

# Agronomie

environnement & sociétés

La revue de l'association française d'agronomie



## Savoirs agronomiques pour l'action

# Agronomie, Environnement & Sociétés

## Revue éditée par l'Association française d'agronomie (Afa)

Siège : 16 rue Claude Bernard, 75231 Paris Cedex 05.

Secrétariat : 2 place Viala, 34060 Montpellier Cedex 2.

Contact : douhairi@supagro.inra.fr, T : (00-33)4 99 61 26 42, F : (00-33)4 99 61 29 45

Site Internet : <http://www.agronomie.asso.fr>

## Objectif

AE&S est une revue en ligne à comité de lecture et en accès libre destinée à alimenter les débats sur des thèmes clefs pour l'agriculture et l'agronomie, qui publie différents types d'articles (scientifiques sur des états des connaissances, des lieux, des études de cas, etc.) mais aussi des contributions plus en prise avec un contexte immédiat (débats, entretiens, témoignages, points de vue, controverses) ainsi que des actualités sur la discipline agronomique.

ISSN 1775-4240

## Contenu sous licence Creative commons



Les articles sont publiés sous la *licence Creative Commons 2.0*. La citation ou la reproduction de tout article doit mentionner son titre, le nom de tous les auteurs, la mention de sa publication dans la revue AE&S et de son URL, ainsi que la date de publication.

## Directeur de la publication

Marc BENOÎT, président de l'Afa, Directeur de recherches, Inra

## Rédacteur en chef

Olivier RÉCHAUCHÈRE, chargé d'études Direction de l'Expertise, Prospective & Etudes, Inra

## Membres du bureau éditorial

Pierre-Yves LE GAL, chercheur Cirad

Hervé SAINT MACARY, directeur adjoint du département Persyst, Cirad

Philippe PRÉVOST, directeur Agreenium Université en ligne

Danielle LANQUETUIT, consultante Triog et webmaster Afa

## Comité de rédaction

- Marc BENOÎT, directeur de recherches Inra

- Valentin BEAUVAL, agriculteur

- Jacques CANEILL, directeur de recherches Inra

- Joël COTTART, agriculteur

- Thierry DORÉ, professeur d'agronomie AgroParisTech

- Sarah FEUILLETTE, cheffe du Service Prévision Evaluation et Prospective Agence de l'Eau Seine-Normandie

- Yves FRANCOIS, agriculteur

- Jean-Jacques GAILLETON, inspecteur d'agronomie de l'enseignement technique agricole

- François KOCKMANN, chef du service agriculture-environnement Chambre d'agriculture 71

- Marie-Hélène JEUFFROY, directrice de recherche Inra et agricultrice

- Aude JOMIER, enseignante d'agronomie au lycée agricole de Montpellier

- Jean-Marie LARCHER, responsable du service Agronomie du groupe Axérial

- François LAURENT, chef du service Conduites et Systèmes de Culture à Arvalis-Institut du végétal

- Francis MACARY, ingénieur de recherches Irstea

- Jean-Robert MORONVAL, enseignant d'agronomie au lycée agricole de Chambray, EPLEFPA de l'Eure

- Christine LECLERCQ, professeure d'agronomie Institut Lassalle-Beauvais

- Adeline MICHEL, Ingénieure du service agronomie du Centre d'économie rurale de la Manche

- Philippe POINTEREAU, directeur du pôle agro-environnement à Solagro

- Philippe PRÉVOST, directeur Agreenium Université en Ligne

- Hervé SAINT MACARY, directeur adjoint du Département Persyst, Cirad

## Secrétaire de rédaction

Philippe PREVOST

## Assistantes éditoriales

Sophie DOUHAIRIE et Danielle LANQUETUIT

## Conditions d'abonnement

Les numéros d'AE&S sont principalement diffusés en ligne. La diffusion papier n'est réalisée qu'en direction des adhérents de l'Afa ayant acquitté un supplément

(voir conditions à <http://www.agronomie.asso.fr/espace-adherent/devenir-adherent/>)

## Périodicité

Semestrielle, numéros paraissant en juin et décembre

## Archivage

Tous les numéros sont accessibles à l'adresse <http://www.agronomie.asso.fr/carrefour-inter-professionnel/evenements-de-lafa/revue-en-ligne/>

## Soutien à la revue

- En adhérant à l'Afa via le site Internet de l'association (<http://www.agronomie.asso.fr/espace-adherent/devenir-adherent/>). Les adhérents peuvent être invités pour la relecture d'articles.
- En informant votre entourage au sujet de la revue AE&S, en disséminant son URL auprès de vos collègues et étudiants.
- En contactant la bibliothèque de votre institution pour vous assurer que la revue AE&S y est connue.
- Si vous avez produit un texte intéressant traitant de l'agronomie, en le soumettant à la revue. En pensant aussi à la revue AE&S pour la publication d'un numéro spécial suite à une conférence agronomique dans laquelle vous êtes impliqué.

## Instructions aux auteurs

Si vous êtes intéressé(e) par la soumission d'un manuscrit à la revue AE&S, les recommandations aux auteurs sont disponibles à l'adresse suivante :

<http://www.agronomie.asso.fr/carrefour-inter-professionnel/evenements-de-lafa/revue-en-ligne/pour-les-auteurs/>

## À propos de l'Afa

L'Afa a été créée pour faire en sorte que se constitue en France une véritable communauté scientifique et technique autour de cette discipline, par-delà la diversité des métiers et appartenances professionnelles des agronomes ou personnes s'intéressant à l'agronomie. Pour l'Afa, le terme agronomie désigne une discipline scientifique et technologique dont le champ est bien délimité, comme l'illustre cette définition courante : « *Etude scientifique des relations entre les plantes cultivées, le milieu [envisagé sous ses aspects physiques, chimiques et biologiques] et les techniques agricoles* ». Ainsi considérée, l'agronomie est l'une des disciplines concourant à l'étude des questions en rapport avec l'agriculture (dont l'ensemble correspond à l'agronomie au sens large). Plus qu'une société savante, l'Afa veut être avant tout un carrefour interprofessionnel, lieu d'échanges et de débats. Elle se donne deux finalités principales : (i) développer le recours aux concepts, méthodes et techniques de l'agronomie pour appréhender et résoudre les problèmes d'alimentation, d'environnement et de développement durable, aux différentes échelles où ils se posent, de la parcelle à la planète ; (ii) contribuer à ce que l'agronomie évolue en prenant en compte les nouveaux enjeux sociétaux, en intégrant les acquis scientifiques et technologiques, et en s'adaptant à l'évolution des métiers d'agronomes.

**Lisez et faites lire AE&S !**

# Sommaire

## Avant-propos

P7- O. RÉCHAUCHÈRE (Rédacteur en chef) et M. BENOÎT (Président de l'Afa)

## Éditorial

P9- P. PREVOST, M. CAPITAINE, L. PROST, B. OMON, M. CERF, C. COMPAGNONE (coordonnateurs du numéro)

## Regards croisés sur la production des savoirs agronomiques

P15- Regard historique sur la production des savoirs agronomiques

N. JAS

P19- Les savoirs agronomiques pour le développement : diversité et dynamiques de production

J.M. MEYNARD

P29- La ferme et la clinique : remarques sur la molécularisation du vivant, l'innovation technologique et ses limites

J.P. GAUDILLIERE

P37- La ferme et la clinique : point de vue de deux agronomes sur le texte de J.P. Gaudillière

M.H. JEUFFROY et B. OMON

P39- Savoirs et connaissances : conseils pris par les agronomes auprès des sciences sociales

T. DORE et M. LE BAIL

P43- Les concepts et les méthodes des sciences sociales pour la production et le partage des savoirs agronomiques le point de vue de l'ergonomie

M. CERF

P45- Les concepts et les méthodes des sciences sociales pour la production et le partage des savoirs agronomiques le point de vue des sciences de gestion

N. GIRARD

P49- Les concepts et les méthodes des sciences sociales pour la production et le partage des savoirs agronomiques le point de vue de la sociologie

N. JOLY et F. PINTON

P53- Les concepts et les méthodes des sciences sociales pour la production et le partage des savoirs agronomiques le point de vue de la didactique professionnelle

P. OLRV

## Itinéraires de production de savoirs : catégories de savoirs, cheminements des agronomes et efficacité pour l'action

P59- La co-conception d'itinéraires techniques économes en intrants en culture de colza

M. MORISON, J.B. LOZIER, C. RUAULT et C. LECLERCQ

P71- La construction d'un bien commun à travers une démarche de sélection participative : le cas du blé dur adapté à l'agriculture biologique

T. GARCIA-PARILLA, F. CHRETIEN, D. DESCLAUX, G. TROUCHE

P83- La construction et la mobilisation de schémas décisionnels dans le changement de systèmes de culture

R. REAU, C. CROS, B. LEPRUN, E. MEROT, B. OMON, L. PAVARANO

P93- Le groupe « vergers durables » produit et capitalise des connaissances pour concevoir et conduire des vergers autrement

M. CAPITAINE, S. PENVERN, A. CARDONA, J. SIMONNEAUX, Y. GUILBERT

P101- Co-conception de systèmes de culture valorisant le non labour et la couverture du sol en agriculture biologique : de l'intérêt d'une réflexivité en contexte multi-disciplinaire

M. VIDAL, B. OMON, P. MOITY-MAIZI

P107- L'agronomie : une science normale interrogée par la biodynamie ?

C. COMPAGNONE, P. PREVOST, L. SIMONNEAUX, D. LEVITE, M. MEYER, C. BARBOT

P115- Itinéraires de production de savoirs : spécificité des situations locales, dispositifs de production de savoirs et systèmes d'innovations

P. PREVOST, M. CERF et M. CAPITAINE

P119- Quels renouvellements des savoirs agronomiques ? Dialogue entre agronomes et zootechniciens

L. PROST, M. CAPITAINE et B. DEDIEU

## Savoirs agronomiques et dispositifs de recherche, de formation et de développement

P131- Valorisation des résultats de projets de recherche pour les praticiens agricoles innovants en facilitant l'accès à l'information : le projet européen VALERIE

Y. HILY, L. BECHINI, J. INGRAM, N. KOENDERINK, P. SCHULER, H. TEN BERGE, E. JUSTES

P141- Construction d'un modèle sémantique pour organiser les connaissances dédiées à l'agro-écologie. Le cas d'Agro-PEPS/GECO

L. TROUCHE, S. AUBIN, V. SOULIGNAC, L. GUICHARD

P151- Les savoirs agronomiques dans les itinéraires de conception de référentiels de formation – Comment sont pris en compte les nouveaux enjeux sociétaux et les savoirs émergents ? Et quels rôles pour les agronomes ?

N. CANCIAN, P. PREVOST, F. CHRETIEN, L. SIMONNEAUX, P. OLRV, J.F. METRAL, M. DAVID

P167- Connaître et penser, le défi d'intelligence des pratiques agroécologiques

P. MAYEN

P177- Transformations du conseil aux agriculteurs et innovations agronomiques, perspectives et débats européens

P. LABARTHE

P185- Renouveler la place du conseiller dans la production de savoirs agronomiques dans l'action : le rôle de dispositifs d'échange sur le métier

M. CERF, M.N. GUILLOT, P. OLRV, B. OMON, M.S. PETIT

P193- L'activité de re-conception d'un système de culture par l'agriculteur : implications pour la production de connaissances en agronomie

Q. TOFFOLINI, M.H. JEUFFROY, L. PROST

P203- La production de références pour la diffusion de savoirs pour l'action

P. VISSAC

### **Notes de lecture**

P209- Produire et mobiliser différentes formes de connaissances pour et sur la transformation des systèmes agricoles : regards interdisciplinaires – compte-rendu de l'école chercheurs « connaissance »

L. PROST

P211- Prospective de la recherche-développement à l'horizon 2025 – compte-rendu du colloque de restitution

B. OMON

### **Annexe**

P215- Appel à contribution du numéro

### **VARIA**

P219- Concepts et outils pour l'évaluation multicritère de la durabilité des systèmes agricoles.

J. AUBERGER, A. AVADI, J. CHIFFE, M. CORSON, T. LABBE, C. MALNOE, V. RAIMBERT, T. TROCHET, H.M.G. VAN DER WERF



## La ferme et la clinique médicale : remarques sur la molécularisation du vivant, l'innovation biotechnologique et ses limites

Jean-Paul GAUDILLIÈRE\*

\*EHESS, Inserm - Cermes3 - 7 rue Guy Moquet - 94801 Villejuif - Courriel : gaudilli@vjf.cnrs.fr

### La ferme et la clinique médicale ?

Ces deux mondes ont a priori peu à voir, que ce soit du point de vue de l'organisation de la recherche (l'Institut national de la recherche agronomique versus l'Institut national de la santé et de la recherche médicale), de leur corpus de connaissances (les savoirs de la maladie et de la santé publique versus ceux des plantes cultivées, des animaux d'élevage ou des systèmes agraires), des acteurs impliqués (les professions médicales, agences sanitaires et industries pharmaceutiques versus les agriculteurs, leurs organisations professionnelles, les firmes agro-alimentaires et services agricoles d'Etat) ou de leurs logiques économiques (un monde de monopole assis sur les brevets et les *numerus clausus* professionnels contre un monde de compétition entretenue par la dispersion des producteurs et régulé par les subventions).

Pourtant, depuis une dizaine d'années, tant les praticiens que les chercheurs de sciences sociales - historiens, sociologues, politistes ou anthropologues - ont commencé à s'intéresser aux relations entre agriculture et santé. Les travaux de ces derniers examinent l'existence de domaines de recherches hybrides, les circulations de savoirs, de personnes ou d'outils entre l'agronomie et la médecine. Ils mettent en exergue des parentés révélatrices entre les transformations que ces deux univers ont connu depuis le milieu du 20<sup>ème</sup> siècle, qu'il s'agisse des dynamiques d'industrialisation, des interventions de l'Etat ou, plus récemment, des processus de mondialisation (Bud, 1993 ; Clarke, 1998 ; Gaudillière, 2002 ; Kohler, 2002 ; Bonneuil et Joly, 2013). Cette redécouverte des liens entre la ferme et la clinique doit sans aucun doute beaucoup à la visibilité, dans ces deux mondes et depuis la fin des années 80, des « biotechnologies » qui sont très largement perçues comme « la » nouvelle frontière de l'innovation (en

santé comme en agriculture), décrites comme issues d'un socle commun de connaissances, de techniques et de modes d'organisation d'une recherche sur le vivant désormais guidée par la quête d'applications et les tentatives de valorisation.

Je dois, en la matière, plaider coupable. Non seulement parce que je fais partie des historiens qui ont contribué à ces rapprochements et comparaisons entre agriculture et santé - toutes limitées que soient mes contributions - mais aussi parce que j'ai abordé l'histoire des biotechnologies avec une jubilation certaine compte tenu de ma trajectoire professionnelle laquelle m'avait conduit des bancs de l'Institut National Agronomique Paris-Grignon à la direction d'une unité Inserm de sciences sociales en passant par l'enseignement de la biochimie à de jeunes techniciens dont l'avenir professionnel faisait peu de cas des différences entre analyses médicales et contrôle des aliments.

Partant de cette expérience, le texte qui suit essaie de revenir sur les dynamiques de production et d'usage des savoirs du vivant, sur le tournant biotechnologique des trente dernières années, sur ses ressorts, limites et alternatives. L'objectif ne peut pas être de fournir une image synthétique de processus complexes, en cours, par conséquent encore ouverts et que nous ne connaissons que très partiellement. Il s'agit, plus modestement de se servir de ce que les travaux récents d'historiens et de sociologues nous ont appris sur les mondes du médicament et de la santé pour nourrir une réflexion sur la « molécularisation » et l'industrialisation des sciences de la santé, leurs rapports à l'innovation et du même coup de fournir quelques points de repères et éléments de réflexion pour une comparaison critique avec les transformations de l'agronomie.

### Un régime « fordiste » de production des connaissances : les années 45-85 et la généralisation de la sélection moléculaire

La trajectoire de l'agronomie et des savoirs de l'agriculture au cours du dernier siècle est très souvent présentée comme résultant d'une série de changements radicaux intervenus après la Seconde Guerre mondiale et concernant aussi bien les pratiques de production induits par la mécanisation, l'usage massif des intrants (engrais et pesticides) et celui de variétés sélectionnées selon des protocoles définis par les généticiens (Bonneuil et Thomas, 2009 ; Bonneuil et Pestre, 2016). L'idée sous-jacente est que la croissance spectaculaire de la productivité de systèmes agraires désormais dominés par les monocultures destinées la commercialisation a trouvé ses racines dans la diffusion d'innovations techniques.

Pour le dire autrement, et de manière moins techniciste, la modernisation d'après-guerre et la « fin des paysans » (Mendras, 1967) serait la conséquence du couplage nouveau et étroit entre une restructuration des professions, le changement d'échelle des interventions d'un Etat régulateur des marchés et entrepreneur de science, et la croissance des industries agricoles et alimentaires. Au cœur de ce couplage, on trouve la conviction partagée par l'ensemble de ces acteurs que les sciences sont la clé de l'invention technique, elle-même condition de l'amélioration des rendements, de la qualité des produits et donc moteur du progrès agricole, avec pour conséquence un changement d'échelle des investissements dans la recherche, que celle-ci soit académique, industrielle ou menée à l'initiative des filières professionnelles.

Si l'on s'intéresse aux liens entre types de savoirs et dispositifs de production, la « révolution verte » au Nord a fait fond sur deux registres de « molécularisation » du vivant. Le premier renvoie à la place croissante prise par les connaissances (bio)chimiques et les usages des petites molécules, qu'il s'agisse des métabolites végétaux, des hormones animales, des antibiotiques ou - encore et surtout - des produits phytosanitaires. Le second est plus indirect et renvoie au changement de paradigme de la génétique, à l'identification, entre la fin de la guerre et le début des années 70, des macromolécules (ADN, ARN et protéines) comme constituant des gènes, effecteurs et produits de leur « expression ». Initialement sans grand impact sur la production, cette « molécularisation » de ce que l'on considère comme les entités fondamentales du vivant a changé les pratiques de recherche (au profit de l'étude et de la manipulation de ces macromolécules), les interprétations des processus biologiques mobilisés par la production agricole (de la fixation d'azote aux régulations de la croissance) et du même coup les horizons d'attente et utopies techniques discutés par les acteurs de la saga de la modernisation.

Cette « grande transformation » de l'agriculture au cours des Trente glorieuses n'est pas un phénomène isolé. Elle a son équivalent sanitaire avec la « révolution thérapeutique » de l'après-guerre (Marks, 1998 ; Gaudillière, 2006 ; Greene, 2007 ; Lesch, 2007 ; Quirke, 2008 ; Gaudillière et Hess, 2013). Ici aussi, l'idée est celle d'une rupture radicale dans l'efficacité des interventions, l'équivalent pour la clinique de ce qu'aurait été la « révolution bactériologique » pour les actions sanitaires et le contrôle des épidémies. En témoigne l'invention en quelques décennies de classes de médicaments (vitamines, antibiotiques, stéroïdes, hypotenseurs, psychotropes et hormones) auxquelles appartiennent la quasi-totalité des « blockbusters » de la fin du siècle. Ici aussi, les technologies de rupture trouveraient leur origine dans la recherche biologique et chimique ainsi que dans une nouvelle forme de couplage entre recherche et soin qu'est le dispositif des essais cliniques conduits sous l'égide des statisticiens ; ces essais contrôlés, randomisés et en double aveugle, dont les procédures ont été directement transposées des pratiques d'essais agronomiques. Troisième parenté avec la modernité agricole, ici aussi intervient une double molécularisation, avec d'une part l'usage thérapeutique croissant de petites molécules de synthèse analogues ou dérivés des effecteurs biochimiques, et d'autre part le recentrage des savoirs du normal et du pathologique sur les macromolécules, le gène et les protéines (moins flagrant qu'en agronomie mais réel).

D'où l'émergence du terme de « biomédecine » pour désigner un monde de la santé reconfiguré par les circulations entre la paillasse et le lit du malade. Cette dénomination est toutefois problématique car - tout comme la modernisation agricole - la modernisation clinique est loin de se résumer à la mobilisation des sciences de la vie. Elle doit autant sinon plus au développement de la protection sociale avec la généralisation de la couverture maladie, aux constructions hospitalières et à la croissance du nombre de médecins, ou aux réorganisations de l'industrie pharmaceutique.

C'est surtout sur ce dernier point que je vais insister, car le travail fait depuis une quinzaine d'années par les historiens

pour reconstituer la trajectoire du monde pharmaceutique entre les années 30 et les années 80 a eu pour conséquence de décentrer notre regard sur les ressorts de la « révolution thérapeutique » et de la « molécularisation ». En analysant la façon dont le « screening » (la sélection moléculaire) est devenu le modèle dominant d'innovation thérapeutique, cette historiographie a (re)mis au centre du récit la grande entreprise et ses départements de R&D, la construction des marchés et les dynamiques de prescription plutôt que le laboratoire de biologie et la diffusion de ses résultats (Gaudillière, 2016).

Mais tout d'abord un petit rappel. Avant-guerre, le monde de la pharmacie était un monde de professionnels et de petites entreprises. De professionnels parce que la pharmacie est, comme la médecine, une profession libérale, organisée autour de la possession d'un diplôme et d'un monopole d'exercice. De petites entreprises parce que le médicament, s'il est massivement consommé, relève de l'officine (où sont élaborées les préparations magistrales, à la demande du médecin et selon les recettes du Codex apprises sur les bancs de la faculté) ou de la firme de petite taille, dirigée par un pharmacien, fabricant quelques spécialités prêtes à l'emploi, combinaisons de substances répertoriées dans le Codex<sup>1</sup> ou innovations plus radicales mais aux compositions secrètes. Après 1945, le paysage bascule : la pharmacie devient un secteur industriel en prise sur un marché de masse, à forte intensité de R&D. La grande « corporation » devient le lieu du « screening » (Gaudillière, 2016).

Ainsi, dans les années vingt et trente, la firme allemande Bayer a réinventé ses dispositifs de recherche interne pour organiser une quête systématique et planifiée de nouvelles molécules cliniquement actives et commercialement viables. Le cœur de ce « screening » première manière était la conjonction entre une vaste infrastructure chimique employant des dizaines de techniciens et docteurs en charge de la synthèse à grande échelle de molécules organiques, et un laboratoire de pharmacologie où biologistes et pharmaciens multipliaient les tests sur un petit nombre de modèles animaux standards. L'originalité du système inventé par R. Domagk chez Bayer tenait moins à cette conjonction qu'à l'échelle et l'organisation des opérations. Ce dispositif, qui allait déboucher sur la mise sur le marché des premiers sulfamides, était moins une innovation intellectuelle qu'une nouvelle pratique organisationnelle, l'« industrialisation » d'une recherche polarisée par les savoir-faire des chimistes. Toutefois, parce que le screening n'est pas l'affaire d'une ou de quelques firmes mais devient bien un modèle général de R&D au cours des « Trente glorieuses », son histoire ne peut être réduite à la contingence d'une culture d'entreprise. D'où un second registre d'analyse centré sur les transformations à plus large échelle et leur rôle déterminant dans la stabilisation du régime de « l'usine à découverte thérapeutique ». Les historiens ont privilégié trois éléments : la propriété intellectuelle, les régulations administratives, le marketing scientifique.

La place croissante prise par le brevet dans l'économie du secteur est un changement majeur : jusqu'à la guerre, la

<sup>1</sup> Tout au long du XIX<sup>ème</sup> siècle et jusqu'à la Seconde Guerre mondiale, la pharmacopée a été le principal moyen de régulation de la pharmacie. Dans le contexte français, celle-ci a pris la forme d'un Codex, livre officiel rédigé par l'élite de la profession, que tout pharmacien devait posséder et qui rassemblait les protocoles de préparation de l'ensemble des substances thérapeutiques, qu'elles soient synthétiques ou tirées du vivant. Sur ce mode de régulation, voir Gaudillière et Hess, 2013.

plupart des pays européens excluait le médicament de la sphère de la brevetabilité. Les raisons de cette longue exception sont désormais bien connues (Cassier, 2008) et tiennent à deux aspects : les considérations de santé publique et la culture professionnelle des pharmaciens. Le monopole associé au brevet signifiait en effet, pour nombre de médecins, une augmentation de prix et une limitation d'accès au médicament tandis que pour les pharmaciens, ce même monopole remettait en cause leur rôle de préparateurs. Pour lever ces oppositions, la normalisation du brevet de médicament a ainsi été grandement facilitée par, d'une part, la généralisation des systèmes de protection sociale qui a relativisé les problèmes d'accès et, d'autre part, l'industrialisation de la production qui a, en pratique, éliminé la préparation magistrale réalisée à l'officine. Le passage d'un monde où l'appropriation des agents thérapeutiques passait par la marque, le secret ou le monopole technique à un mode dominé par le brevet a toutefois été nourri par l'évolution des pratiques de recherche interne et a, en retour, changé leur nature.

A partir de la fin du 19<sup>ème</sup> siècle, l'exclusion de brevetabilité des substances thérapeutiques n'impliquait pas l'absence complète d'appropriation par brevet. Celle-ci portait toutefois sur les procédures et pas sur les substances : protocoles d'isolement, séquences réactionnelles, procédés de synthèse. S'est ainsi constitué, autour des firmes chimiques et pharmaceutiques, un véritable milieu du brevet associant ingénieurs de production, avocats des services juridiques des compagnies, experts des cabinets de conseil, examinateurs des offices de la propriété industrielle, juges des tribunaux spécialisés. A travers la soumission de demandes étendues de protection ou de dépôts de plaintes pour copie illicite, ce milieu a porté un glissement de la jurisprudence du brevet de procédé au brevet de substance. En conséquence, dès la fin des années trente, il était devenu monnaie courante de considérer que la production d'une substance dont le procédé de fabrication avait été breveté constituait une infraction au régime de la propriété intellectuelle mais aussi d'accepter les demandes de brevets sur des agents thérapeutiques, dès lors que les textes ne faisaient pas référence à un usage médical.

L'émergence du brevet de médicament portant sur les substances et non plus sur les procédés a ainsi été nourrie par la « molécularisation » (chimique) des agents thérapeutiques mais elle l'a aussi renforcée. Dès lors que toute composition de matière décrite comme molécule nouvelle, du fait de son origine dans les laboratoires, devenait brevetable, investir dans la recherche interne de substances chimiques à action thérapeutique devenait un outil puissant de contrôle et de création des marchés pharmaceutiques. Un nouvel effet de boucle entre formes de savoir et régime de propriété s'est ainsi mis en place, finalement sanctionné par les changements législatifs de la fin des années cinquante qui mirent formellement fin à l'exemption de brevetabilité.

Un second facteur de transformation des rapports entre savoirs industriels et construction des marchés, qui a pesé d'un grand poids dans la généralisation du modèle de screening, est le changement des dispositifs de régulation. Dans son acception large (entendu comme dispositif intégré de la sélection des molécules à la mise sur le marché), le modèle du screening ne se réduit pas au couplage entre les labora-

toires de chimie et de pharmacologie, il inclut l'ensemble des étapes d'essais cliniques des molécules. Ceux-ci sont idéalement divisés en essais de phase I destinés à évaluer la toxicité et les effets secondaires, essais de phase II portant sur l'efficacité thérapeutique par rapport à un traitement placebo, là aussi sur des effectifs limités, et enfin essais de phase III destinés à confirmer les données d'efficacité sur une plus grande population et dans des conditions plus proches de la routine. L'histoire de l'introduction des essais statistiques standards en médecine est bien connue, en particulier les relations étroites qu'elle entretient avec les réformes du statut légal du médicament et la mise en place du système des agences. La trajectoire de la Food and Drug Administration américaine et la réforme de 1962 qui fit pour la première fois des essais contrôlés une obligation font référence en la matière (Marks, 1998). Le lien supposé avec le screening tient donc au fait que la mise en œuvre de ces différentes étapes devient une obligation administrative imposée aux compagnies.

Cette lecture insiste sur le rôle d'une alliance réformatrice associant autorités de santé publique et élite médicale académique soucieuse de contrôler le marché et les mauvaises pratiques de l'industrie. Elle fait toutefois l'économie du rôle des compagnies dans l'adoption de ces réformes. Dominique Tobell montre ainsi comment, dans le cas des Etats-Unis, la participation des grandes firmes et de leur association professionnelle aux nouvelles réglementations a très vite remplacé l'opposition au nouveau dispositif. Plus, la réforme américaine de 1962 a été cooptée comme un moindre mal face à ce qui apparaissait, dans les discussions du Congrès, comme une menace plus redoutable : un contrôle des prix et une réforme du brevet.

Quoique réalisés par des praticiens non salariés, dans des hôpitaux et centres de soins extérieurs aux firmes, les essais cliniques massivement développés à partir des années soixante-dix relèvent de l'univers de la recherche industrielle pour au moins deux raisons. La première est que le changement d'échelle des opérations et le financement par les entreprises du médicament impliquait une centralisation de l'organisation de l'expérimentation par les divisions cliniques et leurs responsables, médecins le plus souvent. Du choix des cibles jusqu'aux décisions de publication (ou non) des résultats, en passant par la définition des protocoles, toutes les décisions importantes sont ainsi devenues une affaire « interne ». La seconde raison est que cette nouvelle composante de la R&D a été intégrée au dispositif de screening et planification stratégique, un dispositif qui, dès les années soixante, est doté d'une troisième composante en sus de la sélection moléculaire et des essais cliniques : le marketing scientifique.

L'essor du marketing après la guerre a en effet profondément modifié la nature de la R&D pharmaceutique. La publicité n'était certes pas un fait nouveau de la pharmacie. Dans les années vingt et trente, en France ou en Allemagne, les annonces concernant les médicaments occupaient la première place dans les différents secteurs de l'industrie. Pour autant, les modalités et cibles de cette publicité ont profondément évolué entre 1930 et 1970.



L'émergence du marketing scientifique<sup>2</sup> correspond à un changement des cibles : la publicité par annonce, portant en majorité sur des spécialités vendues sans ordonnance et visant les patients, a cédé la place à un ensemble de médias destinés aux médecins et concernant les produits accessibles seulement par la prescription. En prise sur la professionnalisation du marketing, cette évolution est passée par une refonte des dispositifs de promotion. Priorité a ainsi été donnée à la visite médicale, ce système de représentants disposant d'une formation technique sur les propriétés des produits dont les « visiteurs » assurent la publicisation. Au sein de firmes comme Bayer ou Geigy, en trois décennies, le nombre des visiteurs est passé de quelques dizaines à plusieurs milliers. Plus généralement, les campagnes sont devenues des opérations intégrées reposant sur une palette d'outils incluant lettres personnalisées, brochures, reproductions d'articles, invitations à des conférences, produits dérivés, etc.

La croissance rapide des investissements marketing a ainsi mobilisé la science de deux manières différentes. D'une part, le marketing est lui-même devenu une activité de recherche : les divisions en charge de la planification des mises sur le marché ont ainsi fait appel aux savoirs des experts du marketing avec leur cortège de données issues de la psychologie, de la sociologie, de la sémiotique et de l'économie de la santé. Mais elles ont aussi mis en place des enquêtes sur les marchés allant bien au-delà du simple suivi des ventes et visant à comprendre l'évolution des pratiques de soin, la sociologie des médecins, leurs comportements de prescription, les attentes des patients/consommateurs. D'autre part, le marketing « scientifique » est devenu scientifique parce que la mobilisation, au sens de mise en forme et en circulation, des résultats de la recherche a acquis une place centrale dans les argumentaires de promotion destinés à influencer les pratiques de prescription.

Une conséquence majeure de cette intégration des essais cliniques et du marketing dans une perspective de prévision, à moyen terme, de l'innovation et de la construction des marchés a été l'émergence, dès les années 60, de la notion de « cycle de vie » du médicament. Issue de l'utilisation par les professionnels du marketing des concepts de la cybernétique, celle-ci met en avant le caractère provisoire des produits, leur obsolescence inévitable, et la nécessité d'un recours continu à des nouveautés. L'intégration de la recherche clinique et du marketing a ainsi fait émerger une nouvelle figure de chercheur industriel avec ces médecins engagés au long cours dans le montage, l'évaluation et la publicisation des essais. Elle a aussi créé des effets en retour par lesquelles les potentialités du marché, telles qu'évaluées par les services de marketing, ont non seulement porté la diversification par les départements de chimie et de pharmacologie de certaines classes de molécules mais aussi poussé à la redéfinition, sous l'égide des firmes et de leurs campagnes de promotion, des frontières de maladies et des besoins de santé.

## La crise de l'innovation, la réponse biotechnologique et ses alternatives

Pour qui s'intéresse aux relations entre recherche biologique et innovation thérapeutique, le paysage contemporain a des allures un peu schizophréniques. D'un côté, les technologies de la biologie moléculaire et l'étude des génomes sont, comme en agriculture, largement célébrées comme source de nouvelles formes d'intervention tels ces anticancéreux de « nouvelle génération » ciblant les circuits de régulation de la croissance cellulaire ou le couplage croissant entre identification de marqueurs génomiques et sélection « personnalisée » des patients pour leur réponse à telle ou telle « vieille » molécule. De l'autre côté, et de façon plus inattendue pour des observateurs venus de la recherche agricole, il existe, depuis le tournant des années 2000, une abondante littérature sur la crise de l'innovation pharmaceutique et la réduction du nombre de « vraies » innovations, c'est-à-dire l'introduction de molécules différentes de celles déjà connues et apportant un bénéfice thérapeutique supérieur à ces dernières.

Faire un diagnostic de « crise » n'a rien d'évident et celui-ci, comme d'autres, est contesté. Nombre de médecins et de professionnels de la santé publique arguent par exemple qu'il s'agit d'une rhétorique de l'industrie destinée à mettre en accusation les régulations pour défendre ses intérêts et non d'un déficit d'invention. De fait, la littérature sur la crise émane pour l'essentiel d'économistes et de managers de l'industrie. Elle considère trois types d'indicateurs : le nombre de NME (New Molecular Entities) approuvées chaque année par les autorités de régulation comme la FDA aux Etats-Unis, le coût de la recherche et les taux d'attrition. Le premier a connu une forte chute depuis la fin des années 90 (Cohen, 2005) mais son lien à l'innovation est problématique et la réduction a parfois été renvoyée aux changements des conditions d'examen des dossiers de la FDA. Pour le second, les calculs sont difficiles compte tenu des problèmes d'accès aux dépenses de l'industrie mais il existe un relatif consensus pour estimer que la productivité de la R&D décroît depuis deux décennies, avec une augmentation des coûts afférente au lancement d'une molécule de l'ordre de 300 à 500 % (Booth, 2004). Mais les indicateurs les plus intéressants sont les taux d'attrition, à savoir la probabilité pour une substance introduite dans le pipe-line du screening de ne pas passer d'une étape à l'autre, par exemple de la phase des essais d'efficacité et de toxicité au laboratoire à la première phase des essais cliniques humains. Ces taux d'échec sont en augmentation depuis le début de la collecte des données, c'est-à-dire les années 90, et le phénomène est particulièrement marqué pour le passage des essais cliniques de phase 2 aux essais de phase 3 lorsqu'est en jeu la démonstration d'efficacité dans des populations importantes (Pammolli, 2011).

Comment interpréter ces symptômes de productivité décroissante ? La discussion a invoqué nombre de coupables. Certains mettent en avant des facteurs cognitifs, par exemple le fait qu'en prenant pour cibles des macromolécules et mécanismes biologiques non validés, comme dans la thérapie génique, les nouvelles biotechnologies ont augmenté les risques. D'autres mettent en avant les questions d'organisation, par exemple la série de fusions qu'a connue

<sup>2</sup> Revendiqué par les industriels, le terme de « scientifique » peut d'un point de vue analytique être utilisé pour prendre en compte deux caractéristiques du nouveau marketing à destination des médecins : le recours systématique aux résultats de laboratoire et d'essais cliniques pour l'élaboration des argumentaires destinés à cadrer la prescription et le développement, sous l'égide des compagnies, de la recherche sur les marchés pharmaceutiques. Sur ce point, voir Gaudillière et Thoms, 2013.

le secteur dans les années 80 et 90 dont la conséquence serait la création de « monstres » bureaucratiques. Mais une idée très largement partagée est que l'augmentation des coûts et des échecs est un effet du changement des régulations administratives, du durcissement des exigences et des contraintes imposées par les autorités sanitaires en préalable à l'attribution d'une autorisation de mise sur le marché. On aurait donc affaire à une faillite de la régulation plutôt que de la science ou du marché.

Quelques analystes ont tenté de lier ces questions à des explorations de plus longue durée que les vingt dernières années. Un des articles les plus suggestifs et discutés « 60 years of pharmaceutical innovation » a été publié en 2009 par Munos et ses collègues (Munos, 2009). La première chose qu'ils montrent est que la décroissance du nombre d'autorisations est un phénomène à courte vue, car sur longue période, à part quelques pics, celui-ci est resté remarquablement stable. Mais cela ne veut pas dire que la crise est un simple artefact. Utilisant des données industrielles anciennes donc plus accessibles, les auteurs ont calculé les coûts d'une série d'innovation remontant aux années 50. Et très clairement, leur hausse n'est pas nouvelle. Leurs calculs suggèrent même que, depuis le début de la révolution thérapeutique, ceux-ci ont crû au « même » rythme, de façon exponentielle, sans aucune corrélation avec les changements de la régulation.

Pour un historien, cette quasi-loi est problématique. Mais si l'on ne donne pas trop de poids à la régularité quantitative du phénomène, on peut en offrir une interprétation : le problème des coûts et la crise de l'innovation ne sont pas les conséquences de changements externes, du type incitation ou régulation, mais bien le résultat d'une dynamique intrinsèque au modèle d'innovation du secteur à savoir la conséquence des contradictions - épistémiques et économiques - qui ont dès l'origine marqué le modèle du screening, contradictions qui se sont aggravées avec sa généralisation dans les années 60-80 et qui sont aujourd'hui devenues visibles.

De ce point de vue, trois sources de difficultés peuvent être identifiées :

- Des problèmes épistémiques, puisque le screening est centré sur la modélisation biomoléculaire et les propriétés des substances avec une prise en compte en fin de course et en « boîte-noire » des connaissances et de l'expérience clinique ;
- Des problèmes organisationnels dans la mesure où le screening est un dispositif linéaire du laboratoire à l'hôpital, centré sur les transferts de l'un vers l'autre, sans grandes possibilités de retour, et sur la standardisation de protocoles d'essais qui laissent peu de place à l'adaptation clinique et surtout correspondent à des modalités de soin exceptionnelles, eu égard à la routine des usages une fois la commercialisation avérée ;
- Des problèmes économiques de relation entre construction de marchés et adéquation aux besoins puisque l'articulation étroite entre marketing scientifique et essais favorise les innovations « incrémentales » centrées sur les extensions d'indications et les « me-too », ces copies, à peine modifiées, de médicaments connus.

Cette hypothèse d'un épuisement du modèle moléculaire et propriétaire de la pharmacie d'après-guerre a l'avantage de rendre compte de la dynamique historique de la crise mais aussi d'aider à comprendre la nature des réponses qui ont été explorées depuis vingt ans, la façon dont celles-ci mêlent le scientifique et l'économique et surtout tendent à tout changer pour préserver l'essentiel. Ainsi les stratégies poursuivies depuis le milieu des années 80 par les industriels ont tour à tour mobilisé l'injection de davantage de ressources dans le screening, la multiplication des fusions-acquisitions, l'extension du monopole apporté par le brevet et sa mondialisation, les investissements massifs dans les biotechnologies.

C'est sur ces derniers que je voudrais revenir dans la mesure où l'hypothèse de la crise du screening permet de révéler les liens entre financiarisation de la recherche et molécularisation du vivant.

Les sociologues et économistes de l'innovation approchent les biotechnologies contemporaines et leur inscription dans une économie dite de la connaissance à partir de trois éléments : 1) une extension de la sphère de la brevetabilité aux molécules du vivant, gènes, cellules et organismes ; 2) la création généralisée de start-ups aux frontières du monde académique engagées dans la valorisation des résultats de recherche plutôt que dans la fourniture de biens ou de services ; 3) leur financement par le capital risque et les marchés financiers en fonction des actifs de propriété intellectuelle, des résultats d'essais et des promesses de construction de marché.

L'émergence de ce « biocapital » n'aurait pas eu lieu sans d'importantes transformations politiques et institutionnelles au-delà de la création d'entreprises ou d'offices de transfert de technologies. Aux Etats-Unis, les deux principales ont été la transformation du Nasdaq en un marché spéculatif finançant des firmes dépourvues de chiffres d'affaire et l'adoption du « Bay-Dole Act », la loi permettant la valorisation commerciale de recherches effectuées sur fonds publics.

Comme ce fut le cas il y a un demi-siècle lorsque la normalisation du brevet de médicament et l'appropriation des substances plutôt que des procédés de fabrication a nourri le tournant chimique de la pharmacie et la mise en place du screening, l'acceptation, à partir de la fin des années 80, des brevets de gènes a entretenu le processus de molécularisation et la centralité donnée à l'étude des génomes. Cet effet de boucle tient au fait que la reconnaissance de la description d'une séquence comme invention et objet brevetable, parce que source d'usages industriels potentiels (diagnostics ou thérapeutiques), a attiré les investissements, multiplié les analyses et en retour les dépôts de brevets et la création de firmes. L'explosion du secteur des thérapies géniques au tournant des années 2000 en a été l'illustration flagrante.

Ce dernier exemple, parce qu'il n'a débouché que sur très peu de thérapies concrètes et validées, est aussi un excellent révélateur de la déconnection entre l'économie spéculative de la biologie contemporaine et l'économie réelle, un révélateur de la déconnection entre logiques du biocapital et logiques médicales, et finalement de la difficulté à avancer des réponses à la crise de l'innovation qui tiennent

compte des contradictions du screening. L'investissement dans les biotechnologies a en effet été légitimé comme quête de nouvelles cibles, comme un retour à la biologie après avoir épuisé les cibles biochimiques classiques. Pourtant, près de trente ans après le tournant, les résultats en terme thérapeutiques, s'ils ne sont pas nuls, sont limités de sorte que, même aux Etats-Unis et à la différence du marché des biotechnologies agricoles, celui des biotechnologies médicales reste loin derrière celui du médicament « classique ». Comme dans le cas des thérapies géniques qui tentaient de faire de l'ADN un médicament à simplement introduire dans les cellules pour en changer les propriétés, les difficultés résultent souvent de l'échec des traductions successives de la modélisation moléculaire : du modèle cellulaire ou animal aux essais cliniques, des essais de phase 1 aux essais de phase 3, des essais de phase 3 aux situations cliniques de routine. Autrement dit, changer les cibles des molécules aux biomolécules ne change que marginalement l'organisation et les logiques du screening, de sorte que les relations à la clinique et ses savoirs restent tout aussi problématiques que dans le pipe-line historique.

Souligner l'importance de cette dynamique d'intégration du biologique au screening n'implique pas qu'il n'y ait aucune alternative. Schématiquement, les réponses relevant d'un autre régime d'innovation existent et sont de trois ordres. Il y a d'une part ce qui relève des aménagements du droit de la propriété intellectuelle, qu'il s'agisse de restrictions de la sphère de la brevetabilité ou de l'usage d'un droit d'intervention de l'Etat pour des raisons de santé publique comme a pu le faire l'Inde pour permettre la production locale de génériques des antirétroviraux dans le contexte de l'épidémie de Sida. Il y a ensuite les initiatives pour modifier les dispositifs d'essais cliniques afin de réduire ce que les agences de régulation désignent comme différence entre « efficacité » (démonstrée dans le pipe-line de recherche) et « effectivité » (observée en situation d'usage réel) telle que l'intérêt accru pour les études observationnelles menées en « phase 4 » c'est-à-dire après la commercialisation. Et il y a enfin, de façon plus radicale, l'intégration de formes de savoirs « traditionnels », comme dans la reformulation et la production industrielle de préparations complexes de plantes médicinales issues des médecines d'Asie, avant tout les médecines indiennes et chinoises.

## Conclusion

Revenons pour finir à la ferme et la clinique médicale. A priori, et en dépit des multiples circulations de concepts, de techniques ou de personnes entre les deux secteurs, les dynamiques biotechnologiques en santé et en agriculture semblent assez différentes. Parce que les agriculteurs restent des producteurs (relativement) indépendants et qu'il existe une importante recherche publique, il n'y a pas d'équivalent agricole à l'intégration sous l'égide de l'industrie de l'ensemble du pipe-line d'innovation thérapeutique, il n'y a pas de discours public sur la crise de la R&D, enfin l'impact du tournant biomoléculaire a été massif ne serait-ce qu'à cause de la construction du marché des OGM. On pourrait donc en conclure que le problème du screening est un enjeu sectoriel dont l'origine tient à la spécificité de la

clinique médicale tant du point de vue de son organisation sociale (la place de la profession médicale) que de ses objectifs (la mise au point d'interventions sur les personnes). L'idée que je voudrais offrir à la discussion est toutefois que ces différences indéniables vont de pair avec une grande similitude des problèmes. On peut en effet arguer, d'une part que la reconfiguration biotechnologique des chaînes d'innovation en agriculture prend appui sur des transformations institutionnelles et professionnelles proches de ce que j'ai évoquées avec l'émergence du biocapital, et d'autre part que les tensions entre molécularisation de la recherche et clinique sont, en agronomie, aussi présentes avec la relation problématique qu'entretiennent pratiques de laboratoire et modélisation avec le travail à la ferme et la complexité des systèmes agricoles, comme en témoigne la montée des débats sur les alternatives au modèle dit productiviste et l'agro-écologie.

Donc oui, il s'agit bien dans cette trajectoire de la clinique et de la ferme plutôt que d'une exception sanitaire.

## Bibliographie

Bonneuil, C. et Thomas, F., 2009. *Gènes, pouvoirs et profits*, Paris, Quae.

Bonneuil, C. et Joly, P.-B., 2013. *Sciences, techniques, sociétés*, Paris : La Découverte.

Bonneuil C. et Pestre, D. (direction), 2016. *Le siècles des technosciences*, Paris : Le Seuil.

Booth, B. and Zimmel, R., 2004. « Prospects for productivity », *Nature Reviews Drug Discovery*, 3 (2004): 451-456.

Bud, R., 1993. *The Uses of Life: A History of Biotechnology*, Cambridge (UK), Cambridge University Press.

Clarke, A., 1998. *Disciplining Reproduction. Modernity, American Life Sciences and the 'Problems of Sex'*, Berkeley: University of California Press.

Cassier, M., 2008. Patents and Public Health in France. Pharmaceutical Patent Law in the Making at the Patent Office between the Two World Wars, *History and Technology*, vol. 24 (2008), 135-151.

Cohen, F., 2005. Macro trends in pharmaceutical innovation, *Nature Reviews Drug Discovery*, 4 (2005): 78-84.

Gaudillière, J.-P., 2002. *Inventer la biomédecine*, Paris, La Découverte.

Gaudillière, J.-P., 2006. *La médecine et les sciences, 19<sup>ème</sup>-20<sup>ème</sup> siècles*, Paris, La Découverte.

Gaudillière, J.-P., 2016. Une manière industrielle de savoir » in Bonneuil C. et Pestre, D. (direction), *Le siècles des technosciences*, Paris : Le Seuil, p. 85-105.

Gaudillière, J.-P., Hess, V., 2013. *Ways of Regulating Drugs in the XIXth and XXth Centuries*, Basingstocke: McMillan.

Gaudillière, J.-P., Thoms U., 2014. *The Development of Scientific Marketing in the 20th Century: Research for Sales in the Pharmaceutical Industry*. New York, Pickering & Chatto.

Greene, J., 2007. *Prescribing by Numbers: Drugs and the Definition of Disease*. Baltimore (MD), Johns Hopkins University Press.

Kohler, R., 2002. *Landscapes and Labscapes: Exploring the Lab-Field Border in Biology*. Chicago, The University of Chicago Press.

Lesch, J., 2007. *The First Miracle Drug: How Sulfa Drugs Transformed Medicine*. Oxford, Oxford University Press.

Marks, H., 1998. *The Progress of Experiment: Science and Therapeutic Reform in the United States (1890-1990)*. Cambridge (UK), Cambridge University Press.

Mendras, H., 1967. *La fin des paysans*. Paris, SEIDES.

Munos, B., 2009. Lessons of 60 years of pharmaceutical innovation, *Nature Reviews Drug Discovery*, 8(2009): 959-968.

Pammolli, F., Magazzini, L. and Riccaboni, M., 2011. The productivity crisis in pharmaceutical R&D, *Nature Reviews Drug Discovery*, 10 (2011): 428-438.

Quirke, V., 2008. *Collaboration in the Pharmaceutical Industry: Changing Relationship in Britain and France (1935-1965)*. New York, Routledge.