

L'industrie pharmaceutique et des médicaments : des chercheurs-stratèges

Le secteur des médicaments est particulièrement représentatif de l'activité innovatrice contemporaine : les chercheurs ne s'y tiennent pas à leur domaine officiel d'expertise. Ils déploient leur imagination dans des directions financière, stratégique, institutionnelle, légale, susceptibles de faire réussir (ou échouer) les projets qu'ils estiment viables ou non. Ces déploiements donnent lieu, dans ce secteur, à des controverses d'autant plus importantes que, derrière les innovations pharmaceutiques, c'est l'idée même de l'humain qui est à chaque fois renégociée.

**par Laurent Bibard
Professeur à l'ESSEC**

Cet article présente quelques traits de l'innovation technique et scientifique dans le milieu pharmaceutique. On y parle donc, bien que non exclusivement, de biotechnologies. Dire qu'il s'agit de biotechnologies

en dit long sur l'activité dont il s'agit : mêlant biologie et technique de pointe, le secteur des biotechnologies fait partie, au même titre que le secteur des nouveaux matériaux ou de l'électronique, des secteurs scientifiques, techniques et économiques les plus avancés de notre monde.

Sans prétendre que les traits que nous allons relever sur les innovations dans ce domaine lui sont exclusifs, nous signalons quelques aspects du changement qui y sont particulièrement saillants :

- premièrement, la proximité des sciences et des techniques, voire l'interpénétration constante de l'une par l'autre ;
- deuxièmement, l'impossibilité de concevoir la modification ou la création d'un nouveau produit sans concevoir celle du procédé qui permet de le mettre au point ;
- troisièmement, la création concomitante à celle du produit de son espace de circulation, interne à l'organisation qui l'élabore, d'une part, et externe, d'autre part, c'est-à-dire son marché ;
- quatrièmement, la définition même de cet espace de circulation, qu'il tienne de l'organisation des opérations de sa production et de son utilisation ou de la mise au point légale des conditions de sa distribution. Cette définition des espaces de circulation des produits pharmaceutiques est évidemment particulièrement sensible, car leur lieu d'application est le corps humain. Aussi, définir scientifiquement et techniquement de nouveaux produits revient-il à définir un rapport particulier entre l'homme entendu comme

vivant éventuellement malade, et les objets qui l'habitent en le transformant. L'élaboration d'un produit pharmaceutique véhicule donc toujours avec elle celle d'une idée de l'humain qui lui est corrélative. Une telle élaboration se fait explicitement lorsqu'il s'agit de produits comme la pilule abortive, ou de l'application d'un médicament déjà connu à des pathologies restées jusque-là sans rapport apparent avec lui ; c'est le cas de l'aspirine, par exemple (1).

Un cinquième aspect concerne la définition d'un produit pharmaceutique : elle implique, de plus en plus souvent, de manière concomitante, l'élaboration des règles qui en légiféreront l'application. Ainsi, malgré le très haut niveau de normalisation déjà existant (rappelons l'importance des autorisations publiques de mise sur le marché), les chercheurs et les industriels sont souvent amenés à aménager leurs projets d'innovation en fonction d'exigences juridiques diversement représentées et souvent résistantes.

Pour illustrer l'ensemble de ces caractéristiques, nous allons présenter deux cas d'innovation concernant le domaine des anticorps naturels couplés à des cellules dites immortelles, que l'on peut indéfiniment reproduire de manière homogène, obtenant ainsi des lignées de produits utilisables à des fins théra-

(1) Une découverte relativement récente montre en effet son utilité dans certaines pathologies cardiaques.

peutiques ou diagnostiques clairement identifiables (2).

Un échec d'innovation organisé « par projet »

Le premier cas prend naissance en 1975, lorsqu'un médecin-chercheur, convaincu de la possibilité d'utiliser de la graine de ricin pour soigner le cancer propose ses services à une entreprise pharmaceutique du sud de la France, absorbée depuis par un grand groupe du même secteur (3). Le principe du médicament est de parvenir à détruire sélectivement des cellules cancéreuses normalement difficiles à distinguer des cellules saines. Un tel succès scientifico-technique représenterait évidemment un succès commercial et financier considérable.

Il s'agit de coupler un poison (ici, un extrait de la graine de ricin) à un anticorps qui guide la protéine toxique vers les cellules cancéreuses du patient et strictement celles-ci. Le médicament prend donc au début de la recherche l'aspect d'une branche de cerise comportant deux fruits, la toxine et l'anticorps, couplés par un pont chimique spécialement mis au point à cet effet. Chef de projet, le Docteur Jeannot représente ce « pont », puisqu'il est chargé de gérer deux équipes de chercheurs respectivement consacrées à la mise au point de la toxine, d'une part, et à l'identification de l'anticorps capable de guider celle-ci vers les cellules cancéreuses, d'autre part. Dès le début de la recherche, la structure du médicament et la structure organisationnelle du personnel chargé de l'élaborer sont analogues l'une à l'autre. Cette situation ne cessera de se confirmer avec le temps.

Une première formule du produit mise au point, le médicament est testé avec succès en 1978 *in vivo* dans des péritoines de souris. Ce succès donne lieu à une publication triomphante dans l'une des revues scientifiques les plus importantes du monde, la revue *Nature*. L'équipe est au mieux de sa

forme, à la fois psychologiquement et formellement parlant.

Mais cet état de grâce ne dure que peu de temps, celui de se rendre compte que le test *in vivo* dans le péritoine d'une souris n'est pas significatif pour le produit. En effet, le péritoine (qui est une partie de l'abdomen de l'animal) joue quasiment le rôle d'une éprouvette indépendante de la souris testée. Des expériences sont alors menées à partir d'anticorps plus affins (c'est-à-dire plus précis dans l'identification de leur cible que le premier anticorps choisi), et l'équipe change par ailleurs de principe toxique, en élaborant de nouvelles molécules à partir de graines plus agressives que celle du ricin. Mais aucune expérience, cette fois « vraiment » *in vivo*, ne montre le même degré d'efficacité que la première.

Les équipes dirigées par le Docteur Jeannot travaillent alors à identifier les coupables du mauvais fonctionnement du produit, et découvrent bientôt deux sources de difficultés. Tout d'abord, des examens pharmacocinétiques (4) approfondis révèlent que la partie toxique du produit censée attaquer les cellules cancéreuses, est détournée et dégradée par des cellules du foie (5). D'autre part, la toxicité du produit est sérieusement diminuée du fait de la difficulté de pénétration des cellules-cible une fois qu'elles sont identifiées et localisées.

Ces deux constats conduisent Jeannot à encourager le travail de ses équipes vers le montage d'un produit devenant progressivement aussi complexe que les équipes qui le mettent au point. Il s'agit par exemple de greffer, d'une part, sur l'anticorps-guide, des indicateurs favorisant la recherche des cellules-cibles et, d'autre part, sur la protéine toxique, des toxines à la fois plus agressives et insensibles aux cellules du foie. Mais rien n'y fait. Complexifié mais non remis en cause dans son concept de base, le produit ne gagne pas en efficacité thérapeutique. Il reste cependant clair pour Jeannot que, tel qu'il est conçu, et se

situant sur le marché potentiel des produits anticancéreux à base d'anticorps monoclonaux, le produit représente un potentiel scientifique et commercial indiscutable.

Bientôt vieux d'un lustre environ, le projet commence à poser quelques problèmes de gestion à la direction du groupe qui réorganise, par ailleurs, l'ensemble de sa politique de recherche-développement. Des doutes sont exprimés au sujet de l'efficacité thérapeutique escomptée du produit, et quelques membres de l'équipe, dont certains parmi les plus fidèles au projet, sont affectés à d'autres tâches que celles de trouver le meilleur mariage possible entre une toxine et un anticorps pour soigner sélectivement le cancer. Par

ailleurs, désireuse de voir le projet aboutir au plus vite, la direction de l'évaluation demande que des essais cliniques du produit soient entamés dès que

possible. Il faut noter que les essais cliniques d'un médicament représentent toujours l'une des plus décisives épreuves de vérité d'une innovation dans le secteur pharmaceutique, car ils réalisent le premier passage du produit à l'humain. Dans le cas présent, entamés au début des années quatre-vingt, ces essais vont se développer dans deux grandes directions.

Le produit va d'abord être testé du point de vue de sa toxicité : il s'agit de vérifier qu'inoculé en quantité détermi-

Les essais cliniques d'un médicament représentent toujours l'une des plus décisives épreuves de vérité d'une innovation dans le secteur pharmaceutique, car ils réalisent le premier passage du produit à l'humain

(2) Cette mise au point du principe de clonage des anticorps, qui date de 1979, a par exemple permis l'élaboration du test de grossesse désormais bien connu pour sa simplicité. L'urine d'une femme enceinte contient en effet une molécule que les anticorps monoclonaux identifient de façon tout à fait fiable et « marquent » par une coloration spécifique.

(3) Bien qu'effectuée voilà bientôt huit ans, l'étude sur laquelle nous nous appuyons a encore des conséquences majeures dans la recherche médicale. Pour des raisons déontologiques évidentes, nous nous abstenons de citer les noms du groupe concerné ainsi que ceux des participants à l'opération.

(4) Comme son nom l'indique, la pharmacocinétique s'occupe d'étudier les mouvements de circulation des médicaments dans le corps qui les reçoit.

(5) Il est à noter que la partie toxique du médicament est évidemment préparée de manière à ne pouvoir être active, c'est-à-dire destructrice, qu'une fois intégrée dans les cellules-cibles.

née dans la moelle osseuse d'un patient atteint de cancer en phase terminale, il n'est pas toxique, et contribue éventuellement à éliminer des cellules cancéreuses encore présentes après un traitement thérapeutique antérieur. Dans un second temps, et toujours à partir de la moelle osseuse, il servira à empêcher le rejet de greffe (6). Le succès des deux opérations sera, dans les deux cas, extrêmement difficile à établir. Dans le premier cas, parce que l'évaluation de la quantité de cellules cancéreuses effectivement détruites par le nouveau médicament ne pourra se faire. En effet, la quantité de cellules déjà détruites par les thérapies classiques (ici la chimiothérapie et la radiothérapie) est telle que l'on ne peut pas même savoir, avant de tenter de les éliminer, s'il reste des cellules cancéreuses dans l'organisme traité. On ne peut alors évidemment pas savoir, dans ce cas, si l'immunotoxine détruit effectivement des cellules restantes. Dans le deuxième cas, la durée d'expériences pertinentes aurait impliqué le suivi des patients sur une durée prohibitive du point de vue de la Direction de la recherche. Celle-ci coupe alors bientôt les crédits, et licencie Jeannot, dont la carrière et les compétences au sein du groupe sont exclusive-

Dans un secteur de hautes technologies comme celui du médicament, les avis des chercheurs qui portent sur tout autre chose que sur l'objet officiel de leur travail ou leur compétence jouent un rôle décisif dans le succès ou l'échec d'un projet

ment consacrées à ce projet depuis sa création.

Trois points doivent être retenus à propos de ce projet. Tout d'abord, lors des essais cliniques, intervient un certain Lanin, tout à fait défavorable au produit testé, à la fois d'un point de vue scientifique, et d'un point de vue organisationnel. Il lui reproche essentiellement deux choses. D'abord, il l'estime biologiquement impossible : le concept du couplage d'une toxine et d'un anticorps, aussi affiné soit-il lui, paraît une chimère irréalisable. D'autre part, il reproche à l'ensemble de l'équipe son organisation « par projet », en fonction d'un but jamais remis en cause au cours de son élaboration.

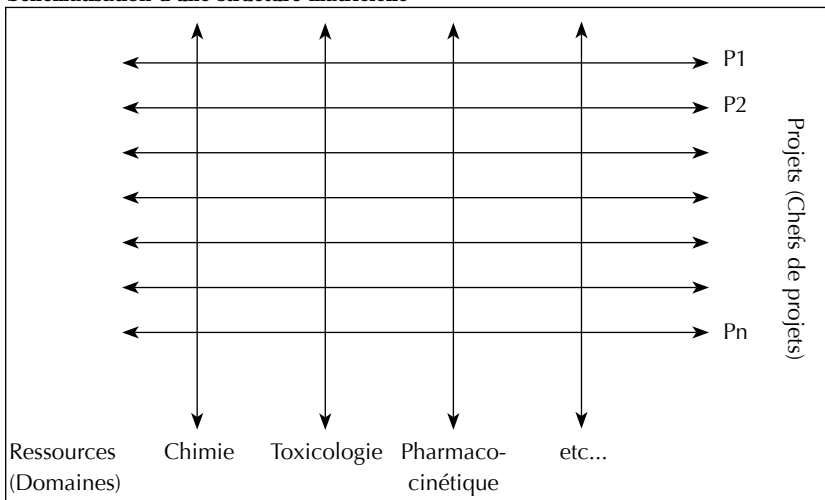
Il convient sur ce point de rappeler que, dans un secteur de pointe comme celui du médicament où une quantité considérable de projets doit être régulièrement abandonnée au profit des quelques-uns qui paraissent les plus fiables, l'organisation de la recherche se fait le plus souvent sous forme matricielle. C'est-à-dire suivant une structure du type qu'illustre le schéma de la figure ci-dessous.

Mis en concurrence et régulièrement soumis à examen de la part de la direction de l'institution à laquelle ils appartiennent, les chefs de projet des futurs médicaments mobilisent ad

hoc des ressources mises à la disposition de tous, en fonction des étapes de la recherche, mais distribuées en fonction du degré de conviction de la direction. Rappelons que depuis de longues décennies et, entre autres, depuis la découverte par Galbraith des vertus de la structure matricielle pour la recherche aéronautique, le secteur des produits pharmaceutiques oscille entre une structuration de sa recherche par projet et une structuration en matrice, sans jamais choisir tout à fait l'une au détriment de l'autre.

Revenons à notre cas. Les essais cliniques se révélèrent difficiles à mener, et leur succès fut dès leur départ tout à fait relatif. Notamment lors de leur première phase, du fait de l'impossibilité de vérifier l'efficacité du produit testé (7). A peine fut-il chargé de les mener à bien, que Lanin s'inscrivit en faux par rapport au concept même d'"immunotoxine", et reprocha au mode d'organisation du projet de Jeannot sa structure "par projet" et non matricielle – c'est-à-dire, selon lui, que le projet ne fut jamais réellement mis en concurrence avec des projets plus viables (8). Ce fut donc à la fois sur un critère scientifique classique et sur un critère organisationnel que Lanin attaqua le projet de Jeannot. Ajoutées à la durée des recherches, à leur inefficacité à court terme, et aux difficultés visibles d'application thérapeutique, les critiques de Lanin, largement présentées au niveau de la Direction de l'évaluation, contribuèrent donc finalement à faire abandonner les recherches.

Schématisation d'une structure matricielle



(6) Concernant une partie décisive pour l'immunité de l'organisme, les cas de greffe de moelle osseuse sont rares et particulièrement délicats. Ils peuvent donner lieu à ce qu'on appelle un rejet de l'hôte par le greffon, celui-ci se « protégeant » du milieu biologique dans lequel il se trouve mis.

(7) Le deuxième cas présentait une difficulté supplémentaire liée à l'utilisation de l'immunotoxine en un milieu de pH légèrement différent de ce qu'il était dans le premier cas. Il fut alors découvert qu'une légère variation du pH modifiait très sensiblement l'efficacité du médicament futur.

(8) Lanin pense en effet que le fonctionnement par projet élimine tout esprit critique au sein d'une équipe de recherche quelle qu'elle soit. Et l'on peut dire que, vivement impressionnés par les qualités « humaines » de Jeannot, les partenaires de ce dernier abondent dans son sens. Ils insistent en effet sur le degré de motivation que Jeannot parvenait à maintenir parmi eux aux moments les plus difficiles – moments qui auraient dû, selon Lanin, contribuer tout simplement à faire cesser la recherche.

Ce cas de figure, où un chercheur en biotechnologie, faisant partie d'une structure institutionnelle de grande taille contribue, par l'avis qu'il émet sur un projet de recherche, à le faire cesser (ou, au contraire, à le faire fructifier), n'est pas l'exception. On peut même dire que, dans un secteur de hautes technologies comme celui du médicament, les avis des chercheurs qui portent sur tout autre chose que sur l'objet officiel de leur travail ou leur compétence jouent un rôle décisif dans le succès ou l'échec d'un projet. Ce rôle est finalement un rôle de structuration des projets d'innovation.

Pour nous en convaincre tout à fait, examinons notre second cas, qui raconte le succès d'un projet de recherche sur un produit destiné à éviter le rejet de greffe dans le cas de greffes rénales.

Le succès d'un projet sans assise

Le produit dont il s'agit ici est triple-ment une innovation. Tout d'abord, il n'a pas, à sa naissance, de définition juridique, puisqu'il s'agit d'un anticorps monoclonal à vocation directement thérapeutique, alors que jusque-là ne sont autorisés sur le marché que les anticorps monoclonaux à vocation *diagnostique*. Ensuite, il n'a pas non plus d'assise *institutionnelle*, puisqu'il est conçu et mis au point par des membres de quatre institutions au moins (9). Enfin, il n'appartient ni au domaine médical, ni à la recherche « fondamentale », appartenant aux deux à la fois, en fonction du point de vue depuis lequel on le considère. Examinons son développement.

Ce projet de médicament prend naissance en 1980, lors d'une réunion ennuyeuse où se rencontrent un chercheur (Moré) travaillant sur une hormone de croissance, et un médecin (Siret) travaillant sur les greffes de rein. D'après eux-mêmes, « discutant le coup au fond de la salle », Moré et Siret ont

l'idée d'utiliser un outil de recherche de Moré pour l'appliquer au cas des rejets de greffe de reins. Le principe est le suivant.

Moré travaille sur une hormone de croissance qui, en se fixant sur certaines cellules (10), en provoque la prolifération. Il cherche à identifier le lieu de fixation de cette hormone. Pour cela, il utilise un anticorps monoclonal. En se fixant sur ce lieu à la place de l'hormone, l'anticorps sert d'indicateur de cette partie « utile » des cellules. Mais ce faisant, il empêche la fixation de l'hormone de croissance responsable de la prolifération des cellules concernées. Or, ces cellules sont en l'occurrence responsables de la première étape du rejet par un organisme de tout greffon – en particulier, par exemple, d'un rein. En conséquence, ce qui est pour Moré un outil de recherche devient intéressant *médicalement* parlant, car on peut peut-être, grâce à lui, éviter le rejet de greffe.

Cependant, le laboratoire de recherche de Moré n'est pas du tout un centre de production de médicaments. Autrement dit, il n'est pas équipé pour des productions à niveau à la fois industriel et

thérapeutique (11) : il va de soi que, produit en toute petite quantité, le matériel d'un chercheur n'a pas non plus la propreté ni ne présente les garanties de non toxicité d'un médicament. En outre, on n'a encore jamais vu d'anticorps monoclonal utilisé à vocation thérapeutique – c'est-à-dire destiné à pénétrer au sein d'un organisme humain. Il faut donc que Moré, qui a décidé de préparer les conditions d'application par Siret du produit ainsi imaginé, trouve un producteur de l'anticorps en vue des essais cliniques qui permettront d'évaluer ses vertus anti-rejet de greffe de rein.

Appartenant au secteur public de la recherche, Moré est « cependant », selon ses propres dires, un véritable « entrepreneur ». Or, la situation est ici, à strictement parler, « a légal » (12). Il ne s'agit pas en effet d'un produit hors

la loi, puisque l'utilisation thérapeutique d'anticorps monoclonaux n'est pas interdite : aux yeux de la loi, elle n'existe même pas. La décider implique une prise de risque inédite et considérable pour les chercheurs, médecins et experts concernés, car tout le monde innove. On ne peut donc pas parler d'expertise, car il n'y a en l'occurrence aucune expertise pré-existante. Il s'agit ici d'un genre de cas (amené à être de plus en plus fréquent) où l'expertise se construit au fur et à mesure des décisions qui s'y prennent. Loin d'en être une des conditions, la validation juridique en est donc plutôt une conséquence (13).

Or, quelques années auparavant, Moré a contribué à la création d'une petite et dynamique entreprise de biotechnologies particulièrement innovante. Sur son insistance, et malgré l'existence de quelque législation que ce soit dans le domaine, la petite structure accepte de produire l'anticorps monoclonal dans un but thérapeutique et non diagnostique. Moré lui fournit donc une souche des cellules productrices de l'anticorps en question. On procède alors, au sein de la petite et dynamique entreprise, au « nettoyage » de ces cellules, afin qu'elles produisent un médicament et non plus un simple outil de recherche. Pour la petite entreprise, ce travail est l'occasion de définir formellement, techniquement, et institutionnellement ses compétences.

(9) Intervient en effet : 1) un centre de recherche fondamentale ; 2) un centre de recherche médicale sur les greffes d'organe ; 3) une petite entreprise chargée de produire le médicament pour une première phase d'essais cliniques ; et 4) un groupe industriel chargé de la production du médicament pour une phase d'essais cliniques à grande échelle au niveau international.

(10) Ces cellules sont les lymphocytes T4, qui servent à protéger l'organisme des corps étrangers qui s'y trouvent.

(11) Même pour des essais cliniques, la production d'un médicament en quantité industrielle est nécessaire, car les tests se font à échelle suffisamment grande pour être crédibles car interprétables statistiquement.

(12) Avant de recourir aux services de cette petite structure, Moré demanda à un grand groupe pharmaceutique de produire le médicament à échelle suffisante pour que les premiers essais soient possibles. Mais le groupe refusa compte tenu du risque d'échec que cette production impliquait. Puis, devant le succès évident des premiers essais, le même groupe accepta d'être le producteur du médicament en vue de la deuxième phase des essais.

(13) Il va de soi que les conditions éthiques d'application d'un produit dans de telles circonstances sont particulièrement sensibles. Il va également de soi qu'alors, si un produit se révèle à la fois non toxique et efficace, un champ nouveau de la recherche – et donc des ouvertures thérapeutiques inédites – s'ouvre alors.

Ayant participé à sa création, Moré estime en effet contribuer également au bon fonctionnement de l'entreprise (que nous appellerons Ibiola) ne serait-ce que par le droit de premier regard dont celle-ci jouit sur ses découvertes du fait de l'accord passé entre elle et le laboratoire dont elle est issue. Il s'estime donc un peu législateur de toutes les opérations qu'elle mène à bien. Mais ceci ne plaît pas à tout le monde au sein d'Ibiola. Ne l'entendant pas de cette oreille, les membres de celle-ci définissent leur rôle dans le processus d'innovation en se différenciant nettement de celui de Moré. C'est ainsi qu'Hermion, chef du projet, précise : *Moré se servait d'un rat « nude » pour produire les cellules productrices de l'anticorps (14). Il nous a dit « ça marche ». En fait, quand on a regardé de très près ce qu'il avait fait, on s'est aperçu que ça ne marchait pas du tout. Vous savez, il faut faire très attention ; le travail d'industrie n'est pas le bricolage du laboratoire ; quand vous avez un succès une fois tous les cinq rats, ça n'est pas que ça marche ; c'est le hasard. Parce que les rats nude n'ont pas un thymus totalement absent. Ils sont pseudo-athymiques ; les souris sont a-thymiques vraies, elles. On a donc dû modifier le support de fabrication des cellules-souches.*

Là, vous savez que la réglementation est relativement stricte dans ce domaine, puisqu'à partir du moment où on injecte quelque chose, on rentre dans la catégorie qui est un peu spéciale des produits pharmaceutiques. Il est bien évident que ces anticorps avaient été testés. Mais la législation est encore très floue à l'heure actuelle, sur les conditions requises pour qu'un anticorps soit injectable, les tests et les contrôles à effectuer avant, etc.

Autrement dit, puisque l'on va inoculer dans des corps humains un produit biologique transformé en médicament

qui n'est pas d'abord destiné à ce type d'opération, on devra évidemment respecter les conditions habituelles d'application de ce produit à la

thérapeutique humaine. Il va donc falloir qu'Ibiola se conforme à certaines règles qu'elle ne connaît pas encore. Or, en faisant cela et en en parlant, les membres d'Ibiola se différencient de Moré et définissent, du même coup, leur propre identité dans le processus d'innovation.

Ce processus de définition des identités par le traitement des cellules-souches, et par la distribution concomitante de mérites et de fautes, de compétences et d'incompétences, ne s'arrête pas là. Il faut en effet, suivant une condition prédéfinie entre Ibiola et Moré, « passer le bébé » de la production de l'anticorps au Groupe Zed, plus capable, contrairement à la petite entreprise, de le produire en quantité suffisante pour la deuxième phase des essais cliniques. Il est intéressant de noter que Moré souhaite, encore ici, marquer du sceau de sa polyvalence le processus d'innovation, en ayant la mainmise sur les agissements d'Ibiola (qui s'en défend évidemment). Voici ce qu'il dit du passage de la production d'Ibiola au Groupe Zed Plus :

Quand on a vu les choses avec Ibiola, il m'a dit : on fait un contrat de licence. J'ai dit : oui, mais à mes conditions. Je vous laisse faire le développement, vous avez une plus-value, je vous autorise et vous impose de vendre votre plus-value à Zed Plus.

Dès qu'on a eu la première publication dans l'ANSET qui montrait le succès de l'opération, on a dit : vous ne pouvez pas aller plus loin, ou démontrez-moi que vous avez du cash, que vous avez des actions, que vous êtes capables de faire les choses. Comme ils n'avaient pas, selon mes critères à moi, à l'époque, cette capacité, je leur ai dit : c'est le moment de rétrocéder ; mais puisque vous avez fait une

partie du travail, nous, on ne va pas s'occuper de savoir combien vous le vendez – tout ce qu'on veut, c'est avoir

une partie du gâteau, des royalties en tant qu'inventeurs.

C'est eux qui ont négocié avec Zed Plus pour une somme x. Je ne sais pas combien. On a eu un peu d'argent que l'on a réparti entre Siret et nous, puis on a été intéressé à des royalties

comme co-inventeurs. Il y a eu un contrat de cession. X empêche 50 % parce qu'elle a considéré qu'elle nous a financés, les autres se répartissent 25 % pour les inventeurs, 25 % pour les laboratoires. Si on considère que l'on est seul, on prend le tout, sinon on fait le partage. On fait 50/50 entre Siret et nous dans ce cas.

Comme dans le cas précédent, on voit les différents acteurs parties prenantes du processus d'innovation se disputer les compétences qu'ils engagent et les rôles qu'ils jouent dans l'élaboration du produit final. Chaque institution défend son identité en s'appropriant, aux différentes étapes du processus, le vocabulaire, la connaissance, les techniques, les compétences et la valeur du produit qu'elle contribue à créer. Et il en va évidemment de même lorsqu'Ibiola passe la main au Groupe Zed Plus ; en qualifiant le travail fait par le successeur d'Ibiola, Hermion définit en fait ce qui se fait dans les murs de sa propre organisation :

Parce que Zed Plus a quand même eu l'anticorps, il y a trois ans, et ils commencent à peine à sortir leurs doses, hein ! Dans les structures comme celles de Zed Plus, c'est beaucoup plus lent. Tandis que nous, on a pris six ou sept mois pour démarrer. Il est vrai que pour le clone, on a eu des problèmes techniques au départ. Mais on aurait eu un clone bien cloné, bien produit, bien identifié, on produisait les anticorps en trois mois, tout de suite ! Pour que Zed Plus travaille, il a fallu attendre deux ans à deux ans et demi...

Parce que Zed Plus a quand même eu l'anticorps, il y a trois ans, et ils commencent à peine à sortir leurs doses, hein ! Dans les structures comme celles de Zed Plus, c'est beaucoup plus lent. Tandis que nous, on a pris six ou sept mois pour démarrer. Il est vrai que pour le clone, on a eu des problèmes techniques au départ. Mais on aurait eu un clone bien cloné, bien produit, bien identifié, on produisait les anticorps en trois mois, tout de suite ! Pour que Zed Plus travaille, il a fallu attendre deux ans à deux ans et demi...

(14) Un rat « nude » est un rat qui n'a pas de thymus ; or, la reconnaissance des corps étrangers dans l'organisme ainsi que le rejet de greffe sont liés à l'existence des lymphocytes T issus du thymus. Un rat « nude » ne rejette donc pas les greffons de cellules qu'on lui administre, ce qui permet, en utilisant son organisme, de les lui faire produire

C'est ça l'échelle aussi. Une petite société peut faire les choses rapidement, une grosse non. C'est lourd, ils sont obligés de s'entourer de tout un tas de garanties, ils ont d'autres productions. En plus, au niveau de la production qui sera commercialisée à grande échelle, ça peut présenter des risques dans les fermenteurs, etc.

A son tour le Groupe Zed Plus se différencie tout naturellement des institutions et des personnes qui précèdent dans l'élaboration du nouveau médicament en définissant ses objectifs, ses opérations et ses compétences. Comme précédemment, cette différenciation passe par les travaux techniques qui font les imputations de fautes et de mérites qui distribuent les cartes d'une façon encore inédite :

On n'aurait pas pu, en tout état de cause, passer directement d'Ibiola à la phase de développement. Il fallait d'abord passer par la recherche. Les services recherche nous donnent, eux, les conditions qu'ils ont utilisées pour développer leurs productions. Il fallait, pour eux, vérifier que leurs cultures in vitro étaient pures. Il fallait qu'il n'y ait pas de contaminant bactériologique, mycoplasmaïque, fongique. Or, la plupart des cellules en culture d'ascyte sont contaminées par des mycoplasmes. C'était le cas en laboratoire à Y. Il fallait « laver » tout ça. (Directeur du développement aux usines de Zed Plus).

Pour le mener à bien, Zed Plus doit refaire à nouveaux frais tout le travail de recherche. Du même coup, il s'approprie le produit de base du médicament, définissant l'étape du projet qui le concerne par rapport à la recherche. Enfin, cette définition se fait évidemment également du côté industriel :

Vous devez montrer que vous savez contrôler, que le produit peut être lâché dans la nature. Il y a des contrôles effectués sur la cellule, sur l'en-cours de production, puis sur le produit final. On doit montrer que la cellule est fiable avec, notamment, des contrôles virologiques. Le problème de ces anti-

corps monoclonaux, est qu'il y a souvent des problèmes virologiques. Il faut donc montrer que la cellule n'est pas contaminée par un virus, qu'elle ne dérive pas, qu'elle produit toujours le même type d'anticorps, etc.

Au fond, Ibiola peut tolérer certaines choses pour les diagnostics que nous ne pouvons tolérer. Notamment la présence de mycoplasmes. (Chargé du projet pour sa phase « aval » chez Zed Plus) ; nous soulignons.

Couronné par des essais cliniques dans un premier temps fructueux, le projet d'élaboration de ce médicament donne donc lieu à une série de jugements d'ordre institutionnel, organisationnel, financier, technique et scientifique, au travers desquels, et à partir desquels, les différentes parties prenantes se distribuent mérites et fautes et construisent le nouveau produit. Ce faisant, ils définissent les places et rôles de chacun et de chacune dans l'innovation, qu'il s'agisse des objets qu'ils manipulent, des institutions auxquelles ils appartiennent, ou des contrats qu'ils établissent en vue de satisfaire leurs intérêts.

Conclusion : les négociations sont inévitables

Dans le premier cas, le licenciement de Jeannot et l'arrêt du projet sont le résultat

d'après négociations entre l'inventeur du projet, des membres de ses équipes, Lanin et la Direction du Groupe. Dans le deuxième, les reprises successives de la matière initiale que sont les cellules productrices de l'anticorps, et les traitements que subissent ces cellules au sein des différents organismes, parties prenantes, donnent lieu à une

redéfinition permanente de l'objet et des acteurs concernés, des rôles et des compétences de tous. Ces redéfinitions se font au travers d'opérations scientifico-techniques, d'innovations juridiques, et d'imputations de fautes et de mérites qui dessinent au fur et à mesure de leur développement la structure du processus d'innovation.

Le secteur du médicament se prête particulièrement à des opérations de ce type. A priori, limités par leur spécialité, les chercheurs s'adonnent à des mélanges de compétences qui conditionnent les projets d'innovation. On peut même dire que, dans des secteurs à haute technologie, comme celui des médicaments, les innovations consistent en ces mélanges mêmes. Elles ne se font évidemment pas dans n'importe quel sens et suivant n'importe quelle loi, mais en fonction des intérêts des uns et des autres. Les deux cas que nous venons de présenter montrent en effet que les processus d'imputations de fautes ou de mérites faits par les chercheurs parmi les autres acteurs des innovations structurent les projets de recherche, tout comme les travaux auxquels ceux-ci donnent lieu. Autrement dit, ils se tiennent sur le même plan que l'élaboration des théories scientifiques, les opérations techniques, les innovations juridiques et institutionnelles... Ils contribuent ainsi à définir le « cadre » institutionnel scientifique, technique, organisationnel, juridique, financier propre à chacun d'eux.

En temps de crise, les entreprises cherchent naturellement des terrains solides pour l'exercice de leurs compétences, un maintien minimum de profit, et la découverte

de marchés nouveaux. Le secteur des médicaments n'échappe pas à cette règle. Mais le problème est précisément que les situations d'innovation ne sont pas stables, que les profits ne sont pas garantis ex ante parce que les produits censés les générer n'existent pas, même alors qu'on établit les *business plans*, et que les marchés n'existent pas non plus

« spontanément », qu'il faut les créer en définissant les espaces de circulation qu'ils sont pour les produits concernés. Le secteur des produits pharmaceutiques n'échappe pas à cette règle non plus. Il se trouve donc pris dans la contradiction générale d'une tendance naturelle à la stabilité et à la routinisation des règles de fonctionnement, quand précisément les situations sont les plus difficilement contrôlables et les plus éloignées de cette stabilité.

Mais son cas est plus délicat encore que celui des autres secteurs de l'industrie. Car les impératifs thérapeutiques rendent plus aiguë encore l'exigence de fiabilité et, donc, de stabilité des opérations d'innovation quand, en même temps, le degré d'incertitude sur les objets dont il s'agit est plus grand encore que nulle part ailleurs. Appliquer un médicament au corps humain implique de respecter des règles extrêmement précises lorsqu'elles existent déjà (15), et d'innover avec la plus grande prudence, lorsqu'en innovant, on crée ces règles comme c'est, par exemple, le cas dans la deuxième innovation que

nous avons décrite. Or, compte tenu de l'évolution actuelle des sciences du vivant (décomposition du génome humain, multiplication des organismes génétiquement modifiés (GMO), etc.), on peut raisonnablement supposer que les recherches de l'industrie pharmaceutique accroîtront vraisemblablement le nombre de cas *a-légaux* tels que le second que nous avons décrit.

Aussi, les industries pharmaceutiques tendent-elles à stabiliser au maximum certains principes de fonctionnement comme les structures de leurs centres de recherche (le plus souvent organisés en forme matricielle) ou comme les procédures protocolaires concernant l'application de médicaments non connaissables. Mais, d'un autre côté, la radicalité des situations implique d'innover sur des plans jusque-là caractérisés par une particulière stabilité. Pour survivre, elles doivent donc augmenter au maximum le niveau de contrôle de leurs productions, tout en octroyant le maximum de marge de manœuvre à leurs chercheurs, afin que les expertises nouvelles, qu'il faut créer et stabiliser,

puissent émerger. Ceci, en contribuant au mieux à définir des principes d'application de médicaments au corps humain dans un cadrage éthique et social de plus en plus exigeant et multiple. En somme, le secteur de l'industrie pharmaceutique se caractérise par une radicalité maximale des enjeux classiques des innovations, dramatisée par le fait que, derrière ses productions, c'est l'idée même de l'humain qui se négocie en permanence. ●

(15) Les processus formels d'autorisation de mise sur le marché (AMM) sont particulièrement stricts, surtout au niveau américain, qui définit de nos jours le niveau dit "international" de ces procédures.