

PREAMBULE

Le texte qui suit est constitué de l'introduction et de la conclusion d'un mémoire de Master 2 Mention Histoire des Sciences, Techniques et Société, réalisé dans le cadre du Centre Alexandre Koyré et de l'Ecole des Hautes Etudes en Sciences sous la direction de Jean-Paul Gaudillière Sociales, et intitulé

THERAPIE GENIQUE ET INDUSTRIE BIOTECHNOLOGIQUE ET PHARMACEUTIQUE EN FRANCE : LA TRAJECTOIRE D'UNE PROMESSE

Annick Jacq

INTRODUCTION GENERALE

Thérapie génique : thérapie par le gène, thérapie du gène malade. A l'heure où le gène défaillant est rendu responsable de tous les maux, mais est aussi investi de tous les espoirs quant aux possibilités d'amélioration de la santé humaine, à défaut de la race elle-même (Jordan 2000, Fox-Keller 2000, 2003)¹, l'idée de la thérapie génique s'est imposée comme un espoir, peut-être le seul, pour des malades atteints de maladies génétiques incurables. Cet espoir est mis en scène rituellement chaque année depuis une dizaine d'année par le Téléthon. Il a mobilisé associations de malades, chercheurs, médecins, conseillers techniques des ministères, agences réglementaires, législateurs, cabinets de propriété intellectuelle, financements publics et quelques acteurs économiques, qui se sont efforcé chacun à leur manière de faire exister un objet « thérapie génique ». Mais il mobilise aussi des acteurs non humains (Callon, 1986, Latour, 2001), des technologies, des vecteurs viraux et non viraux, des gènes thérapeutiques, des souris, et des connaissances, comme celles de la séquence nucléotidique de ces gènes.

Quel est l'intérêt de faire l'histoire de cette tentative, encore largement inaboutie, de faire exister la thérapie génique, lorsqu'on s'intéresse aux relations entre sciences et société ? C'est qu'autour de l'idée de thérapie génique, une diversité d'acteurs interagissent, pour tenter de faire vivre cette réalité, de donner corps à cet espoir, de réaliser cette promesse. Faire l'histoire de la thérapie génique, c'est comprendre comment chacun se situe, interagit avec l'autre, tour à tour s'investit ou se retire. C'est comprendre les difficultés de ces interactions, la nature des obstacles rencontrés. Et dans cette histoire, c'est, comme on le verra, souvent les acteurs non humains qui se montrent particulièrement récalcitrants !

Dans le cadre de ce travail, nous avons choisi de nous intéresser plus particulièrement à l'aspect économique de la thérapie génique : la tentative, en France,² sur une période d'une dizaine d'années entre 1992 et 2002, de créer une industrie autour de cet objet qui n'existe pas encore. Peu d'entreprises

1 Voir aussi les déclarations de Nicolas Sarkozy sur la nature génétique de la pédophilie ou de l'homosexualité.

2 Pour des raisons pratiques, en particulier de temps, nous avons limité cette étude essentiellement à la situation française. Il serait cependant éclairant de comparer de manière plus approfondie cette situation avec la situation dans d'autres pays, comme les USA.

françaises se sont impliquées dans la thérapie génique, et, à côté de la petite start-up Genopoietic, dont le rôle n'est pas totalement négligeable, puisque c'est elle qui produira les produits utilisés dans les essais réalisés par Alain Fisher en 2000, seuls deux acteurs principaux s'imposent. Il s'agit de la société de biotechnologie Transgène, qui à partir de 1992 fait de la thérapie génique son axe principal et de la société Rhône-Poulenc Rorer, filiale santé du groupe Rhône-Poulenc (qui deviendra plus tard Aventis, après sa fusion avec Hoechst Marion Roussel, et finalement depuis 2005 Sanofi-Aventis), qui dans la même période décide de s'investir dans ce domaine. Nous avons là deux types d'entreprises très différentes. Transgène, créée en 1979 est une des premières et relativement peu nombreuses entreprises biotechnologiques françaises, et oscille, au cours de son histoire entre « société de produits » et « société de recherche³ » (Cockburn, 2003). Rhône-Poulenc est une industrie pharmaceutique traditionnelle, « historique », devenu dans la période récente un groupe multinational de dimension mondiale, qui avec la thérapie génique, essaye de négocier un virage vers les biotechnologies. Dans le cas de Transgène, à partir de 1992, la thérapie génique est au cœur de son activité de recherche. Dans le cas de Rhône Poulenc Rorer (RPR), l'investissement vers la thérapie génique, présentée comme la médecine du futur, du 21^{ème} siècle, passe par une stratégie d'alliances fortes avec des laboratoires publics de recherche à travers le programme BioAvenir, qui se traduira par la mise en place de trois unités mixtes de recherche (UMR) entre le CNRS et RPR, laboratoires associant dans le même lieu chercheurs de l'entreprise et chercheurs académiques. C'est à l'une de ces UMR, l'UMR 133, dirigé par Daniel Scherman que nous avons décidé de nous intéresser, une autre UMR, l'Unité Perricaudet, plus axée sur la vectorologie virale, étant mise en place à l'Institut Gustave Roussy à Villejuif. Une des originalités de l'UMR133 est qu'elle est, pour partie, située dans les locaux même de RPR sur le site de Vitry.

Si c'est la promesse d'une guérison qui suscite l'espoir des malades, c'est la promesse de profits potentiels qui motivent industriels et investisseurs. Analyser comment cette promesse a fonctionné et été gérée par l'industrie biotechnologique et pharmaceutique française dans le cas de la thérapie génique est donc un des objectifs de ce travail. Cette promesse n'est pas donnée d'emblée, elle s'est construite dans le champ scientifique, technologique, médiatique, réglementaire et économique. Nous nous efforcerons donc de repérer les différents éléments de la construction de cette promesse et de suivre les étapes de sa réalisation ou de l'échec à la réaliser, ainsi que de sa reconstruction éventuelle.

'Une économie des promesses', le terme a semble-t-il été utilisé pour la première fois par Pierre-Benoît Joly, à propos des nanotechnologies, dans un rapport pour la communauté des communes de l'agglomération grenobloise, la Métro (Callon *et al*, 2005). Dans une comparaison avec les biotechnologies, le concept renvoie alors à un discours s'articulant autour de deux idées complémentaires : « *la promesse d'un monde meilleur, lié à la révolution technologique et le risque pour l'Europe de ne pas se hisser au rang des économies fondées sur la connaissance* ».

Mais si le rapport à la Métro renvoie à un enjeu économique sous-jacent, l'analyse développée par les

auteurs du rapport articule surtout l'idée d'une rupture liée à une révolution technologique. Les auteurs

citent Philippe Busquin, ancien Commissaire Européen : « *L'Europe a raté la révolution des biotechnologies, ne ratons pas celle des nanotechnologies* ». L'économie des promesses se référerait

donc en premier lieu à de nouvelles possibilités de développement économique s'appuyant sur des

avancées scientifiques et technologiques, renvoyant à la notion d'économie de la connaissance 'la

plus compétitive du monde' mise en avant par le sommet de Lisbonne en 2000. Dans cette économie,

la connaissance devient un bien économique (Foray, 2000). Elle renvoie aussi, au-delà des enjeux

économiques, à un 'discours de la promesse', discours qui ne se contente pas d'annoncer une

3 'Product companies' et 'tool companies'

économie florissante et des profits à réaliser mais des bienfaits sans précédents pour l'humanité, une 'nouvelle renaissance'. Après les biotechnologies, les nanotechnologies vont amener une prospérité nouvelle, supprimer la faim dans le monde, améliorer les performances humaines. Le projet économique rejoint ainsi un rêve plus large, censé être plus acceptable par tous, au moins pour nos sociétés industrialisées, de bien être généralisé par le biais des nouvelles technologies : « *En même temps, cette économie des promesses génère un univers très précoce d'attentes autour de grandes fictions collectives* ».

Cette expression : 'économie de la promesse', a été reprise, toujours dans le cadre du débat sur les nanotechnologies, par plusieurs acteurs du milieu associatif. Dans un article publié dans le monde diplomatique, la journaliste Dorothée Benoit Browaeys, présidente de l'association VivAgora⁴, y fait référence en ces termes : « ***D'autant que le discours de maîtrise n'est pas toujours en adéquation avec les pratiques scientifiques⁵, et que l'économie de la promesse, selon le mot de P.B. Joly, bat son plein*** ». Dans ce contexte, il s'agit donc d'une économie basée sur une survente, une illusion, une fausse promesse, destinée à s'effondrer à plus ou moins court terme, comme l'illustre l'éclatement de la bulle Internet en 2000. Dans un projet de RTRA, l'économiste Philippe Laredo parle d'une orientation de la recherche par les « *promesses technologiques* », sous-tendues par les « *imaginaires techniques* », créant les conditions d'une « *économie des promesses* », avec ses cycles d'attentes exacerbées et de déceptions.⁶ C'est, mais en creux, la même référence à la fausse promesse qu'on trouve dans un commentaire de Michel Callon concernant la possibilité d'utiliser les cellules souches à des fins thérapeutiques, soutenue par l'Association Française contre les Myopathies (AFM).

« *Cette dynamique est génératrice d'espoir. On est loin de ce que certains appellent l'économie des promesses. Il ne s'agit pas de publicité mensongère, mais bien de la création d'un état d'esprit ouvert à l'espérance, si ce n'est pour soi-même, au moins pour les autres.* »⁷

4 Dorothée Benoit-Browaeys « Nanotechnologies, le vertige de l'infiniment petit ». Le monde diplomatique, mars 2006, pp22-23.

5 C'est moi qui souligne.

6Projet de RTRA. Institut francilien recherches innovations sociétés. Chefs de projet : Catherine Paradeise, Philippe Laredo. Version du 25 août 2006 : www.ur105.ird.fr/IMG/pdf/Projet_de_RTRA_IFRIS.pdf (le lien n'est plus fonctionnel).

7 Association française contre les myopathies : Groupes de réflexion « 20 ans d'action » Groupe Scientifiques et médecins 27 mars et 6 avril Synthèse réalisée par Michel Callon, Professeur à l'Ecole des mines de Paris Version : 2 septembre 2006

Callon oppose ainsi aux fausses promesses, aux promesses mensongères qui alimenteraient cette économie aux pieds d'argile, un autre type de promesses génératrices d'espoir et d'actions. Mais quelle serait cette 'économie des promesses' ou 'de la promesse' et en quoi représenterait-elle un phénomène nouveau au sein de l'économie capitaliste dans laquelle nous nous trouvons ? Après tout, dans nos sociétés, tout investissement repose sur une promesse, celle d'un profit futur, la promesse de la rentabilisation du capital investi. C'est même là le ressort principal de l'activité économique en régime capitaliste.

Deux thèmes étroitement liés semblent fonder l'idée de l'économie des promesses : celui d'une révolution technologique d'une part et un discours de la promesse d'autre part, une promesse qui cherche sa légitimité sociale au-delà de la simple promesse de rentabilité économique. La promesse de bienfaits sociaux est un aspect important de la construction d'un marché pour le produit ou le service supposé être au bout de l'aventure. La rencontre des deux suscite une économie anticipant sur des espoirs de profits mais non nécessairement profitable sur le court terme ou le moyen terme, particulièrement lorsque l'anticipation est très en amont de l'offre éventuel d'un service ou d'un produit. L'économie de la promesse serait donc une économie hautement spéculative qui se caractériserait par une « *déconnexion durable entre les performances financières de l'investissement et les résultats des entreprises* »⁸. En effet, des nouvelles technologies de l'information aux biotechnologies, puis aux nanotechnologies, l'horizon de réalisation de la promesse semble de plus en plus éloigné.

Le développement d'une économie basée sur une perspective à long terme peut sembler paradoxal dans une économie gouvernée de plus en plus par la recherche du profit à court terme. Cela n'aurait pas été possible sans la mise en place de nouveaux outils financiers tel que le capital-risque ou les possibilités d'accès à la capitalisation boursière pour des petites entreprises innovants.

Puisque 'l'économie de la promesse' serait spécifiquement celle du secteur des nouvelles technologies, NTIC et Internet, des biotechnologies et en perspective des nanotechnologies, il est intéressant de confronter ce concept à la réalité de ces secteurs économiques, en France et à l'étranger. Y existent-il des mécanismes spécifiques de valorisation du capital permettant de concilier la contradiction entre des attentes de profits à court terme et des perspectives de concrétisation à long terme et incertaines ? Dans ce type d'économie, où les entreprises se créent sur la base d'une idée accompagnée d'un ou de quelques brevets, le crédit bancaire n'est plus la source principale de financement, les banques rechignant à prêter pour des projets jugés très risqués à des entreprises au passé industriel limité ou nul, avec des rentabilités à moyen terme très incertaines. Dans le cas d'un financement bancaire, le développement de l'entreprise doit permettre rapidement de dégager des marges suffisantes pour faire face aux échéances de remboursement, ce qui pose des problèmes pour des start-up qui souvent ne dégagent aucun bénéfice pendant plusieurs années. Le développement du

⁸ Je dois cette formulation à Maurice Cassier

capital-risque a soutenu le développement de ce type d'entreprises, particulièrement aux USA. Le capital-risqueur va acquérir une part du capital de l'entreprise dès le départ ou très tôt dans le développement de l'entreprise, et intervient alors souvent directement dans le gouvernement de l'entreprise, une caractéristique propre à ce type de financements. En effet, il s'agit pour l'investisseur de garantir la valorisation de son capital, non tant par les résultats de l'entreprise (dividendes permettant un bon retour sur investissement) mais par un bénéfice réalisé lors de la revente dans un délai assez court des parts du capital investi. Plutôt que de viser une rentabilité réelle de l'investissement liée à l'accumulation du capital, l'investisseur va jouer sur la valorisation de l'entreprise, valorisation qui, dans ce type d'économie, peut être déconnectée des profits réalisés. Cette valorisation repose alors essentiellement sur la promesse et le crédit qui lui est accordé. L'entreprise s'introduit en bourse pour poursuivre son développement, ce qui permet au capital-risqueur de se retirer. Il est essentiel de faire monter le cours de l'action, et il devient nécessaire de réalimenter la promesse de manière permanente, car c'est elle qui servira à déterminer les cours plus que la réalité matérielle des produits ou services fournis par l'entreprise. Il faut donner des gages à l'investisseur et construire la crédibilité de la promesse. Dans le cas de la thérapie génique, les résultats de la recherche même préliminaire, la mise au point de nouveaux vecteurs, un succès chez l'animal, le démarrage d'essais cliniques, à défaut de leur succès, tous ces éléments vont être utilisés pour donner corps à la promesse et valoriser l'entreprise. Le développement de cette nouvelle économie, fortement liée à l'innovation, a été accompagné par la mise en place d'instruments financiers de type nouveau, d'abord avec le développement du capital-risque surtout aux USA, puis la création du Nasdaq aux USA et du Nouveau Marché en France, spécifiquement dédiés à permettre l'accès aux financements boursiers de petites entreprises innovantes faiblement capitalisées (Artus, 2002)

On peut se demander si de tels mécanismes ont plus joué dans le domaine des biotechnologies que dans le domaine des NTIC, où les produits et services étaient au rendez-vous et le marché en fort développement. Mais même dans ce dernier cas, au-delà de certains choix technologiques erronés, l'éclatement de la bulle semble avoir été surtout le résultat d'espoirs de profits surdimensionnés. Notons aussi que cet éclatement n'a pas affecté de la même façon les entreprises : les entreprises plus traditionnelles (France Telecom, Alcatel) fonctionnant sur des bases plus « réelles » ont mieux

survécu. On retrouvera peut-être cette dichotomie dans les exemples traités ici entre deux types d'acteurs économiques, un typique d'un grand groupe pharmaceutique et l'autre d'une start-up de biotechnologie.

Le secteur des biotechnologies apparaît comme un bon candidat pour représenter une économie de la promesse. Il associe phénomènes spéculatifs, un discours articulant promesses économiques⁹ et promesses sociales, et des revenus économiques générés souvent encore largement négatifs.

Parce que la perspective de thérapies géniques a suscité un formidable espoir de la part de malades et de médecins confrontés à des pathologies très graves, pour lesquelles il n'existe pas ou peu de solutions thérapeutiques, parce que son succès impliquait des développements scientifiques et technologiques importants, parce que l'élargissement possible de la promesse à des pathologies fréquentes comme le cancer ont fait espérer à des entreprises pharmaceutiques ou biotechnologiques des marchés importants, il n'est pas étonnant que la thérapie génique ait été au centre d'une économie de la promesse.

Ce travail est donc parti de la question « comment des entreprises comme Transgène, ont pu exister pendant plus de 20 ans, en n'ayant toujours pas de produits sur le marché ? » Mais Transgène est loin d'être un cas unique. De nombreuses entreprises ont été créées, qui ont vécu des dizaines d'années, sans avoir un seul produit sur le marché. La consommation de capital, leur « burn rate » est phénoménale. Comment ces entreprises ont-elles survécu, comment ont-elles créé de la valeur, éventuellement fictive, ou centrée essentiellement sur de la connaissance non concrétisée en produits, comment se sont-elles procurer un capital pris dans un projet d'accumulation illimitée (Boltanski & Chiapello, 1999, p 6). Notre hypothèse est que la promesse, et sa reconstruction permanente, va jouer un rôle fondamental, pour capter les financements et les autres ressources nécessaires. Il s'agit d'une promesse construite sur la base d'une utopie technique élaborée par des chercheurs académiques, utopie qui va fonder un imaginaire social, autour duquel vont s'agréger une variété d'acteurs : malades et leurs associations, investisseurs, industriels, pouvoirs publics...

Si l'économie de la promesse peut se caractériser par une déconnexion entre financements et processus d'élaboration d'un produit technique, caractéristique d'un capitalisme industriel, on assiste à la formation d'une connexion resserrée entre le monde académique et les marchés financiers. On a une recomposition de l'espace associant recherche, financiarisation de l'économie et pratiques techniques, recomposition qui va permettre des processus nouveaux de valorisation de la connaissance, ou de captation de la connaissance vers la valeur, non pas tant par la production d'un objet technique

⁹ Il n'y a qu'à voir les projections régulièrement publiées que ce soit par des journaux spécialisés comme les échos ou la tribune, ou les évaluations réalisées par certains cabinets de conseil en investissement comme la firme Ernst & Young.

commercialisable (ici un produit de thérapie génique) que sur une base d'une exacerbation des anticipations, d'une captation de capital par la promesse. Cette utilisation de la promesse est rendue possible par les transformations des marchés financiers mis en place au cours des années 90 pour tenter de mettre en place « l'économie de la connaissance », une économie basée sur une perpétuelle innovation. On peut citer par exemple, la création du Nasdaq aux USA, et du Nouveau Marché en France. Dans ces modes de financements, la crédibilité attribuée à la promesse est directement traduite en cours boursiers.

Un autre élément important pour utiliser la promesse comme moteur de valorisation d'une connaissance qui peut être très éloignée d'une réalisation technique va être les évolutions de la propriété intellectuelle avec la possibilité de breveter de plus en plus en amont de l'objet industriel, particulièrement dans le domaine du vivant.

Faire l'histoire de la thérapie génique, c'est comprendre comment les divers acteurs humains se mobilisent pour faire vivre un espoir et donner corps à cette promesse, comment ils interagissent. Quels acteurs non humains essaient-ils de recruter dans leurs efforts, quelles résistances sont rencontrées ? Ces acteurs cherchent à réaliser des objectifs sociaux à travers le développement des connaissances et des technologies : guérir des malades, créer une industrie, faire des profits, créer des emplois, objectifs qui peuvent souvent relever de logiques contradictoires. Ces objectifs peuvent devenir des moteurs du développement mais peuvent aussi être des freins. En retour, les difficultés non anticipées des développements scientifiques et techniques peuvent amener à modifier les objectifs sociaux que la science a elle-même contribué à créer.

CONCLUSION GENERALE

Une industrie de la thérapie génique ?

Au cours de ce travail, nous avons tâché de caractériser le rôle de la promesse dans la construction d'une économie liée à la thérapie génique.

Nous sommes partie de l'idée que 'l'économie de la promesse' se caractérise par un discours organisant une fiction technoscientifique, à travers lequel se construit un imaginaire de bienfaits sans précédent pour l'humanité et une anticipation d'une maîtrise toute puissante de la condition humaine.

Ce discours vient s'articuler sur la possibilité de construire un marché basé sur des espoirs, des attentes exacerbées, permettant la convergence entre l'imaginaire technique et les mécanismes financiers qui vont alimenter cet imaginaire. C'est à travers ce nœud que va pouvoir se construire une économie, au sens d'une activité productive drainant un investissement privé important. Mais, dans le cas de la thérapie génique, nous avons vu que dans la réalité, il s'est agi essentiellement d'une activité de recherche, déconnectée de manière durable d'une production ou de services commercialisables, activité de recherche qui s'apparentait souvent plus à une activité académique qu'à une activité industrielle.

En France, la tentative dans les années 90 de construire une industrie de la thérapie génique s'inscrit dans celle d'une construction d'un nouvel espace économique biotechnologique (Gottweis, 1998 ; Kenney, 1998), dont elle ne représente cependant qu'une toute petite part. Sur 250 entreprises de biotechnologies répertoriées en France au début des années 2000, seules deux sont impliquées dans la thérapie génique, Transgène et Genopoietic.

Kenney insiste sur la notion que la biotechnologie ne peut être réellement qualifiée d'industrie qu'aux USA, et qu'en Europe, il s'agit surtout d'une 'technologie habilitante' (enabling technology) pour les multinationales de la pharmacie et de l'agroalimentaire. Pour lui, en régime capitaliste, l'espace économique en création va se peupler de firmes, qui, pour attirer l'investissement privé dont elles ont besoin, doivent pouvoir vendre des « commodities », des marchandises échangeables sur le marché. Cela ne signifie pas que ces 'marchandises' soient nécessairement des produits matériels, des médicaments par exemple : les entreprises peuvent aussi échanger des services, par exemple l'accès à des banques de données, des outils de recherche, des technologies ou de la propriété intellectuelle.

On peut dire que l'industrie de la thérapie génique en France a échoué à créer un 'espace économique indépendant'¹⁰ (Kenney, 1998, p141) et que son existence économique est profondément imbriquée avec celle des grandes multinationales de la pharmacie. Mais pour autant, cela ne veut pas dire qu'une véritable économie ne se soit bâtie autour de la promesse, avec des flux financiers, de la mobilisation de capital, des ressources humaines importantes. Si les produits ne sont pour l'instant pas au rendez-vous, d'autres formes de richesses ont été créées, sous forme de savoirs, de technologies, d'expertises, transformés en valeur à travers la propriété intellectuelle et les accords entre des entreprises se situant dans différents segments créés par la 'désintégration verticale' de l'industrie pharmaceutique (Cockburn, 2003). Cette désintégration crée des externalisations qui permettent à cette activité économique de se développer et de survivre, générant les externalités qui pourraient être une caractéristique de l'économie de la connaissance (Foray, 2000, p. 15).

10 'a discrete economic space'

Un des paradoxes est que, là où l'appel à la science et à des démarches très innovantes était censé rationaliser le développement du médicament et en réduire la durée et les coûts, avec la thérapie génique, on se retrouve dans un univers de paris technologiques, d'explorations, d'incertitudes. La promesse va dans une large mesure servir à gérer cette incertitude, à la réconcilier avec un capital de plus en plus court-termiste.

Un autre aspect de la promesse, c'est de lier promesse de profits et promesse de bienfaits médicaux, un aspect qui a été également relevé dans le cas des nanotechnologies. Il ne s'agit pas uniquement d'une justification qui servirait à masquer les intérêts économiques. D'une manière un peu analogue, Boltanski et Chiapello (1999) indiquent '*qu'il faut prendre au sérieux les effets de la justification du capitalisme en référence à un bien commun*' (p. 67) et que '*le capitalisme ne peut faire l'économie d'une orientation vers le bien commun où puiser des motifs d'engagement*' (p 69). Ce qui fait la force de la promesse dans le domaine de la thérapie génique pour construire une économie, c'est sa capacité à unir ces deux registres de justification, l'accumulation de capital (même s'il s'agit largement pour l'instant de capital intangible) et le bien commun.

Une promesse en mal de concrétisation : le recrutement de l'industrie

En principe, les entreprises de thérapie génique ont pour objectif final de vendre un produit thérapeutique, une forme de médicament. Or ce qui caractérise ce secteur de l'industrie biotechnologique, c'est 20 ans d'investissement privé pour une quasi-absence de produits commercialisables. Le seul produit actuellement sur le marché est la Gendicine, en Chine, et les doutes sur son efficacité réelle sont sérieux.¹¹ Aucune demande d'AMM n'a été faite dans d'autres pays. Des demandes d'AMM pour un produit similaire développé par Introgen, l'Advexin, viennent d'être déposées auprès de la FDA et de l'EMA pour le traitement des cancers de la tête et du cou, et l'entreprise vient d'annoncer que l'EMA avait accepté d'examiner la demande.

A part ça, une dizaine d'enfants semblent avoir été guéris d'un déficit immunitaire sévère en France et en Angleterre, grâce à un traitement qui relève plus de la procédure thérapeutique, que d'un produit industriel commercialisable. De plus la mise au point de ce traitement a relevé uniquement de la recherche académique et clinique, les essais ont été sponsorisés par l'assistance publique, le rôle de l'industrie (Genopöietic) s'étant limité à fournir les lots de produits de grade clinique utilisés dans les essais.

Il s'agit donc bien d'une économie où le profit éventuel réalisé par les investisseurs est très largement déconnecté des revenus générés par la commercialisation d'un produit ou d'un service. L'activité économique relève essentiellement d'une activité de recherche non immédiatement productive. Certes, celle-ci peut s'accompagner d'une activité de services, permettant de générer quelques revenus mais ceux-ci sont tout à fait minoritaires. L'essentiel des capitaux consommés, dès que l'entreprise dépasse une certaine taille, vient de l'actionnariat public (introduction en bourse) et des grands groupes pharmaceutiques.

Comment cette promesse s'est construite de façon suffisamment solide pour inciter investisseurs et industriels à s'engager dans une tentative de développement de ces thérapeutiques, comment elle a été entretenue tout au long d'années d'efforts, c'est ce que nous avons tenté d'analyser au cours de ce

¹¹ Evidemment, comme le montrent des forums sur le Net, ce traitement suscite beaucoup d'espoirs chez les malades, qui se posent la question de se rendre en Chine pour se faire traiter.

travail.

Nous avons vu que la promesse vient au départ de scientifiques académiques, qui l'élaborent sur la base de ce qui n'est à l'époque largement qu'un concept. C'est la simplicité du concept qui en fait le succès : gène malade, pouvoir du gène, thérapie par le gène. La promesse s'adresse en tout premier lieu aux malades souffrant de maladies génétiques, maladies souvent très graves pour lesquels il n'existe aucun traitement. Le succès de la promesse est à la mesure de l'espoir qu'elle suscite et s'inscrit dans la logique du « pouvoir du gène », issue des progrès de la biologie moléculaire. Le gène est responsable de pathologies, le gène peut être thérapeutique. Par la suite, les chercheurs vont s'ingénier à imaginer de nouvelles stratégies pour transformer un gène en thérapie : gène pouvant guérir des cellules malades, mais aussi gène pouvant conduire à la destruction de cellules cancéreuses, de cellules infectées par le VIH. En fait, dans toutes ces stratégies, le gène devient un moyen privilégié d'obtenir la production d'une protéine thérapeutique : facteur apoptotique comme p53, interleukines stimulant le système immunitaire, protéines vaccinales, facteurs de croissance stimulant l'angiogenèse ou au contraire l'inhibant. Par rapport à l'administration d'une protéine éventuellement recombinante, les arguments en faveur de la thérapie génique reposent, eux, avant tout sur le fait que cette stratégie thérapeutique permettrait d'assurer davantage une production locale, après ciblage par la méthode de vectorisation, stable et continue qu'une injection de protéine recombinante.

Quelle que soit la posture individuelle des chercheurs impliqués dans cette intense élaboration technologique, on se situe là du côté de la prouesse technique, prise dans une vision d'une science toute puissante, devant accoucher, face à la mort et à la maladie, d'une révolution thérapeutique sans précédent. 'On ne soignera plus les symptômes de la maladie, on soignera les causes'. La notion du gène comme programme, alliée à l'avènement des méthodes de recombinaison génétique, donnant un débouché opératoire au développement de la biologie moléculaire à travers une compréhension mécanistique du fonctionnement du vivant, va contribuer à donner une force paradigmatique au concept de thérapie génique. Puisqu'avec le génie génétique, on peut manipuler le gène à volonté, en contrôler l'expression, le modifier, l'associer à d'autres éléments, alors tout devient possible.

Mais très rapidement, de nombreux chercheurs se convainquent qu'amener sur le marché un produit de thérapie génique nécessite des financements que ne sauraient drainer la seule recherche académique et clinique, ainsi qu'une logique industrielle. L'entreprise et la rencontre avec le marché apparaissent comme un passage obligé pour la concrétisation d'un objet 'thérapie génique'. C'est l'époque où les premières entreprises de biotechnologies créées aux USA à partir des laboratoires académiques comme Genentech connaissent leurs premiers succès. Le contexte est favorable : l'extension du champ de la propriété intellectuelle aux organismes vivants (Kevles, 1998), aux outils de recherche (brevet Cohen-Boyer), les incitations à valoriser la recherche universitaire, y compris à travers la prise de brevets par les universités (Bayh-Dole Act), tout encourage des scientifiques qui veulent concrétiser

leur recherche par des produits à créer leur entreprise. Entre la fin des années 80 et le début des années 90, pratiquement tous les acteurs académiques importants du domaine aux USA vont créer leur start-up de thérapie génique, avec l'aide du capital-risque.

En France, la situation est différente : seule Genopoietic a été créée par des chercheurs en thérapie génique. Gencell n'est pas une start-up, mais une division spécialisée d'un grand groupe pharmaceutique. Cependant, des scientifiques académiques (Jean-Bernard Le Pecq, Claude Hélène) président à sa création. De plus, il semble qu'elle ait largement fonctionné comme une start-up de biotechnologie : on y retrouve l'imagination en ébullition, les recherches tout azimut, l'activité très amont et très exploratoire, le projet plus industriel, avec sa logique de 'pipe' et ses étapes obligées ne se construisant que petit à petit et plus tardivement avec l'arrivée de François Meyer, qui lui vient de chez Novartis. Paradoxalement, si la création d'une entreprise est vue comme un moyen d'acquérir les métiers de la filière médicament (exigences réglementaires, bonnes pratiques de fabrication, préparations des essais cliniques, gestion de la propriété industrielle), les témoignages recueillis indiquent que cette expertise n'est pas si facilement acquise par les start-up créés par des chercheurs académiques. Quant à Transgène, si elle a été initialement créée par des chercheurs, elle a déjà dix ans d'existence lorsqu'elle se lance dans la thérapie génique sous l'influence de la famille Mérieux.

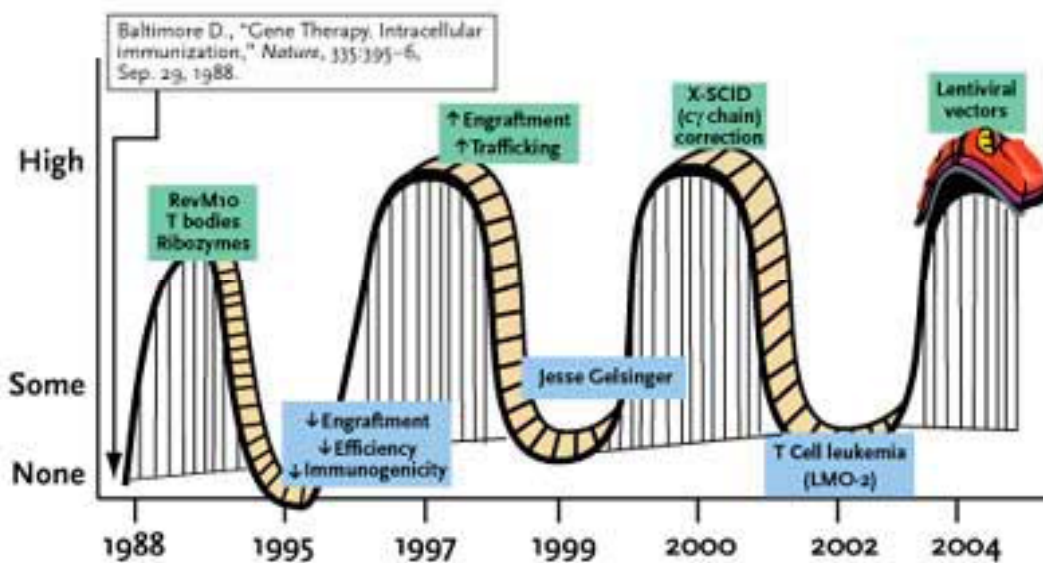
Miozzo et Walsh (2006) mettent l'accent sur les différences en termes d'institutions financières en France (mais aussi en Allemagne) par rapport à la Grande-Bretagne et aux USA. Traditionnellement, les deux premiers pays utilisaient le financement bancaire, particulièrement des prêts bancaires à long terme, plutôt que le financement sur le marché boursier, ou le capital-risque. De plus, en France, l'état jouait un rôle d'intermédiaire dans le financement bancaire. Nous avons vu les évolutions récentes en France, qui ont permis à une entreprise comme Transgène d'accéder à la capitalisation boursière. Ces deux auteurs soulignent que le crédit bancaire encourage le long terme, alors que le financement par la bourse ou le capital-risque appelle des retours sur investissement sur le court terme (p. 154). Malgré l'évolution en France et la création du Nouveau Marché, une autre différence entre la France et les USA va être la structure du financement de ces entreprises, avec une bien moins grande importance du capital-risque, remplacé par le soutien de grands groupes pharmaceutiques et la capitalisation

boursière. Mais qu'il s'agisse de capital-risque ou de capitalisation boursière, l'investissement est hautement spéculatif : dans le cas du capital-risqueur, son objectif est d'augmenter rapidement la valeur de l'entreprise pour pouvoir la revendre à une entreprise plus grande, par exemple une grande pharma, ou l'introduire en bourse. L'introduction en bourse va elle aussi jouer de manière spéculative: pour l'actionnaire le bénéfice est réalisé sur la valorisation du montant de l'action.

Comme nous l'avons vu, là aussi, le contexte était favorable avec l'existence du Nasdaq aux USA et plus tard la création du Nouveau Marché en France, qui vont permettre la capitalisation boursière d'entreprises au capital limité

Le discours de la promesse

Ces modes de financement vont donc jouer un rôle très important pour la gestion de la promesse. En l'absence de succès clairs et rapides, la promesse doit être constamment reconstruite à travers des cycles alternant 'déceptions et espoirs' (voir figure).



UPS AND DOWNS: The vicissitudes of fervor for gene therapy since its conception in 1988.

Le cycle de la promesse

D'après la revue 'The Scientist'

« Gene Therapy's Fall and Rise (Again) » (*The Scientist* 2006, **18**: 22). « The scientist » est une revue d'actualité scientifique et de vulgarisation destinée à un public spécialisé.

Se construit alors un discours destiné aux investisseurs qui s'articule autour d'éléments sociaux,

scientifiques et médicaux pour tenter d'objectiver la promesse.

1- L'élargissement du marché potentiel.

La promesse initiale faite aux malades concernait essentiellement des maladies génétiques rares, souvent incurables. Les malades se sentaient abandonnés par la recherche médicale et par les grandes entreprises pharmaceutiques car ne représentant un marché rentable. On a alors parlé de maladies orphelines. Ces malades se sont regroupés en association, la plus emblématique pour la France étant l'AFM. Certaines de ces associations ont décidé d'utiliser les fonds récoltés au cours de grandes campagnes de dons pour financer et orienter l'effort de recherche. L'AFM s'est montré extrêmement sensible au concept de thérapie génique, jusqu'à décider en 1998 de monter son propre laboratoire de recherche dans ce domaine, après avoir financé la recherche en génomique et en génétique humaine. Après avoir cartographié et identifié les gènes des maladies génétiques et des myopathies, il fallait mettre au point le gène-médicament. Lors de notre travail, nous avons rencontré de nombreux exemples de l'influence de l'AFM pour développer la thérapie génique en France. L'association influence les pouvoirs publics qui, tout à la fois, sont irrités de voir l'association en mesure d'influencer la politique de recherche française en biologie par la masse financière qu'elle était capable d'injecter dans le système, mais en même temps, sont intéressés par ces financements qui arrivent dans les laboratoires. Elle influence la famille Mérieux, à travers les liens personnels entre Bernard Barataud et Alain Mérieux, conduisant à la décision de soutenir Transgène, son choix de l'orientation vers la thérapie génique, et l'essai sur la Myopathie de Duchenne. Elle influence les nombreux scientifiques qui gravitent autour de l'association.

Mais les financements par les associations de malade, les aides publics, les incitations liées aux statuts de médicaments orphelins ne suffisent pas. Pour créer une industrie de la thérapie génique, il faut d'autres perspectives de marché, et les investissements n'auraient pas été au rendez-vous s'il n'y avait pas eu la possibilité de concevoir de nombreuses manières dont un gène peut avoir un effet thérapeutique, permettant d'élargir les applications envisagées. Ainsi, très rapidement des méthodes sont conçues pour appliquer la thérapie génique aux cancers, et c'est, pour l'essentiel, ce type d'applications que les entreprises vont chercher à développer.

Cet élargissement au cancer a été un élément essentiel de la construction de la promesse : c'est une priorité des pouvoirs publics et des grandes entreprises pharmaceutiques dans tous les pays développés et il est beaucoup plus facile d'organiser des essais cliniques pour des cancers, particulièrement des cancers pour lesquels il n'existe pas de traitement efficace, comme le cancer de la tête et du cou à un stade avancé, que pour des maladies rares, voir extrêmement rares. Pour autant, cet élargissement ne va pas se traduire par un abandon total des maladies génétiques : l'effort dans ce domaine va se poursuivre grâce au soutien des financements publics et des associations de malades, les entreprises intervenant de manière plus mineure, souvent dans le cadre d'une activité de service, pour fabriquer des lots cliniques de produits de thérapie génique.

Ainsi le concept de thérapie génique va permettre de faire cohabiter deux logiques différentes : celles des malades atteints de maladies orphelines, organisés en associations qui vont prendre en charge le développement des thérapies et une logique économique, axée sur le marché, où le développement est

pris en charge par l'industrie. A l'heure actuelle, le seul succès avéré de la thérapie génique est celui obtenu par Alain Fisher dans le cas du SCID-X, essai financé par l'INSERM, l'AFM, l'Agence Française du Sang et le Programme Hospitalier de Recherche Clinique du Ministère de la Santé alors que le premier produit commercial, la Gendicine, développé par une entreprise chinoise, SiBiono, concerne le cancer de la tête et du cou, et est en cours d'extension en Chine à de nombreux autres types de cancer.

2- La propriété intellectuelle

Nous avons rencontré au cours de ce travail, de nombreux exemples de l'importance de la propriété intellectuelle. Si celle-ci joue son rôle habituel de garantir un futur retour sur investissement en préservant le monopole sur l'exploitation commerciale du produit, si elle permet de s'assurer des revenus à des phases intermédiaires du développement, à travers des accords de licences, elle est ici également et largement un élément fondamental du discours de la promesse. Les communiqués de presse mettant en avant des éléments de propriété intellectuelle s'adressent aux investisseurs : nous nous rapprochons du produit, nous possédons une expertise unique, nous sommes bien placés par rapport à la concurrence. Les accords passés avec d'autres entreprises, particulièrement des entreprises pharmaceutiques dans le cas de start-up, grâce à l'attribution de licences, permet de crédibiliser la start-up : voyez, ces grandes pharma ont confiance en nous, nous possédons quelque chose dont elles ont besoin. Ainsi la propriété intellectuelle va jouer un rôle essentiel dans la valorisation boursière de l'entreprise, bien en amont de la mise d'un produit sur le marché, permettant ainsi un mode spéculatif de rentabilisation du capital investi, à travers la revente, mode caractéristique du capital-risque. La collaboratrice d'un cabinet de propriété intellectuelle, responsable des biotechnologies, définit ainsi la fonction de la PI : « *Mettre en valeur et donner de la valeur: c'est tout l'objet de la propriété industrielle.* » Le brevet est donc un instrument de construction du discours de la promesse, un médiateur qui traduit une solution technique en élaboration, non consolidée, dans un secteur économique qui repose largement sur cette promesse.

3-Les essais cliniques : « Des souris et des hommes ». Construction et déconstruction de la promesse.

Les essais cliniques sont essentiels pour tenter de démontrer la possibilité commerciale du produit de thérapie génique. Le premier essai autorisé mener par French Anderson en 1990, présenté par son auteur et par la presse comme un large succès, joua un rôle important pour crédibiliser l'approche thérapie génique auprès des investisseurs, des agences de financements publics, du congrès américains, des sénateurs français, et des patients. Ce précédent encourage à s'engager dans des essais cliniques le plus rapidement possible, de manière que certains jugeront prématurés. L'ambiguïté des résultats obtenus, parfois liés à la conception même de l'essai (souvent scientifiquement mal conçu, jugera le rapport du NIH de 1995) permet d'entretenir la promesse, même lorsque l'efficacité n'est pas prouvée. Cependant, en même temps que l'essai participe de la construction de la promesse, l'absence répétée de résultats convaincants et indubitables devient un agent de déconstruction de la promesse. Il est cependant difficile de revenir en arrière, de développer davantage de recherches précliniques en différant le passage en clinique. Toute l'histoire de la thérapie génique est marquée par cette tension entre la nécessité de montrer que la thérapie génique, ça peut marcher chez l'homme, pour maintenir un niveau d'investissement suffisant, et la leçon le plus souvent infligée par les résultats des essais : « La souris, ça n'est pas l'homme ». Face à ces résultats peu probants, le scepticisme finit par s'installer. Déjà, avant le décès de Jesse Gelsinger, les grandes entreprises pharmaceutiques avaient amorcé leur retrait. En même temps, l'investissement avait souvent été trop important pour simplement le passer à pertes et profits : il faut donc aller de l'avant, tenter de sauver ce qui peut

l'être, trouver des bénéfices marginaux, jouer avec les indications possibles, passer à une phase supérieure, malgré des résultats peu encourageants d'une phase antérieure, utiliser les traitements statistiques dans des méta-analyses, entretenir l'ambiguïté, entretenir l'espoir.

La thérapie génique comme médecine du 21^{ème} siècle : « Vive l'innovation »

C'est vers 1992-94 que les grandes entreprises pharmaceutiques décident elles-aussi de s'impliquer dans la thérapie génique. Dans le cas que nous avons étudié ici, celui de Rhône-Poulenc, un facteur essentiel semble avoir joué : le sentiment que l'industrie pharmaceutique était en crise, qu'elle avait du mal à amener sur le marché des médicaments réellement novateurs, que les coûts de développement étaient de plus en plus lourds et que le maintien de ses taux de rentabilité était en danger. Pour répondre à cette situation, la clé est dans un seul mot : « innovation ». La notion d'innovation comme moteur de l'économie de la connaissance est au cœur du discours des politiques, des industriels et des scientifiques. C'est grâce à l'innovation que le marché rejoindra les besoins humains.

Pour les politiques, c'est grâce à l'innovation que la connaissance peut se traduire en bienfaits pour l'humanité, présider au développement économique et à la croissance, dans un contexte de compétition mondiale.

Ainsi, sur le site de l'Institut Thomas More¹², commentant les réformes en cours de Nicolas Sarkozy en matière de recherche et d'innovations, on trouve écrit :

« Il y a sans doute aujourd'hui consensus pour considérer la recherche et l'innovation comme des dossiers prioritaires : c'est le secret non seulement de la croissance et des emplois de demain, mais aussi de la place dans l'économie de la connaissance de demain. Affirmant que « la recherche française était en situation de décrochage », le candidat Sarkozy a multiplié les propositions pour redynamiser l'innovation française. »

On retrouve bien ici, dans ce discours devenu une forme de lieu commun, ces différents éléments : la croissance, l'emploi, et la compétitivité, souvent articulé au thème du retard (le décrochage). L'innovation et l'économie de la connaissance appellent donc de nouveaux investissements publics et privés dans la recherche, une opportunité pour un certain nombre scientifiques qui vont se positionner dans ce discours : la science est légitimée par son apport à de nouvelles thérapies révolutionnaires et une contribution plus active pour les emmener vers le marché. Pour ces scientifiques, il ne peut s'agir simplement d'argent et de profits : la science va accoucher d'une nouvelle médecine, précise, personnalisée, qui élimine les causes des maladies plutôt qu'elle n'en

¹² L'institut se présente comme un 'think tank' européen, dont le conseil d'administration, sur 18 membres, comporte 11 dirigeants ou anciens dirigeants de sociétés (surtout du secteur bancaire), dont 1 ancien responsable du MEDEF et 1 ancien ministre français.

soigne les symptômes, qui va réellement faire reculer les maladies de notre siècle (cancers, maladies du vieillissement, maladies cardiovasculaires...). Ces scientifiques revendiquent une nouvelle place dans le processus d'élaboration et de production des nouveaux médicaments, persuadés que la science peut apporter une efficacité nouvelle à l'industrie pharmaceutique. Leur conviction s'appuie sur ce qui semble l'incroyable efficacité de la biologie moléculaire et des techniques de recombinaison génétique pour manipuler les molécules du vivant.

Au début des années 90, les grandes entreprises pharmaceutiques s'inquiètent de la diminution de l'arrivée sur le marché de médicaments réellement innovants, de la montée des coûts de développement, des contraintes sur le prix, de la fin prochaine d'un certain nombre de brevets sur des 'blockbusters', et de la montée en puissance et du risque de compétition de l'industrie des biotechnologies et des thérapies protéiques (protéines recombinantes et anticorps monoclonaux). L'innovation et l'implantation dans le segment des biotechnologies leur apparaissent comme la réponse, les médicaments innovants peuvent justifier de prix plus élevés auprès des assurances maladies privées ou publiques, surtout s'ils s'adressent à des pathologies pas ou mal pris en charge par les traitements actuels. Pour innover, il faut s'emparer des biotechnologies et de la génomique pour développer de nouvelles classes de produits, ADN et protéines. Cela marque la reconversion vers un nouveau paradigme de production du médicament (Miozzo & Walsh 2006).

Pour mettre en œuvre ce paradigme, il est nécessaire de s'appuyer sur la recherche académique, de s'approprier les connaissances plus en amont, de donner davantage de place aux scientifiques universitaires. En France, du fait du concubinage permanent entre responsables des grandes entreprises (nationalisées ou non) et les responsables politiques, les hauts fonctionnaires et les conseillers des ministères ('grands médecins', 'grands scientifiques') ce discours structure programmes politiques de recherche et stratégie industrielle, telle qu'elle s'exprime à travers l'exemple du programme BioAvenir.

BIBLIOGRAPHIE

Artus P, 2002 « La nouvelle économie ». coll Repères, La Découverte, Paris

Artus P & Virard MP, 2007 « Le capitalisme est en train de s'autodétruire ». coll Repères, La Découverte, Paris.

Boltanski L & Chiapello E, 1999 « Le nouvel esprit du capitalisme » Gallimard, Paris.

Callon M, 1986 « Eléments pour une sociologie de la traduction » L'année sociologique, **36** : 169-208

Callon M, Dianoux L, Fourniau JM, Gilbert C, Hermitte MA, Joly PB, Joseph C, Kaufmann A, Larrère, R, Neubauer C. & Schaer R, 2005 « Démocratie locale et maîtrise sociale des nanotechnologies : les publics grenoblois peuvent-ils participer aux choix scientifiques et techniques ? Rapport de la mission pour La Métro » (Rapport final, octobre 2005)

http://sciencescitoyennes.org/IMG/pdf/NanoGrenoble_rapport_final_05_09_22.pdf

Cockburn I, 2004 « O Brave New Industry That Has Such Patents In It! Reflections on the Economics of Genome Patents. » In F. S. Keiff (ed.) *Perspectives on Properties of the Human Genome Project*, Academic Press, Boston

Foray D, 2000 « L'Economie de la connaissance » La Découverte, Paris

Fox-Keller E, 2003 « Le siècle du gène » Gallimard, Paris

Gottweis, 1998 « The political economy of British technology » *Private science, Biotechnology and the rise of the molecular sciences*, Arnold Thackray Ed, University of Pennsylvania Press, Philadelphia.

Jordan B, 2000 « Les imposteurs de la génétique » Le Seuil, Paris.

Kenney M, 1998.« Biotechnology and the creation of a new economic space. » p 134 *Private science, Biotechnology and the rise of the molecular sciences*, Arnold Thackray Ed, University of Pennsylvania Press, Philadelphia.

Kevles D, 1998.« Diamond v. Chakrabarty and Beyond : The political economy of patenting life ». In *Private science : Biotechnology and the rise of the molecular sciences*, Arnold Thackray Ed, University of Pennsylvania Press, Philadelphia.

Latour B, 2001 « Pasteur, guerre et paix des microbes (1984, initialement Microbes : guerre et paix) » La découverte, Paris.

Miozzo M & Walsh V, 2006 « International competitiveness and technological change » Oxford University Press, New York.