au CEA 70%, aux laboratoires hors CEA et aux industriels 30%	Académiques internes, extérieurs et industriels	Hôpitaux et grands industriels de la pharmacie	50% de laboratoires académiques, 20 % de sociétés biotech, 30% de groupes pharma	Services et produits proposés à des clients académiques et industriels européens
Modalités d'accès	Les règles d'accès sont définies à partir de la qualité scientifique des projets	Accès direct pour les utilisateurs internes, un comité sélectionne les projets des autres usagers.	Les dossiers des utilisateurs sont en principe sélectionnés et validés scientifiquement par un comité de pilotage	Paiement – service commercial	Paiement – service commercial	Paiement – service commercial
Tarifification	Service gratuit (coûts des consommables et réactifs)	Coût des consommables et réactifs et amortissement des	Jusqu'à 2004, participation aux coûts. A partir de 2004, tarification différenciée interne /	Produits : faible prix pour les puces de diagnostic par rapport aux technologies alternatives Affymetrix et	Coût des consommables et réactifs pour les partenaires. Pour les	Coût réel + marge

Les plateformes technologiques dans les sciences du vivant : quels effets sur les pratiques de recherche et les formes de couplage science-innovation ?

		appareils et de la maintenance	externe (non appliquée) car plus de subvention CNRG.	Agilent. Prestations de services : tarif pour académiques	autres, coût réel de la prestation plus une marge	
Taux d'utilisation	Fort (équipements saturés)	Capacité de production est de 10 000 / an. Production 3900 / an.	L'ensemble des plateformes est sous utilisé par rapport à l'effort d'investissement Capacité de production 10 000/an. Production 4000/an.	Faible commercialisation de produits (peu de clientèle)	Faible - La plateforme n'utilise, que 30 à 40% de ses capacités de production.	Fort
Coproduction avec le client	Oui - Pour les prestations, l'utilisateur est formé et utilise la PF en self service. Coproduction dans le cadre des projets de R&D	Oui - dans le cadre de projets R&D	Oui - Pour les prestations, l'utilisateur est formé et/ou encadré pour les différentes manip à effectuer. Coproduction de recherche.	Oui dans le cadre de la R&D pour académiques et chercheurs cliniciens Non avec les groupes pharma	Oui - dans le cadre des projets de R&D (Co-publications)	Non -
Articulation question recherche / dispositif technique	Oui, Mission de la plateforme est le renouvellement des technologies	Oui, La plateforme permet à l'équipe de travailler sur ses propres thématiques	Oui / Non volonté au départ, mais fin 2003 la dynamique de recherche s'est trouvée affectée et la plateforme devient un simple DAP.	Oui avec équipe de recherche IPC (Cancéropôle) et autres centres anti-cancéreux. Achat de licence Affymetrix en 2005 pour partenariat recherche IPC	Oui, le développement et l'amélioration des technologies font partie de la mission de la plateforme	C'est un processus d'innovation à court terme, innovation incrémentale par rapport aux produits existants
Critères de performance	Publications pour l'activité de R&D ; le taux d'utilisation pour l'activité service.	Publications et résultats intégrés dans des bases de données publiques.	Critères d'évaluation scientifique : publications	CA faible : 950KE en 2004, pour 1ME/R&D Publications avec IPC	CA dégagé par la plateforme reste faible (75 000 euros en 2005)	CA dégagé par la plateforme
Concurrence	Plateformes d'imagerie publiques et privées	Plateforme privée : puces du système Affymetrix	Système complet de puces à oligonucléotides d'Affymetrix, puis puces pangénomiques oligos longs sur PF publiques du RNG	Entreprises biotech aux Pays-Bas, USA et Taiwan	Plateforme exclusivement publique : Génopole (Orsay, Marseille, Pasteur) et européennes.	Concurrence mondiale sur les différents segments de marché de l'entreprise. Concurrence des plateformes publiques pour une partie de l'activité.
Intégration des idées de l'utilisateur	Oui (proximité utilisateurs exclusivement interne)	Non	Non /Oui pour nouveaux collectifs d'utilisateurs internes, autonomes	Oui avec collab. rech.	Oui via la relation commerciale PX	Oui via l'équipe de technico-commerciaux
Coproduction avec le fournisseur	Oui	Non	Non	Oui pour échantillons IPC	Oui	Oui

Le tableau 1 raconte six histoires de plates-formes, présentées comme autant de modèles avec une cohérence interne, une logique d'activités compatible avec les modes de financement, de collaboration et de production. On peut par exemple relire le cas de la plate-forme d'imagerie (Spencer Shorte) de Pasteur. Cette plate-forme appartient à l'Institut Pasteur qui, contrairement à d'autres institutions de recherche françaises, a fait de la gestion des plates-formes un instrument de sa politique de recherche. Elle a été créée en 2001 avec l'acquisition de six nouveaux microscopes. Cet investissement de 2 M€ a été consenti suite à une analyse des besoins des chercheurs de Pasteur. Le personnel de la plate-forme est essentiellement composé de deux ingénieurs. Le budget permet d'assurer entretien et maintenance de tous les appareils. La tarification sert uniquement à financer le fonctionnement des appareils. La direction paye la participation à des congrès et le matériel. Cette plate-forme compte 200 à 300 utilisateurs répartis dans les 60 unités de l'Institut Pasteur qui en compte 113 au total. Les règles d'accès sont définies à partir de projets, répartis en deux types simples ou complexes. Le projet simple implique un seul type de technologie sur laquelle le chercheur peut demander une formation (nécessite moins d'un mois) et réalise ensuite ses expériences (souvent 3-4 semaines). Si le projet est plus complexe, comme dans le cas d'échantillons vivants (cellules en culture, souris ex-vivo...), la plate-forme ne fait que la partie imagerie. Cependant, les ingénieurs peuvent guider les utilisateurs pour rassembler les expertises et proposer ainsi une offre intégrée. Cette plate-forme compte deux types d'activité : une activité de services ou "self service" mais aussi une activité de R&D, sur l'instrument. La mission de la plateforme n'est pas le service mais aussi le renouvellement des technologies. La plate-forme est donc dirigée par des chercheurs. Des développements spécifiques ont été menés par Shorte et ses post docs : tester une nouvelle technologie en recherche avec une société commerciale, collaboration avec des labos étrangers tels ESPCI, Univ Ann Harbor, avec les spécialistes de magnétismes à l'ENS et à Saclay, collaborations avec des non biologistes, etc. Les critères d'évaluation sont les publications. La plate-forme distingue les publications avec remerciement (100 depuis la création de la plate-forme) ; des co-publications qui correspondent aux projets plus complexes où des ingénieurs de la plate-forme sont impliqués. Les relations entre les utilisateurs de ces technologies d'imagerie et les fabricants d'équipements sont structurées autour de colloques internationaux. Un congrès est par exemple organisé chaque année autour des recherches et des usages de l'imagerie dynamique : « imaging quantitative biology » qui regroupe environ 100 personnes. Ce congrès anime également un site web pour prévenir tous les usagers de l'arrivée d'un nouvel appareil.

Ce cas, qui illustre également le fonctionnement d'un Dispositif d'Expérimentation Partagée (DEP) (Hatchuel et al. 2004) montre les liens qui sont tissés avec les utilisateurs et les fabricants d'instruments. D'un côté, on a une activité de formation qui permet de diffuser les connaissances accumulées sur la plate-forme, de l'autre on a une activité de développement technologique, avec les usagers qui apportent des projets complexes et avec les fournisseurs d'équipements. Des histoires similaires peuvent être racontées pour chacune des six plates-formes. On laisse le soin au lecteur de se référer au tableau 1 afin de ne pas alourdir le texte.

La discussion systématique du tableau 1 peut être organisée de deux notions clés qui illustrent la dynamique d'évolution des plates-formes :

1. Les apprentissages qui sont développés sur la plate-forme. Quels apprentissages relationnels, en recherche, sur le processus de production, de commercialisation ? (Dibiaggio, 1999; Garrouste, 1999)
2. Le positionnement de la plate-forme par rapport aux usagers/clients/lead users (Von Hippel, 1988)

2.1. Les apprentissages

Les approches en termes d'organisation ont jusqu'à présent privilégié l'activité des plates-formes et le caractère routinisé ou exploratoire des technologies mises en œuvre pour définir

l'organisation, les règles et les modes de fonctionnement considérés comme « normaux ». La comparaison des modes de financement, public ou privé, des modes de tarification (coût complet/coût marginal) et des taux d'utilisation fait apparaître une situation plus contrastée. Pasteur et Eurogentec présentent certes des différences quant à leur mode de financement (mixte (public/privé) pour Pasteur versus privé pour Eurogentec), mais les deux plates-formes reposent sur une compétence d'ingénierie fondée sur une logique de type « industrielle », où l'efficacité de la plate-forme se mesure à la satisfaction des clients, où le taux d'utilisation est un indicateur important, où des modes de tarification identifiés par rapport au type de plate-forme publique ou privée sont adoptés et où les technologies utilisées sont matures. Les apprentissages portent essentiellement sur l'optimisation des processus de production : respect de la qualité et des délais, optimisation des taux d'utilisation, utilisation routinisée de technologies matures, automatisation. Pour Eurogentec, la compétitivité par rapport à la concurrence est fondée sur une qualité constante de bon niveau, des prix compétitifs et des délais serrés. Pour les oligos longs, par exemple, un des facteurs essentiels pour les consommateurs est le degré de pureté ce qui requiert pour le fournisseur une maîtrise du processus de production et un contrôle qualité efficace. Eurogentec obtient sur cette activité un taux de rebus inférieur à 5%, des prix compétitifs et des délais performants (livraison en 48 heures dans le monde entier). Bien que différentes dans leur mission, ces deux plates-formes s'inscrivent dans la durée, investissent dans le renouvellement de leurs compétences et de leur offre de service, en travaillant avec les usagers, qui sont principalement internes pour Pasteur, via le service commercial pour Eurogentec. Les deux compétences clés de ces modèles sont les capacités de production et un réseau commercial ou des clients internes. Eurogentec s'appuie sur un large réseau de vendeurs expérimentés capables de percevoir, interpréter et comprendre les tendances de la recherche en génomique. La plupart des vendeurs ont un doctorat ce qui leur permet d'être à même de comprendre et de dialoguer avec les consommateurs. Le rôle des vendeurs est aussi d'informer l'organisation sur les besoins émergents et d'établir des relations clients de proximité.

Les plates-formes CEA/Évry, transcriptome PACA et Ipsogen font apparaître une situation plus contrastée où les taux d'utilisation sont faibles, les usagers peu impliqués dans la définition des programmes de recherche pour améliorer la plate-forme et des questions sur l'avenir de la plateforme. L'ambiguïté demeure sur les missions de ces plates-formes qui proposent des services en concurrence directe avec des technologies commerciales. Ces plates-formes offrent des services similaires/concurrents à ceux d'Affymetrix pour CEA/Évry et transcriptome PACA et à ceux d'entreprises de biotechnologies pour Ipsogen. La différenciation n'apparaît pas clairement par rapport aux autres offres et le caractère captif de certains utilisateurs ne suffit pas pour augmenter le taux d'utilisation. Les zones d'apprentissage restent mal définies : les plates-formes n'ont pas investi dans une démarche d'ingénierie pour optimiser des processus qui n'ont pas lieu d'être optimisés compte tenu de la faible tension sur les ressources. L'offre n'est pas convaincante pour les usagers et les deux plates-formes publiques ont adopté des mécanismes de sélection avant d'être saturées par la demande. Pour Ipsogen, l'accent est mis sur les coûts faibles de production, ce qui serait cohérent avec une production de masse et une production optimisée (ce qui n'est pas le cas). Enfin, le renouvellement de leurs compétences est incertain, les deux plates-formes ayant investi dans des standards qui n'ont pas émergé.

2.2. Le positionnement de la plate-forme par rapport aux usagers/clients/lead users

Les plateformes Évry, transcriptome PACA et Ipsogen n'ont pas conçu ni mis en place de mécanismes de développement conjoint avec les clients ou les fournisseurs dans leur activité principale (hors contrat de recherche). Elles se fondent sur un développement autonome, principalement orientée vers la mise en œuvre d'une technologie complexe.

Le cas de RoBioMol apparaît comme original dans son évolution. Protéin'eXpert, start-up grenobloise créée en 2000 s'engage en 2002-3 dans la production de protéines à haut débit. La

société investit 230 000 euros dans l'achat d'une plate-forme automatisée de découverte et d'étude de protéines d'intérêt. Mais, fin 2003, la niche de marché « génomique structurale » visée par la plate-forme haut débit de Protein'eXpert s'avère moins prometteuse que prévu. L'entreprise ne parvient à capter que quelques clients académiques. La majorité des clients potentiels de la plate-forme se tourne vers le réseau académique et en particulier vers une plate-forme publique concurrente. Les deux plateformes s'engagent dans un partenariat qui est formalisé par un contrat d'exploitation commercial exclusif. La société P'X assure l'exploitation commerciale de la plateforme, une partie technique de la prestation et reste également partie prenante du co-développement. Protein'eXpert a apporté 90% des clients de l'activité de la plateforme en 2005. La clientèle compte majoritairement des sociétés ou laboratoires qui sont déjà clients chez Protein'eXpert. Sur l'ensemble des prestations réalisées sur la plate-forme RoBioMol, 1/3 sont de pures prestations de services et 2/3 sont réalisées dans le cadre de projet de R&D. Les principaux concurrents de la plateforme RoBioMol sont des plateformes publiques telles que la plateforme du Génomol de Marseille, celle d'Orsay ou encore celle de l'Institut Pasteur.

Par construction, la plate-forme RoBioMol définit son offre avec les utilisateurs par l'intermédiaire de Protein'eXpert. Le nombre de clients reste limité et il s'agit souvent d'opérations importantes qui nécessitent une adaptation du processus, des études complémentaires. Il ne s'agit pas de vente sur catalogue de produits existants mais de la commercialisation d'une capacité de conception et de production.

Tout en étant opposé dans la manière dont ils intègrent les idées de développement des utilisateurs, Pasteur et Eurogentec s'appuient sur les demandes explicites et implicites pour construire l'offre, soit via les technico (scientifico)-commerciaux, soit directement par l'accueil des chercheurs et leur formation.

De la manière similaire, Pasteur, RoBioMol et Eurogentec sont les seules plates-formes qui s'impliquent avec les fournisseurs pour améliorer les processus de production. Ces trois plateformes se positionnent à l'interface entre des utilisateurs et des fournisseurs d'équipements pour proposer un processus optimisé de production ou de traitement de matériel vivant. Elles investissent dans le recrutement d'ingénieurs et de techniciens et travaillent avec les utilisateurs la mise à disposition de technologies pertinentes. Elles s'appuient sur les compétences développées par les fournisseurs pour améliorer l'offre, en se positionnant clairement à cette interface, entre les clients et les fournisseurs d'équipement, pour concevoir, développer et offrir un service spécifique. Les plates-formes sont ainsi engagées dans une démarche différente de l'activité de recherche.

3. DISCUSSION

Des logiques différentes. Les laboratoires de recherche et les plates-formes sont engagés sur des logiques différentes qui sont transversales aux différents modèles organisationnels. On peut repérer trois variables clés :

- Taux d'utilisation élevé : équipements coûteux et investissement humains importants (acquérir et entretenir des compétences dédiées). Il faut donc des taux d'utilisation élevés pour justifier de l'investissement et maintenir l'équipement. Comme tous les laboratoires ne sont pas en mesure de traiter des volumes suffisants, ils doivent avoir recours à une activité de services développés par d'autres laboratoires ou entreprises.

- Evolution perpétuelle : rythme de renouvellement des équipements et capacités financières. Dans le domaine des sciences de la vie, l'engagement dans une activité de services impose un rythme de renouvellement des équipements très rapide. Cette capacité de renouvellement des

technologies impose aux acteurs des investissements non négligeables et par là même une dépendance vis-à-vis des financements externes, que ce soit les entreprises ou les laboratoires publics. La plateforme d'imagerie de Pasteur bénéficie des fonds investis directement à l'institut ce qui n'oblige pas la plate-forme à se tourner vers des clients extérieurs pour rentabiliser ses équipements ou constituer des fonds pour les renouveler.

- Satisfaction des utilisateurs : des partenariats de recherche entre plates-formes et équipes de recherche autour de l'expérimentation de nouveaux protocoles de recherche utilisant ces nouveaux équipements dans le cadre de projets de recherche à plus long terme donnent lieu à des co-publications et, à terme, au développement de nouvelles gammes de service. Comme nous l'avons vu dans le cas de l'imagerie chez Pasteur, plusieurs partenariats ont pu être noués et ces collaborations ont débouché sur des co-publications.

2. *Logiques de spécialisation.* Le développement des plates-formes s'inscrit dans une logique de spécialisation des processus de recherche et de production. Le caractère modulaire des produits et des systèmes techniques a été mis en évidence depuis les années 80, notamment dans les technologies de réseaux (Abernathy *et al.*, 1978). Les travaux sur les industries traditionnelles ont montré que les systèmes de production deviennent eux-mêmes modulaires (Everare, 1994), permettant notamment une nouvelle division du travail nationale et internationale. Le processus de production peut ainsi être réparti entre plusieurs entités géographiquement séparées, qui échangent, modifient transforment des produits semi-finis, en cours de production. Womack (Womack *et al.*, 1992) en s'intéressant à l'industrie automobile montre comment la modularité des composants des voitures et la standardisation du processus de production permettent une optimisation sur chaque partie du processus. Langlois (Langlois, 2000) souligne que la modularité des technologies offrent des possibilités nouvelles d'organisation, notamment dans les nouvelles technologies. Les biotechnologies, en instituant une production des connaissances scientifiques réparties entre grandes entreprises et PME fondées sur la science s'appuient sur cette modularité organisationnelle, alors même que s'échangent des matériaux intermédiaires et vivants et pas seulement des informations numérisées. Notons cependant avec S. Brusoni (Brusoni, 2006) que la modularisation se heurte à des limites cognitives. La coordination de corpus de plus en plus spécialisé de connaissances, des processus d'apprentissage distribués nécessitent la présence de firmes spécialisées dans l'intégration des connaissances. Ces entreprises, qui se fondent sur des compétences scientifiques et techniques larges ont « l'autorité » pour identifier, proposer et implémenter des solutions à des problèmes complexes. En faisant cela, elles coordonnent les réseaux de fournisseurs d'équipements et de compétences spécialisées.

3. *Lead users et position de la recherche académique.* Les limites à la spécialisation identifiées par Brusoni (2006) illustrent les tensions auxquelles la recherche académique doit faire face : Position de la recherche académique : conserver simultanément des compétences scientifiques spécialisées et des compétences larges d'intégration des connaissances. Une des hypothèses implicites de la mise en place des plates-formes dans la recherche académique (génopoles) est que les compétences d'intégration passent par l'investissement direct dans l'instrumentation. On renonce alors à jouer un rôle de lead user auprès des fournisseurs pour investir dans la création ou la structuration de compétences larges via la constitution de plates-formes. Cette perspective renforce les différences de logique entre la production scientifique et la constitution de plates-formes.

4. Quelle que soit la nature des activités, routinisées ou exploratoires, des apprentissages scientifiques et techniques sont développés par les chercheurs, les ingénieurs et les techniciens localement. En revanche, les apprentissages relationnels et managériaux (Dodgson, 1993) diffèrent. En effet, dans les activités routinisées, les conditions générales de compétition s'appliquent. La compétition est internationale, portent sur les prix qui diminuent, et la survie des organisations dépend de leur capacité à développer une ingénierie de service et de commercialisation. Localement la concurrence se développe avec certaines plates-formes publiques proposant des services similaires à des prix faibles voire gratuits. Au niveau

international, il existe une concurrence avec les fournisseurs de "bundle" qui proposent à la fois des équipements propriétaires et des services associés dont l'utilisateur est dépendant. On voit ainsi se mettre en place des stratégies commerciales où se construisent des apprentissages organisationnels.

BIBLIOGRAPHIE

- Abernathy WJ, Utterback J. 1978. Patterns of Industrial Innovation. *Technology Review* 80: 41-47
- Brusoni S, L. 2006. The Limits to Specialization: Problem Solving and Coordination in 'Modular Networks'. *Organization Studies* 26(12): 1787-1807
- Dibiaggio L. 1999. Apprentissage, coordination et organisation de l'industrie : une perspective cognitive. *Revue d'Economie Industrielle* 88(2ème trimestre): 111-136
- Dodgson M. 1993. Learning, trust and technological collaboration. *Human Relations* 46(1): 77-95
- Eisenhardt K. 1989. Building theory from case study research. *Academy of Management Review* 4(4): 532-550
- Everare. 1994. Vers une structuration modulaire des systèmes de production. *Revue d'Economie Industrielle*
- Garrouste P. 1999. Apprentissage, interactions et création de connaissances. *Revue d'Economie Industrielle* 88(2): 137-151
- Gaudillière J-P. 2000. Les logiques instrumentales de la génomique. *Biofutur* 206: 20-23.
- Greenwood R, Hinings CR. 1993. Understanding Strategic Change: the contribution of Archetype. *Academy of Management Journal* 36: 1052-1081
- Hackett EJ, Conz D, Parker J, Bashford J, DeLay S. 2004. Tokamaks and Turbulence: Research Ensembles, Policy and Technoscientific Work. *Research Policy* 33: 747-767
- Hatchuel A, LeMasson P, Nakhla M. 2005. Plateformes techniques et politiques scientifiques : Vers de nouvelles logiques de constitution et de gestion des dispositifs techniques partagés dans un contexte de recherche. CGS: Paris
- Keating P, Cambrosio A. 2003. Biomedical Platforms. *Realigning the Normal and the Pathological in Late-Twentieth-Century Medicine*. MIT Press: Cambridge (MA)
- Langlois R. 2000. Modularity in Technology and organisation. *Journal of Economic Behavior and organization* 49(1): 19-47
- Mangematin V, Peerbaye A. 2005. Les grands équipements en sciences de la vie : Quelle politique publique? *Revue Française d'Administration Publique* 112: 705-718
- McKelvey MD. 1996. *Evolutionary Innovations : The Business of Biotechnology*. Oxford University Press: Oxford, New York

- Merlin JC. 2003. Rapport du comité de coordination des plates-formes de réseaux de recherche et d'innovation technologique. Ministère des Finances: Paris
- Oudshoorn N. 1990. On the making of sex hormones: Research materials and the production of knowledge. *Social Studies of Science* 20: 5-33
- Peerbaye A, Mangematin V. 2005. Sharing research facilities: Towards a New Mode of Technology Transfer. *Innovation: Management Practice and Policy* 7(1): 23-38
- Riggs W, von Hippel E. 1994. Incentives to innovate and the sources of innovation : the case of scientific instruments. *Research Policy* 23: 459-469
- Robinson DKR, Rip A, Mangematin V. 2006. Technological agglomeration and the emergence of clusters and networks in nanotechnology. *Research Policy* Forthcoming
- Vinck D. 1992. Du laboratoire aux réseaux. Le travail scientifique en mutation. Office des Publications Officielles des Communautés Européennes.: Luxembourg
- Vinck D. 2006. L'équipement du chercheur : comme si la technique était déterminante. *Ethnologique.org* 6
- Von Hippel E. 1988. Lead users : A source of novel product concepts, *Reading in the management of innovation*: 352-367. Ballinger Publishing company
- Von Hippel E. 2005. *Democratizing Innovation*. MIT Press: Boston, Massachusetts
- Womack J, Jones D-T, Roos D. 1992. *Le système qui va changer le monde*. Dunod