

POLITIQUE DE RECHERCHE ET CHOIX ORGANISATIONNELS DE L'ASSOCIATION FRANCAISE DE LUTTE CONTRE LA MUCOVISCIDOSE

par Philippe Larédo¹ et Bernard Kahane²

© Sciences Sociales et Santé, Vol 16 n°3, septembre 1998 pp. 97-128

Résumé : Cet article porte sur l'engagement de l'AFLM dans la recherche et distingue deux périodes. Dans un premier temps, l'adoption d'un modèle classique de gestion publique de la recherche a suscité la création d'une véritable communauté de recherche. Cela a également conduit à une diversification progressive des recherches soutenues. Quatre types ont ainsi été identifiés qui, pour continuer à cheminer sur la voie de la thérapie, réclament chacun des modalités d'intervention différentes. Cette diversification induit pour l'association de nouvelles exigences dans la gestion de son effort de recherche. Elles concernent l'arbitrage entre types d'action, la définition au cas par cas de la forme de ses interventions et le suivi en temps réel des actions. Elles ont conduit l'association à repenser son organisation, esquissant une nouvelle approche distincte à la fois des modèles public et industriel de gestion de la recherche.

INTRODUCTION

Les associations de malades ont pris une place grandissante dans la recherche et tout spécialement dans la recherche liée aux maladies génétiques héréditaires, ces maladies cataloguées d'orphelines car touchant trop peu de malades pour être considérées comme prioritaires par les politiques de santé ou intéressantes pour les entreprises pharmaceutiques. Paterson et Barral (1994) ont étudié l'émergence de ces associations qui les distingue d'une part des « charities » et d'autre part des associations pour la prise en charge du handicap. Un des traits caractéristiques de ces associations, outre leur conduite directe par les malades ou leurs parents, est leur engagement dans la recherche et l'objectif qui le sous-tend : non seulement la prise en charge des malades mais également la guérison (voir sur ce point l'autobiographie de son engagement par le président de l'AFM, Barataud, 1992).

Cet article porte sur la politique de recherche de l'association française de lutte contre la mucoviscidose (AFLM). Il s'appuie sur l'audit stratégique que nous avons conduit à sa

¹ Economiste, Centre de Sociologie de l'Innovation, Ecole des Mines de Paris, 60 bd Saint Michel, 75272 Paris cedex 06.

² Professeur de gestion, Institut Supérieur de Technologies et Management, Chambre de Commerce et d'Industrie de Paris, Pôle universitaire Léonard de Vinci, 92916 Paris La Défense cedex.

demande (AFLM-CSI, 1996) pour rendre compte des effets de son action passée et identifier les raisons des blocages ressentis par son conseil d'administration.

L'adoption, dans un premier temps, d'un modèle classique de gestion publique de la recherche (délégation des priorités et des choix à un comité de « pairs » scientifiques) a eu pour effet principal la construction d'une véritable communauté de scientifiques intéressés par la maladie (point 1). Mais l'analyse des résultats obtenus souligne les limites de ce choix politique. Les conditions jugées nécessaires par les scientifiques impliqués pour aller plus avant sur le chemin de la guérison conduisent à identifier quatre types complémentaires d'action qui nécessitent chacun des formes d'intervention spécifiques (point 2). Ces formes mettent en avant trois exigences organisationnelles non prises en compte par le modèle classique de gestion publique de la recherche. Elles ont engagé l'association dans une innovation organisationnelle, certes encore largement en devenir, mais qui esquisse une « troisième voie » et un nouveau modèle de gestion des priorités « collectives » de recherche (point 3).

L'ENGAGEMENT DE L'AFLM DANS LA RECHERCHE

L'association a été initialement constituée par des familles de malades dont les enfants sont atteints de cette maladie génétique mortelle tandis que leurs parents sont en bonne santé (porteurs hétérozygotes sains du trait génétique). Les parents voient donc littéralement leur enfant mourir sous leurs yeux après une longue évolution douloureuse et invalidante.

L'engagement de l'AFLM dans la recherche date du début des années 80, il prend une nouvelle ampleur du fait de la découverte en 1989 du gène CFTR de cette maladie monogénique et l'espoir de guérison par thérapie génique qu'il suscite. L'action de l'association change alors d'échelle, à la fois par l'accroissement des ressources directement collectées par l'association à travers les « virades de l'espoir » (la recherche y est l'argument majeur) et par l'effet du téléthon avec le versement annuel par l'AFM d'une somme dédiée à la thérapie génique.

Entre 1989 et 1995, plus de 100MF sont ainsi consacrés à la recherche, soit près de la moitié des moyens totaux dont l'association dispose sur cette période³. Deux choix durables organisent cet engagement : d'une part l'intéressement direct d'un industriel, Transgène, à cette pathologie, d'autre part la constitution d'un milieu spécialisé mais fragmenté de recherche.

³ En 1995, les autres engagements de l'association, hors frais de collecte, concernent l'action thérapeutique (principalement le soutien aux quelques 50 centres de soins qui suivent des patients atteints de mucoviscidose, 17%), la qualité de la vie (qui comprend notamment le soutien individuel aux familles, 15%), la vie associative (avec le rôle de la cinquantaine de délégations dites régionales, 6%), la communication (entre les membres et pour mieux faire connaître la maladie, 8%), enfin l'administration même de l'association (5%).

L'INTERESSEMENT DE TRANSGENE A LA MUCOVISCIDOSE

Dès 1989 un partenariat est établi entre l'association et la plus importante des entreprises de recherche en biotechnologie qui ait été créée en France dans les années 80, Transgène. Pendant une première période entre 1989 et 1992, Transgène s'est comportée comme une « société de recherche sur contrats » se focalisant sur des outils génétiques (anticorps monoclonaux mis à disposition des chercheurs qui les demandent) et la production de souris transgéniques pour des tests animaux (cette seconde voie n'ayant, semble-t-il, pas abouti). Au cours de l'année 1992, Transgène effectue un virage stratégique complet, abandonnant en grande partie ses axes antérieurs pour se recentrer sur la thérapie génique. Quatre ans plus tard, son directeur général adjoint explique ainsi la stratégie de la firme. D'abord il fallait se métamorphoser en un « pharmacien » à part entière avec tout ce que cela supposait d'investissements pour garantir de bonnes pratiques de production. Ensuite il fallait centrer les projets et tenir compte de deux situations contrastées : (a) les marchés massifs pour lesquels une PME n'est pas adaptée, la firme se limitant aux phases de pré-développement (jusqu'aux tests de phase 2) et s'efforçant ensuite de passer un accord avec des partenaires d'envergure mondiale (comme elle vient de le faire pour le cancer), (b) les marchés de petite taille, largement liés aux maladies génétiques où Transgène veut devenir industriel à part entière et vendre ses « médicaments ». La mucoviscidose est la première maladie visée par cette seconde stratégie.

Le premier objectif de l'association apparaît donc bien engagé. Qui plus est, il porte rapidement ses premiers fruits. Un premier essai clinique a lieu aux Etats-Unis dès 1993 sur la base d'un vecteur adénovirus fourni par un chercheur français qui était alors soutenu par l'AFLM. Il est rapidement suivi d'autres en 1994 le premier essai clinique français (Mucoviscidose n°65). Cet essai a ceci de particulier qu'il rend compte des principaux choix de l'association : c'est la recherche qui a trouvé le vecteur adénovirus, c'est l'entreprise mobilisée, Transgène, qui l'a produit et c'est un des principaux centres cliniques soutenus qui l'a mis en œuvre. Ces essais ne tiendront pas leurs promesses initiales (Orkin et Motulsky, 1995) et dès 1995 on saura que la route risque d'être longue avant que l'on puisse envisager une thérapie. Comment, dès lors, maintenir l'engagement de ce partenaire industriel?

LA CONSTITUTION D'UN MILIEU PUBLIC DE RECHERCHE SUR LA MUCOVISCIDOSE

Le second choix de l'association consiste à déléguer à un conseil scientifique la responsabilité d'allouer les moyens disponibles pour la recherche, à l'exception de l'engagement industriel précité. Ce conseil a une triple responsabilité : « la promotion (de la maladie), l'animation (des recherches) et l'évaluation (des propositions) »⁴. Pour ce faire, il a eu recours à un appel d'offre général, très largement libellé de façon à

⁴ Sauf mentionné explicitement, les citations proviennent des entretiens effectués auprès de membres du conseil d'administration et des professionnels de son secrétariat, notamment son directeur et les directeurs scientifiques successifs de 1990 à 1996.

n'exclure aucune approche, à ne dissuader aucune bonne volonté car la priorité, l'unique priorité nous diront même les responsables de l'association, était d'attirer les chercheurs, de faire en sorte qu'il y ait de plus en plus de scientifiques intéressés par la maladie. Cet appel d'offre est complété au début des années 90 par quelques actions thématiques prioritaires qui sont ensuite intégrées dans un second appel d'offre couvrant tous les aspects liés à la thérapie génique (ARTEMIS), ouvert internationalement et privilégiant les collaborations entre chercheurs dans des « réseaux ». Ces actions ont eu pour effet d'identifier, de recruter et de stabiliser une communauté de chercheurs.

Le recrutement et la stabilisation d'un milieu de recherche spécialisé

Le bilan synthétique des interventions des trois dernières années (1993 à 1995) souligne le succès de la mobilisation de la recherche publique pour une maladie dite orpheline. On recense ainsi 80 équipes soutenues couvrant l'ensemble du paysage français (cf encadré n°1).

Encadré n°1 : Quelques éléments sur la mobilisation de la recherche publique.

source : livrets annuels financement de la recherche de l'AFLM et fiches de contrats.

Sur 3 ans (1993-1995) l'AFLM a distribué 60 annuités de bourses et 130 contrats (pour la plupart annuels). Ces quelques 190 soutiens concernent 80 équipes réparties sur 40 sites géographiques différents : 21 en région parisienne et 17 en province.

Sur ces 80 équipes, moins du tiers a touché 300 KF sur la période, c'est à dire 100KF/an. Parmi les 23 gros bénéficiaires, qui sont eux-mêmes répartis sur 19 sites différents, seulement 5 ont touché 1 MF ou un peu plus sur 3 ans.

L'analyse détaillée des opérations (telles qu'en rendent compte les demandes de subventions adressées à l'AFLM) complétée par celle ultérieure des équipes grâce aux entretiens réalisés, met en évidence deux traits caractéristiques de l'intervention de l'association dans la recherche. Tout d'abord elle pointe la faible participation des *cliniciens* aux activités de recherches soutenues par l'association. Ensuite, l'insertion institutionnelle des équipes soutenues oppose fortement deux groupes eux mêmes divisés en deux sous-groupes.

- Des *petites équipes* isolées et dotées d'une faible reconnaissance institutionnelle d'un côté. Au sein de ce groupe, on distingue d'une part les *partenaires historiques* de l'association et, d'autre part, les *jeunes équipes* sur lesquelles l'association fait des paris.

- Des équipes reconnues de l'autre. Ces dernières se subdivisent en fonction de leur implication vis à vis de la mucoviscidose. Le groupe le plus important concerne des équipes fortement impliquées (généralement à travers leurs responsables) : elles consacrent une part significative de leur potentiel de recherche à la mucoviscidose car celle-ci s'est avérée constituer un modèle pertinent pour tester leurs concepts, théories ou approches. A l'opposé, un second groupe constitué d'une vingtaine d'équipes, a testé la mucoviscidose comme modèle possible mais l'a abandonné compte tenu de son faible intérêt pour leurs travaux.

En 1995 l'identification et le recrutement des équipes peuvent donc être considérés comme terminés. L'appel d'offre générique a permis un balayage large au terme duquel s'est progressivement opérée une auto-sélection des équipes : seules celles désireuses ou qui percevaient l'intérêt de s'investir dans la mucoviscidose ont continué à proposer des projets. Cette situation a deux conséquences majeures. L'association façonne « l'identité recherche » de la maladie - à travers les équipes qu'elle a intéressées à la maladie, les traductions qu'elles opèrent et les liens, les équivalences qu'elles construisent. Mais elle ne fait pas que cela. Les entretiens nous ont montré que, pour beaucoup d'équipes, la mucoviscidose n'était pas seulement un modèle commode ou pertinent pour leurs questions scientifiques, mais que la maladie était progressivement devenue constitutive de la définition même des axes stratégiques de l'équipe mobilisée voire de l'unité de recherche dans lesquelles elles s'insèrent. Comment dès lors l'association doit-elle se comporter vis à vis de ces collectifs de recherche qui s'investissent durablement dans la recherche sur la maladie? Le soutien à un milieu spécialisé en voie de constitution et la poursuite de l'objectif thérapeutique de l'association peuvent s'avérer contradictoires.

Une fragmentation forte des activités de recherche

Dans quelle mesure l'objectif de mise en réseau s'est-il concrétisé et a-t-il conduit à l'émergence de nouvelles infrastructures de recherche à l'instar de celles initiées par les programmes communautaires de recherche que nous avons étudiés de façon approfondie (Larédo et al., 1992, Larédo 1997)? Les visites faites nous ont permis de dresser un état des lieux des activités et des coopérations. Ce qui frappe alors, malgré l'insistance de l'association sur les réseaux, c'est l'aspect fragmentaire, limité et conjoncturel des collaborations observées. Or nous avons, dans nos recherches antérieures, souligné l'importance des investissements qu'il faut effectuer pour pouvoir dépasser le seuil de l'échange de résultats et entrer dans une véritable collaboration avec partage de tâches, mise au point de tests comparatifs, validation croisée des résultats, etc. Nous avons notamment montré que cela passait par un important travail d'harmonisation des pratiques de laboratoires et la mise en place d'une logistique forte qui fait qu'en tous points d'un réseau on sait ce que veulent dire les données que produit une équipe membre, on sait comment prélever un échantillon ou cultiver une souche pour qu'ils soient utilisables par tous, on sait également comment utiliser les matériaux, réactifs et autres anticorps fournis par les collègues... Un indicateur fort de l'existence de réseaux tient donc aux échanges de matériel de recherche qu'effectuent entre elles les équipes, à la mise en place d'une démarche « qualité » et à la logistique requise.

Or nous n'avons rien trouvé de cela à quelques rares exceptions - comme pour l'électrophysiologie avec une petite équipe parisienne, soutenue à bout de bras par l'association. Chaque équipe de recherche a bâti séparément son accès aux matériaux de base et/ou aux prélèvements sur les malades. Nous n'avons pas trouvé de cas, y compris dans le cadre des réseaux ARTEMIS, où les équipes de recherche soutenues par l'AFLM échangeaient des cultures de matériel biologique, mettaient en place des tests croisés de qualité ou autres... Si efforts il y avait, ils relevaient plutôt des cliniciens fournissant

bénévolement - et le plus souvent sans retour - aux équipes les prélèvements qu'elles leur demandent. Bien plus, lorsque nous avons observé de tels réseaux - ou leur embryon - nous avons constaté qu'ils s'organisaient avant tout sur une base locale et autour de cliniciens fortement impliqués mais peu ou pas du tout soutenus en matière de recherche⁵. Dès lors que les équipes collaborent peu entre elles, il est logique de retrouver le constat porté par un ex-directeur scientifique de l'association sur la faiblesse des liens interdisciplinaires et sur la fragmentation concomitante à laquelle cela conduit dans l'expression des problèmes de recherche. L'approche adoptée a permis de multiplier les options et les approches, mais elle rend difficile toute comparaison entre ces dernières et toute focalisation sur celles qui s'avèrent les plus prometteuses.

UN ENJEU STRATEGIQUE POUR L'ASSOCIATION : PRENDRE EN COMPTE LA DIVERSITE DES TYPES D'ACTION DE RECHERCHE ET DEVELOPPEMENT

Au terme de six années d'action, les effets sont donc importants. Cependant, ils manifestent une double tension : un industriel mobilisé mais un horizon qui s'éloigne, des chercheurs impliqués mais sans synergies manifestes. Ce constat va conduire l'association à demander au conseil scientifique de faire un point sur la situation et les perspectives : il y consacra une large part de ses activités de l'année 1995 avec, au début de l'année 1996, un séminaire spécial sur le « rapport de conjoncture et de prospective » ainsi préparé. Elles vont également inciter l'association à nous confier ce qu'elle qualifie initialement d'audit et qui, au terme d'une longue interaction, s'est transformé en une analyse des procédures mises en œuvre au regard des actions menées, de leurs effets et des demandes exprimées par les chercheurs quant aux formes d'intervention de l'association. Ce questionnement nous a conduit à centrer le regard sur les projets mêmes des chercheurs.

Nous nous sommes appuyés sur la typologie effectuée (cf supra) pour constituer un échantillon structuré de vingt-cinq équipes (plus Transgène) réparties sur neuf sites parisiens et huit sites provinciaux. Trente chercheurs ont alors été rencontrés. Les entretiens ont en moyenne duré trois heures. Ce tour des laboratoires, complété par les travaux du conseil scientifique, a néanmoins été suffisant pour nous confronter à quatre situations très contrastées que nous allons aborder tour à tour : les recherches exploratoires et la « veille scientifique », les « services communs » et les « ressources clés », les actions thématiques ainsi que les développements diagnostiques et thérapeutiques. Leur seul énoncé met en perspective le constat précédent. L'homogénéité de l'action de recherche n'est qu'apparente, de premiers résultats existent qui ont initié un

⁵ Nous avons ainsi été confrontés à quatre réseaux en constitution, trois réseaux organisés autour de cliniciens à Lyon et en région parisienne (à Cochin et Necker) et un réseau à Brest autour d'un chercheur.

cheminement et dessinent des voies différentes pour la recherche - développement sur la mucoviscidose.

LA VEILLE SCIENTIFIQUE ET LES RECHERCHES EXPLORATOIRES

Entretien après entretien, nous avons été confrontés à l'énorme incertitude qui entoure les maladies génétiques. Qui peut dire aujourd'hui que les voies actuellement reconnues comme pertinentes déboucheront, qui peut risquer de bloquer aujourd'hui tous les moyens sur ces seules voies alors que les incertitudes scientifiques et techniques demeurent très fortes et que des voix discordantes suggèrent d'autres directions à explorer et, du moins, à ne pas abandonner trop tôt?

Dans des domaines aussi incertains (la thérapie génique avec ses problèmes de pénétration, d'expression et de maintien du gène dans la cellule hôte), il s'agit d'éviter de s'enfermer trop vite et de se donner les moyens d'identifier suffisamment tôt d'autres voies qui peuvent très bien s'avérer plus fécondes que celles suivies jusqu'alors. La veille scientifique se centre sur ce que d'aucuns nomment, par analogie avec les innovations, la science de rupture et sur les chercheurs qui se veulent, pour reprendre l'expression de l'un d'entre eux à propos de ses travaux sur la maladie, des briseurs de dogme.

Pour cela, l'appel d'offre ouvert (et même complètement ouvert, sans priorités marquées mais en informant des actions menées par ailleurs) s'avère un outil indispensable. Il ne s'agit alors plus de soutenir tous les bons projets des équipes s'intéressant à la maladie, mais d'identifier les quelques paris qu'on fait à côté des voies jugées les plus réalistes et qu'on poursuit par ailleurs. Cela conduit certains de nos interlocuteurs à préconiser une pratique renouvelée des appels d'offre qui n'est pas habituelle dans le paysage français. Cela suppose d'abord une double évaluation qui soit la plus stricte possible : une évaluation de la qualité scientifique (en faisant appel au cas par cas à des scientifiques incontestés de la discipline - pharmacologie, biologie structurale, etc. - et externes aux problèmes de la maladie), une évaluation de l'originalité problématique que seul un conseil scientifique ayant une vue d'ensemble de l'action paraît à même de conduire. Cela suppose également une modification des règles de soutien : aucun travail de recherche de ce type n'est susceptible de déboucher en un an et, si l'on veut se donner une chance véritable de résultats effectifs, il faut s'engager sur une période suffisamment longue. Un tel engagement ne saurait cependant se concevoir sans en suivre de près le déroulement et, comme l'enjeu est une science de « rupture », ce suivi doit avant tout être scientifique c'est à dire relever ou émaner directement du conseil scientifique qui a sélectionné les projets.

L'exploration et la veille scientifique ainsi comprises - c'est à dire l'identification des nouvelles voies et des directions porteuses d'avenir - sont donc des activités lourdes réclamant un investissement fort. Leur rôle d'ouverture est d'autant plus important que la poursuite des voies les plus réalistes, celles qui se dégagent de la phase de large soutien indifférencié qui a précédé et dont le conseil scientifique s'est fait lui-même l'écho dans

son rapport de conjoncture de 1996, conduit à une structuration forte des interventions autour des trois autres types d'action mis en exergue par les chercheurs.

LES SERVICES COMMUNS ET LES RESSOURCES CLES

Le rapport de conjoncture du conseil scientifique (1996) insiste fortement sur les « services communs » nécessaires au bon déroulement de nombre de projets. De quoi s'agit-il? L'avancement des recherches nécessite un certain nombre de moyens qui partagent trois caractéristiques : ils sont indispensables pour les travaux d'un ensemble d'équipes ; ils sont souvent difficiles d'accès (les équipes gaspillent leurs forces à s'organiser pour en disposer ou les produire); enfin ils constituent un support indispensable si on veut pouvoir organiser des évaluations comparatives entre voies proposées. Les chercheurs posent donc la question de la création d'une véritable infrastructure de recherche qui passe par le déploiement d'une série de services auxquels les chercheurs puissent accéder quand ils en ont besoin ou qui servent de support à la création de références et de standards. Nous avons ainsi identifié - dans les discussions avec les équipes et en nous appuyant sur le rapport de conjoncture du conseil scientifique - quatre services différents que l'encadré n°2 présente. Leur liste est en soit instructive car, c'est du moins l'hypothèse que nous faisons, ils se retrouvent dans la plupart des programmes de prise en charge d'une maladie orpheline. Ils portent sur la constitution de bases de données de cas, sur l'infrastructure nécessaire à la réalisation d'essais multicentriques, sur la production et la mise à disposition de modèles et d'outils, sur les « ressources clés » dans l'avancement des travaux.

Encadré n°2 : les services communs et ressources clés pour la recherche sur la mucoviscidose

- Le premier service commun concerne la constitution d'une *base de données sur les cas cliniques particuliers* (notamment pour les formes tardives ou pour les familles avec une discordance entre phénotype et génotype). Pour les généticiens c'est une condition nécessaire à l'amélioration de la définition de la maladie et du conseil génétique. Mais cela pose de nombreux problèmes éthiques, juridiques, etc., qui, probablement, ne peuvent être pris en charge qu'au niveau de l'association.

- Le second type de service commun concerne les nombreux essais multicentriques que le conseil scientifique a jugé indispensables pour l'amélioration des conditions de vie des malades : sur le traitement de l'inflammation, sur la kinésithérapie, sur les transplantations et les bronchiolites oblitérantes, sur les aspects nutritionnels (dont les travaux canadiens montrent l'importance), sur la qualité de vie des patients (grossesse, paternité, compliance thérapeutique). Malgré cela, il a constaté le très faible nombre d'essais conduits en France. Selon les membres du conseil scientifique, les limites tiennent moins à leur coût qu'à la capacité des cliniciens à concevoir et conduire de tels projets. Ce type d'essais réclame à la fois une pratique de recherche (notamment pour la réalisation et l'évaluation de protocoles), des moyens humains (on a parlé d'assistants de recherche clinique) et une logistique qui vont au delà de ce dont un service clinique dispose généralement en France. Faut-il dès lors constituer une infrastructure ou un soutien logistique à même de pallier les déficiences françaises en la matière?

- Le troisième type de service commun concerne *la production et la mise à disposition de modèles et d'outils*. Ces modèles et outils sont non seulement nécessaires pour faciliter les recherches des équipes,

mais encore, ils sont un point de passage obligé dès lors que les chercheurs veulent conduire des tests comparatifs pour apprécier l'efficacité relative des différentes approches concurrentes aujourd'hui développées.

Deux besoins complémentaires ont été identifiés. Ils concernent en premier lieu, sur le modèle de ce qui existe à l'ANRS, la constitution d'un catalogue qui recense les outils (anticorps monoclonaux, plasmides, sondes, etc) comme les modèles (lignées cellulaires, animaux transgéniques, etc...), leurs conditions d'accès et celles nécessaires pour leur maintien et leur utilisation dans le laboratoire. Encore faut-il qu'il y ait effectivement des producteurs (comme Transgène pour les anticorps monoclonaux). Le conseil scientifique a, en second lieu, insisté sur la nécessité de disposer de modèles animaux (souris transgéniques, lapins voire plus gros animaux comme les chiens ou les porcs) et de modèles cellulaires permettant d'étudier préalablement *in vitro* les mécanismes d'adhérence sur les cellules cibles dans l'inflammation/infection ou dans la thérapie génique.

- On rejoint le quatrième type de service commun. Les *ressources clés* correspondent à des compétences utiles pour tous ou à des centres qui se dédient à la production de modèles ou instruments fiables. Cela réclame souvent des investissements longs et coûteux (ainsi, dans un autre cas, on nous a cité un pas de temps d'une décennie voire plus, pour arriver à stabiliser un type de souris transgénique). Nos visites nous ont confrontés à deux laboratoires dont l'activité était en tout ou grande partie centrée sur le développement de telles ressources clés pour la mucoviscidose. Il s'agit d'un centre de recherche qui développe, à partir de matériel humain, plusieurs modèles de poumon, notamment un modèle 2D de migration des cellules dans le poumon et un modèle 3D de réparation de l'épithélium respiratoire. Ils devraient permettre de faciliter le test en laboratoire de l'efficacité de molécules pharmaceutiques comme d'approches différentes de thérapie génique. De même, la mesure de l'efficacité de la transfection au niveau cellulaire constitue un point de blocage qu'aujourd'hui seule l'électrophysiologie semble en mesure d'aborder. On est là face à un outil indispensable mais dont tous s'accordent à dire qu'il est complexe à manier et réclame des compétences pointues. L'AFLM a ainsi choisi de soutenir la création d'une équipe spécialisée autour d'un clinicien chercheur de retour des Etats-Unis.

Chacun de ces enjeux, chacune de ces ressources suppose des formes d'organisation à chaque fois spécifiques, un travail patient de construction et un soutien de longue haleine, autant d'aspects qu'un appel d'offre ne saurait prendre en charge et qui réclament des choix lourds. Vaut-il mieux soutenir des centres de recherche établis ou de jeunes chercheurs prometteurs mais isolés et non reconnus institutionnellement pour développer des ressources clés? Comment favoriser le développement d'essais multicentriques bien maîtrisés (notamment pour en limiter les conséquences sur la vie quotidienne des patients)? Faut-il créer une structure ad-hoc de production? Vaut-il mieux chercher à passer un accord avec une entreprise ou un laboratoire spécialisé? Et dans ce cas faut-il passer également un accord avec son institution d'appartenance? Ou bien encore est-il préférable de créer un laboratoire hors-murs? Faut-il créer des postes d'accueil permettant à des médecins un passage provisoire par la recherche? etc.

Toutes ces questions renvoient à des choix politiques et stratégiques de l'association. Elles confrontent l'association à un problème délicat, celui des « infrastructures de recherche » nécessaires dès lors que l'exploration est en partie achevée et qu'on choisit d'avancer dans la voie des traitements, qu'il s'agisse d'améliorer la prise en charge actuelle (ce qu'on appelle les bonnes pratiques médicales et dont les essais multicentriques sont une clé) ou de permettre d'accélérer le travail des chercheurs sur les nouvelles thérapies.

LES ACTIONS THEMATIQUES

Les moyens communs ne sont pas la seule question avancée par les chercheurs. Ils posent également la question de la mise sur pied d'actions thématiques lorsqu'on est confronté, comme dans plusieurs cas pour la recherche sur la mucoviscidose, aux trois conditions suivantes : de premiers travaux ont permis d'identifier un problème et de reconnaître son importance, mais le constat a également été fait de l'importance des recherches à effectuer pour pouvoir le résoudre, et le tour effectué des acteurs susceptibles de l'aborder a enfin mis en exergue la nécessité d'un effort de structuration du milieu. Comme l'ont montré de nombreux exemples dans d'autres domaines (notamment énergétiques), il s'agit alors par étapes successives de : (a) favoriser une sélection des voies à explorer, (b) amener les équipes qui partagent les mêmes approches à se réunir pour créer une masse critique et avancer plus vite, (c) favoriser une évaluation comparative des différentes approches ainsi explorées pour progressivement se concentrer sur les plus prometteuses. Le rassemblement des forces est alors tel qu'il permet d'avancer plus rapidement dans la résolution du problème ou dans la démonstration de l'existence d'une ou deux options crédibles à même de convaincre des acteurs industriels ou cliniques de se lancer dans leur développement. Trois aspects importants méritent d'être soulignés dans cette perspective.

(i) C'est un enjeu permanent que de se donner les moyens *d'identifier les problèmes* qui méritent une action spécifique. Ainsi, nous avons notamment été frappés par le décalage très important qui existe entre les discours sur l'importance de l'inflammation dans la maladie et l'aspect embryonnaire et fragmentaire des travaux de recherche la concernant. La conférence de consensus de 1993, le rapport de conjoncture (janvier 1996) comme le colloque de Necker (juin 1996) témoignent de la capacité à pointer de tels enjeux, sans que pour autant une action coordonnée ait pu être mise sur pied.

(ii) On est souvent *conduit assez tôt à arrêter* l'exploration tous azimuts et à opérer des choix dans les soutiens qu'on accorde. Par exemple, le conseil scientifique a posé cette question en matière de recherche sur les vecteurs pour la thérapie génique. Certains membres ont en effet jugé qu'il n'était pas question pour l'association de poursuivre un soutien égal à toutes les voies, qu'il fallait en choisir certaines prioritaires et se donner seulement les moyens de suivre l'avancement des autres ainsi que les travaux et les essais qui se font ailleurs sur d'autres maladies. Mais comment faire? Le conseil n'a pas su le dire, malgré les questions pressantes qui lui étaient posées par le représentant du Conseil d'Administration responsable de la recherche.

(iii) Deux dimensions fortes caractérisent enfin les actions thématiques. Tout d'abord, la continuité voire la *persistance* dans l'action est une condition sine qua non de l'obtention de résultats. Mais ceci ne saurait se faire sans se donner les moyens de ré-examiner périodiquement la pertinence des choix effectués. *L'évaluation* devient alors une modalité cruciale de la conduite de l'action : c'est elle, et elle seule, qui a permis, dans un autre

cas, de voir que l'avancement des équipes n'était pas égal ou de poser le problème de la capacité industrielle de l'entreprise à laquelle l'action était associée.

Dans bien des domaines, l'exploration et l'identification des compétences sont, nous l'avons dit à plusieurs reprises, terminées. Il devient dès lors difficile de continuer « comme avant ». Les problèmes centraux retenus (que ce soit de manière formelle ou pas) réclament une concentration des moyens (c'est d'ailleurs ce qui est observé pour la thérapie génique au détriment des autres approches). Sans moyens clairs pour maîtriser cette concentration, on peut arriver à des décalages forts entre ce qui est jugé prioritaire et ce qui est de fait soutenu. La question est donc posée d'une modification des pratiques pour que l'association se dote à la fois d'une capacité stratégique à même d'identifier et de sélectionner les problèmes réclamant de telles actions thématiques, et de procédures à même de favoriser la mise en réseau et la concentration progressive des efforts.

LES PROJETS DE DEVELOPPEMENTS THERAPEUTIQUES ET DIAGNOSTIQUES

Le quatrième type d'action est probablement aujourd'hui le plus sensible pour l'association et sa lancinante question des perspectives thérapeutiques. De ce point de vue, le tour des laboratoires est reconfortant. Il permet de se rendre compte que les efforts de l'association ont déjà porté leurs fruits et que le soutien aux projets de développements thérapeutiques est une question que posent d'ores et déjà plusieurs chercheurs à l'association. C'est également une question qui interpelle fortement les pratiques actuelles de gestion.

Dans plusieurs cas l'association est confrontée à des acteurs qui ont suffisamment avancé leurs travaux de recherche pour considérer qu'il faut passer à l'acte et les transformer en des produits industriels qui permettent de mieux diagnostiquer ou soigner, voire de guérir. Ces acteurs sollicitent de l'association une intervention qui se ne limite pas au seul engagement financier. Dans certains cas nos interlocuteurs ont même demandé que cette intervention porte sur d'autres équipes ou partenaires - entreprises entre autres - dont l'intéressement est jugé nécessaire au succès du projet. De tels projets ont pour caractéristique de construire des réseaux complexes entre chercheurs de disciplines différentes mais aussi et surtout avec des cliniciens, des malades et des industriels. Ils réclament toujours un ancrage avec les autorités publiques, notamment pour la mise en œuvre de tests, pour la conduite des phases de validation clinique, pour les autorisations de mise sur le marché, pour l'organisation du traitement. Ils confrontent donc l'association à des problèmes nouveaux pour elle dont rendent compte les trois exemples ci-après. Ces exemples ont été choisis parmi d'autres eu égard aux questions très différentes qu'ils posent à l'association.

Cas n°1 : Une nouvelle molécule pour agir sur l'aspect fonctionnel de CFTR et sa régulation?

Le premier cas nous confronte à une équipe qui, dans un gros laboratoire du CNRS, se consacre entièrement à la pharmacologie de la mucoviscidose, est activement soutenue par son directeur d'unité et considère avoir découvert une molécule d'intérêt pharmaceutique pour la mucoviscidose. Ces chercheurs ont réussi à capter l'intérêt d'un industriel connu jusqu'à ce que celui-ci quitte le domaine strict de la pharmacologie, évalue, statistiques à l'appui, le marché potentiel concerné... et se désintéresse du projet. Du coup, voilà nos chercheurs triplement orphelins : 1° parce que l'industriel ne demeure pas motivé à l'annonce des chiffres de marché ; 2° parce qu'ils n'arrivent pas à trouver les moyens de breveter leur molécule compte tenu de la diversité des financements, notamment de l'AFLM, et des statuts variés des inventeurs ; et 3° parce qu'ils n'arrivent pas à obtenir de la part de l'AFLM, la mise en place d'une clause de confidentialité et d'un dispositif spécifique qui leur permettrait de soumissionner et à l'AFLM de mobiliser les experts qu'elle juge nécessaires pour se faire une opinion (car bien sûr ils refusent de voir leur projet librement circuler au sein du conseil scientifique où sont leurs principaux « concurrents »).

Cas n°2 : Un nouveau pré-test de diagnostic néonatal

Le second cas concerne un test de diagnostic au stade d'expérimentation clinique. Autour de la protéine PAP, un laboratoire marseillais a développé un pré-test de diagnostic néo-natal. Un montage avec la CNAM, l'implication d'acteurs régionaux qui ont permis la création d'une nouvelle entreprise, la participation de laboratoires de génétique pour l'analyse complète permettent actuellement de le tester à grande échelle (250000 cas sur toute la France). On n'en connaissait pas les résultats au moment de notre enquête. Mais s'ils s'avèrent concluants, l'AFLM sera confrontée à toute une série de nouveaux problèmes. Elle peut certes considérer que son rôle est terminé et laisser les choses se faire seules. Elle peut, au contraire, considérer qu'il est de sa responsabilité d'accélérer la mise à disposition des familles de ce test de dépistage (notamment s'il est avéré qu'il génère beaucoup moins de faux positifs). Les problèmes sont alors tout à la fois économiques et éthiques. Les problèmes économiques abondent : comment s'assurer de la viabilité et de la pérennité de l'entreprise? Comment construire les indispensables évaluations socio-économiques, notamment par comparaison avec les autres stratégies de dépistage? Comment accélérer le processus de délivrance de l'AMM? Qui doit négocier avec la CNAM les conditions de prise en charge? Mais ils sont également éthiques : le test doit-il être limité aux seules familles à risque ou de nombreux cas de survenue de la maladie sont aujourd'hui issus de familles qui ignoraient encourir un risque? L'enjeu est tel que, malgré l'importance des faux positifs et des faux négatifs, certains cliniciens, situés dans des régions à forte incidence, ont poussé les autorités régionales à systématiquement faire ou proposer un test de dépistage.

Cas n°3 : Le monde de demain selon Transgène : quel choix d'implication pour l'association?

Questionné sur Transgène en l'an 2000, son directeur général adjoint est très clair. Il voit une entreprise de la même taille qu'aujourd'hui en train de conduire des essais de phase 3 pour un produit « muco » à mettre sur le marché en 2002. Qu'on soit sceptique (comme nombre de chercheurs rencontrés) ou pas, il reste intéressant de comprendre, si cela aboutit, comment cette firme se représente le monde de demain pour les personnes atteintes de mucoviscidose.

Elles disposeront d'un traitement qui permettra de rétablir les fonctions régulatrices de CFTR par injection périodique (de l'ordre du mois au maximum) de gènes fonctionnels. Il ne s'agira donc pas d'un traitement définitif, mais répétitif, les gènes perdant progressivement de leur efficacité.

Comment cela se passera t-il? Transgène fournira un produit qui devra être mis en forme finale dans des « centres de thérapie génique » en milieu hospitalier, à l'image de celui récemment inauguré à Necker. Et, comme pour le premier essai clinique lyonnais, ce sera ce centre qui effectuera périodiquement l'opération de transfert des gènes (avec probablement, toujours selon Transgène, une délivrance par aérosol).

Dès lors qu'on accepte cette vision prospective, on voit se multiplier les questions : combien y aura t-il de centres de thérapie génique en France ou pour le dire autrement combien de kilomètres un patient devra

t-il faire tous les mois? Comment cela sera t-il pris en charge? Et avant cela, que peut-on faire pour accélérer ou rendre plausible cet agenda? Participer au financement? Faciliter le lancement des essais cliniques (on connaît la lourdeur des procédures administratives dont se plaignent tous ceux que nous avons rencontrés)? Faciliter le recrutement des malades? Négocier avec les pouvoirs publics une mise accélérée sur le marché? Prendre au sérieux ce projet démultiplie encore une fois les questions posées et les relations à développer : avec le ministère de la santé et les agences régionales pour agir sur l'implantation des centres de TG, avec l'agence du médicament pour les procédures d'agrément, avec les différents comités d'éthique pour construire un cadre qui facilite et accélère les essais, avec la CNAM pour les conditions de prise en charge, sans oublier les membres de l'association pour le recrutement des malades nécessaires aux essais de phase 3.

Ces trois cas mettent clairement en évidence toutes les questions et tous les choix stratégiques auxquels une association est confrontée dès lors qu'elle veut focaliser son action sur les applications de la recherche. Ceux-ci sont bien loin des simples décisions de soutien financier. Et ce dernier ne suffit pas à les résoudre loin de là. Il ne s'agit pas là de questions générales. C'est cas par cas que ces questions se posent comme en témoigne le débat autour du soutien à Transgène. Les incertitudes liées à la thérapie génique tant en ce qui concerne la validité scientifique et économique de cette approche que les conditions effectives de sa mise en œuvre sont-elles du seul ressort des scientifiques? Comment se doter des moyens d'estimer l'ampleur et la nature du pari effectué par l'industriel et les actionnaires de la société, la famille Mérieux dont on connaît par ailleurs le fort engagement dans la recherche et les succès obtenus? L'association, en tant que porte-parole des usagers futurs, est confrontée à une responsabilité forte car c'est dès aujourd'hui que se définissent les conditions du traitement de demain, c'est dès aujourd'hui qu'il faut s'impliquer dans le projet pour le conformer à ce que souhaite à terme l'association (par exemple en ce qui concerne le nombre et l'implantation des centres de thérapie génique), c'est dès aujourd'hui qu'il faut accompagner les promoteurs dans la construction du réseau technico-économique qui rend l'innovation possible (Callon et al, 1992). Dès lors qu'elle se veut volontariste, l'association est conduite à se doter de capacités d'anticipation et à opérer, cas par cas, des choix qui portent non seulement sur son engagement mais également sur les formes qu'il devra prendre.

DIVERSITE DES TYPES D'ACTION, DIVERSITE DES INTERVENTIONS

L'analyse des résultats obtenus par les chercheurs et des projets dont ils sont porteurs conduisent donc à une conclusion forte. La fragmentation observée des opérations (cf partie 1) n'est pas une simple affaire de taille critique qui trouverait sa solution dans la mobilisation de moyens financiers supplémentaires. Si ceux-ci s'avèrent nécessaires, c'est pour une tout autre raison. Poursuivre l'objectif thérapeutique que l'association s'est fixé, réclame, selon les chercheurs que nous avons rencontrés, de quitter le terrain traditionnel du traitement égalitaire des projets (sur le seul mode de l'excellence scientifique) pour prendre en charge les quatre types d'actions complémentaires identifiés. Cette prise en charge peut-elle être seulement thématique et s'appuyer sur une seule forme

d'intervention, comme actuellement avec les subventions de recherche? La réponse est sans équivoque négative.

En effet, les travaux sur la recherche publique (Cozzens et al, 1990) montrent que la veille scientifique et les actions thématiques sont deux activités réclamant des formes d'intervention très différentes : d'un côté la délégation à un comité de pairs pour effectuer un balayage large des communautés scientifiques, une sélection fondée sur l'originalité et une évaluation rigoureuse des quelques opérations individuelles lancées ; de l'autre, la mise en œuvre de programmes pour organiser le rassemblement des acteurs déjà identifiés et intéressés par la question, pour coordonner les travaux, structurer les échanges et faciliter l'intégration des résultats⁶.

Les chercheurs complètent cette analyse en soulignant deux autres dimensions : les engagements durables nécessités par les services communs et le rôle central de l'association pour tisser les liens nécessaires au déploiement des développements qu'ils proposent. Les services communs, comme les équipements lourds de la physique ou les télescopes de l'astronomie, manifestent les problèmes techniques sur lesquels bute une communauté scientifique organisée. Le rapport de prospective du conseil scientifique de l'AFLM rend clairement compte de l'émergence de cette communauté par sa capacité à identifier les besoins techniques qu'elle partage - pour les essais multicentriques, pour les banques de gènes, etc. L'enjeu tient alors tout autant dans leur financement que dans la mise en place de structures à même d'assurer durablement leur fonctionnement, comme le Généthon mis en place à la fin des années 80 par l'Association française contre les myopathies pour la réalisation de la carte génétique et le séquençage du génome humain. De même, pour que les exemples présentés de développements thérapeutiques ou diagnostiques aient une chance d'aboutir, les engagements de l'association ne sauraient se limiter aux seules dimensions financières ; ils réclament de nombreuses autres formes d'intervention pour tisser les réseaux nécessaires à leur réussite : participation des membres de l'association aux essais cliniques, co-définition avec les services de santé et les hopitaux des futurs centres de thérapie génique, protection industrielle pour faciliter l'intéressement d'industriels...

A chacun des types d'action identifiés correspondent donc des modalités d'intervention, des instruments et des procédures différentes. On retrouve ici un résultat des travaux sur les politiques publiques de recherche : la politique n'est pas affaire de bonne formulation, l'exécution relevant de l'intendance, c'est à dire de la bonne administration ; une politique de recherche réclame la définition concomittante des objectifs et des « structures de mise en œuvre » (Rip et Nederhof, 1986). L'association est donc confrontée à un problème typique de politique de recherche.

⁶ Ces programmes sont généralement qualifiés de « technologiques » du fait de leur généralisation dans le cadre des interventions liées à la compétitivité technologique des industries européennes (Callon et al, 1995).

LES CHOIX ORGANISATIONNELS DE L'AFLM POUR GERER LA RECHERCHE : VERS UN « MODELE DE L'IMPLICATION » ?

Cette troisième et dernière partie va analyser le processus de transformation dans lequel s'est engagée l'association et dont nous présenterons les principales caractéristiques. Ce processus est bien évidemment trop récent pour qu'on puisse en mesurer les effets. Néanmoins, tel que, il nous paraît esquisser les contours d'une nouvelle approche dans la prise en charge de problèmes « collectifs ».

LES LIMITES DU CHOIX INITIAL DE DELEGATION AU CONSEIL SCIENTIFIQUE

Pour conduire son engagement dans la recherche, l'association, on l'a vu, s'est très tôt dotée d'un conseil scientifique. Pour bien saisir le rôle central du conseil scientifique, il nous faut brièvement revenir sur l'organisation de l'AFLM. Comme la plupart des associations, l'AFLM est dotée d'une assemblée générale des membres (qui sont exclusivement des familles de malades) et d'un conseil d'administration. Comme les autres associations, ce dernier a d'abord largement assumé la conduite des actions (sur la base du bénévolat) avant de progressivement s'appuyer sur des « professionnels » pour assurer la gestion opérationnelle. Pour assurer une continuité entre décision et gestion, l'association a mis en place des *binomes*⁷, nommant au sein du conseil d'administration un membre spécialement chargé de suivre les différents types d'action. La communication, les prestations, l'action médicale ou la recherche ont donc chacune leur professionnel au sein du secrétariat de l'association et leur « référent » au sein du conseil d'administration. Ces derniers s'impliquent fortement dans la vie des activités qu'ils encadrent : ainsi le référent qui suit la recherche participe à la plupart des conseils scientifiques où « *il est la voix des parents* », il participe également à la grande conférence annuelle sur la recherche en matière de mucoviscidose qui a lieu aux Etats-Unis, il suit encore nombre de conférences liées aux problèmes posés par la mucoviscidose comme celle récente sur la thérapie génique (Paris, 1997). Mais cette implication n'a pas permis au conseil d'administration de prendre position sur les stratégies de recherche : « *Au conseil d'administration, tout le monde discute de la communication ou des prestations, pour les soins c'est déjà plus difficile, pour la recherche on écoute religieusement le représentant du conseil scientifique. La recherche, c'est difficile à comprendre, c'est spécifique* ».

Cette spécificité est encore renforcée lorsqu'on compare le fonctionnement des deux conseils dont l'association s'est dotée : le conseil scientifique et le comité médical. Le comité médical qui est composé d'une vingtaine de médecins et cliniciens, accompagne l'action médicale de l'association. Mais alors que l'association a fortement fait évoluer le contenu de son action médicale, elle n'a délégué aucune responsabilité au comité médical

⁷ C'est ainsi que le directeur de l'association les dénomme. Les autres citations de ce paragraphe sont également son fait.

qui, comme son nom ne l'indique pas, se limite à conseiller, c'est à dire à répondre aux sollicitations qui lui sont faites ou à suggérer de nouvelles actions. Même s'il peut prendre des initiatives, organiser des groupes de travail, toute décision d'action qui pourrait en découler dépend du conseil d'administration. Ainsi, après avoir accepté un premier essai clinique sur l'amélorigide, le conseil d'administration en a refusé un second qui avait été préparé sur la ventilation nasale. De même, alors que la majorité des moyens financiers de l'action médicale est aujourd'hui concentrée sur les centres de soins⁸, le conseil médical ne joue aucun rôle dans leur suivi et dans l'affectation de ces budgets directement décidés par le conseil d'administration.

Par contraste, les choix effectués par le conseil scientifique, et notamment celui progressif du recours exclusif à l'appel d'offre général, n'ont pas été discutés et le conseil d'administration, sur la période étudiée, n'a jamais remis en cause les financements proposés par le conseil scientifique ; il a même fait en sorte que les rares actions initiées par la direction scientifique hors de l'appel d'offre soient au préalable validées par le conseil. L'action principale du conseil d'administration a consisté, en même temps qu'il formalisait les règles de fonctionnement du conseil scientifique⁹, à largement le recomposer pour progressivement couvrir l'éventail des compétences associées aux recherches sur la biologie de CFTR et sur la thérapie génique.

Les résultats obtenus soulignent sans conteste la performance de ce choix organisationnel lorsqu'il s'agit d'intéresser des chercheurs à une maladie orpheline. L'approche adoptée - déléguer cette mission au conseil scientifique qui lui même s'en est remis aux scientifiques sollicités par la procédure classique de l'appel d'offre - a été de ce point de vue d'autant plus motivante qu'elle produit un « court-circuit » en mettant les chercheurs directement en contact avec de futurs utilisateurs : nombreux sont les chercheurs qui ont souligné l'importance de cette relation dans la capacité à mieux appréhender une maladie, surtout lorsque ces futurs utilisateurs sont organisés (cf sur l'AFM, Callon et Rabeharisoa, ce volume).

Mais lorsque la phase d'exploration est terminée, la procédure de l'appel d'offre devient de moins en moins bien adaptée. On retrouve toujours les mêmes participants (à l'exception de quelques rares surprises), les situations tendent d'autant plus à se figer que chaque thème a tout à fait logiquement son porte-parole au sein du conseil scientifique. Ce dernier a de plus en plus de mal à tenir compte de la diversité grandissante des situations liée aux choix individuels faits (ici un tel choisira d'approfondir la connaissance des

⁸ Le suivi des patients atteints de mucoviscidose est lourd et complexe à faire (un service de pneumologie où la part de ces patients est d'environ 10%, a estimé la charge correspondante à plus de la moitié de ses activités). L'association, à la demande de parents et sur le modèle d'autres associations, a donc décidé au début des années 90 de soutenir les services spécialisés (c'est à dire accueillant plus de 15 patients) en établissant des « centres de soins » : le financement a été dans une première période principalement centré sur la mise à niveau technique, il est maintenant très majoritairement consacré au soutien à l'emploi d'infirmières coordinatrices.

⁹ Cela a notamment concerné le processus de nomination des nouveaux membres, la durée des mandats, le fonctionnement interne et notamment la création d'un bureau pour préparer ses réunions.

mécanismes à l'œuvre alors que tel autre aura choisi de se concentrer sur l'inhibition du phénomène et que tel autre encore déploiera une approche s'appuyant sur l'utilisation d'un modèle animal...). Comment, sans augmentation continue des moyens, satisfaire les demandes de chacun? Et dès lors que les moyens ne le permettent pas, comment éviter le saupoudrage, une tentation d'autant plus forte qu'on n'a pas envie d'éliminer une équipe qui consacre des efforts significatifs à la mucoviscidose? Une telle approche conduit progressivement à la construction d'une communauté de chercheurs publics et on passe insensiblement de la gestion d'un projet par des utilisateurs futurs à une gestion de chercheurs par des chercheurs eux-mêmes. A. Stockdale (1997) dans sa thèse sur l'association américaine reprend cet argument soulignant que « the molecular research bandwagon is a world apart from the world of those who live with CF » et que « research and charity has increasingly grown apart from a grassroots connection to the lives of people living with the disease ».

Ce cadre organisationnel, si performant pour intéresser les chercheurs et mobiliser les compétences, perd alors de son efficacité. Non seulement il rend difficile l'engagement fort sur des projets de développements thérapeutiques et diagnostiques comme ceux mentionnés ci-dessus ; mais les arbitrages entre voies - par exemple par le biais d'appels d'offre thématiquement ciblés - deviennent également difficiles puisqu'on ne peut solliciter directement de nouvelles équipes, qu'on est tenu de choisir parmi celles qui répondent et qu'on est logiquement conduit à favoriser l'excellence scientifique (d'où notamment les lacunes constatées en matière de recherche clinique). Une fois la phase de l'intéressement conduite, une transformation s'impose donc dans les conditions d'intervention d'une association de malades si elle veut continuer à cheminer et éviter de se retrouver immobilisée dans les problèmes de gestion de la nouvelle communauté scientifique qu'elle a suscitée.

TROIS « EXIGENCES » ORGANISATIONNELLES

Pour conduire cette transformation, l'association est confrontée au traitement conjoint et simultané de trois exigences organisationnelles : la capacité d'arbitrage, le besoin d'information en temps réel, des modes d'intervention adaptés à la spécificité des types d'action.

Les types différents d'action mises en avant expliquent la première exigence : la capacité d'arbitrage. Quel équilibre choisir entre ces types d'action? Quand et comment décider qu'il faut concentrer des moyens sur une nouvelle piste scientifique et donc lancer une action thématique? Quels services communs sont nécessaires et quels partenariats (notamment avec les institutions publiques) pour les monter? En fonction de quels critères choisir les projets de développements thérapeutiques à soutenir? Mais aussi quelle position éthique adopter vis à vis d'un nouveau test diagnostique? Comment faire entendre la voix de l'association en matière d'équipement des hopitaux en centres de soins pour la thérapie génique? Toutes ces questions - et bien d'autres - exigent des procédures claires d'arbitrage qui s'imposent aux opérateurs de la politique de recherche de

l'association.

Encore faut-il pour arbitrer, disposer d'une bonne connaissance de la situation. La deuxième exigence organisationnelle porte donc sur les systèmes d'information « en temps réel » qui permettent les aller-retours entre les intentions et les productions et qui facilitent ces effets d'apprentissage mis en exergue dans la réussite des processus d'innovation. Cette seconde exigence renvoie certes au développement des bases de données (manifestement lacunaires chez la plupart des opérateurs de recherche avec lesquels nous avons travaillé) mais, plus encore, elle pose la question de l'évaluation. Il y a de nombreuses manières d'organiser ces activités, mais toutes sont conduites à tenir compte de la tension permanente entre les critères de jugement de la communauté scientifique et les objectifs de l'association, entre qualité et pertinence. Dans la conduite d'un projet, l'évaluation de la qualité est une condition nécessaire mais elle est rarement suffisante. L'avancement des travaux, le chemin parcouru se chargent trop souvent de rappeler aux promoteurs leur trop grand optimisme. Les parcours erratiques de l'innovation ne ressemblant que très rarement aux trajectoires de la balistique militaire. Quelles que soient les approches retenues, cette tension de l'évaluation et la capacité qu'elle offre à reboucler les actions sont au cœur de cette seconde exigence organisationnelle.

Connaître et arbitrer, certes, mais comment accompagner? Comment rendre possible et accélérer la réalisation des projets retenus? L'action passée de l'association donne en creux une réponse forte : en ne se contentant pas d'un seul type de réponse, en gardant ouvertes les portes des formes du soutien. Ici il faudra de l'argent, ici encore c'est la mise à disposition d'un modèle animal qui est indispensable, là ce qui comptera c'est d'assurer la propriété industrielle, là au contraire ce sont les relations avec le comité d'éthique pour tel essai ou avec les nouvelles agences hospitalières pour tel équipement... Les formes du soutien sont aussi variées que les projets sont différents : soutenir un projet c'est décider des formes du soutien qu'on va lui apporter. L'arbitrage « stratégique » entre projets porte tout autant sur leur contenu que sur les modalités de leur soutien. La diversité des modalités d'intervention en matière de recherche constitue ainsi la troisième des exigences organisationnelles que l'association doit prendre en compte pour transformer sa politique de recherche.

LES CHOIX OPERES PAR L'ASSOCIATION

Comment, dès lors, organiser l'action de recherche de l'association? Sur quels autres référentiels s'appuyer pour la définir? Telles furent les questions posées aux « auditeurs » et auxquelles l'association a apporté ses propres réponses esquissant les lignes d'une nouvelle approche. Ce nouveau « modèle » est porté par une redéfinition des structures de l'association - pour définir ses orientations comme pour préparer et suivre ses actions - et par la mise en place de nouvelles procédures - pour l'évaluation et la conduite des actions.

Un conseil consultatif stratégique

L'exigence d'arbitrage renvoie à un exercice maintenant maîtrisé dans les grands groupes industriels et que mettent en exergue les travaux sur la gouvernance. Ils insistent sur la clarification des responsabilités et sur les procédures qui conduisent aux décisions. Participer à la préparation d'un choix stratégique ne saurait être assimilé à l'acte même de prise de décision. Cette distinction conduit à insister sur une dimension à première vue banale, formellement inscrite dans les textes mais pratiquement pas mise en œuvre dans le cas présent : les choix stratégiques relèvent du promoteur et de son instance décisionnelle, le conseil d'administration. Deux questions se posent alors.

La première consiste à délimiter la sphère du stratégique : jusqu'à 1996, l'association a de fait considéré que l'acte stratégique pour la recherche et le développement se limitait à la définition des moyens financiers qu'elle engageait. Les résultats précédents montrent que l'acte stratégique va bien au delà et conduit l'association à entrer dans les contenus, à arbitrer entre les types d'actions et à choisir les projets pour les mettre en œuvre.

On est alors confronté à une seconde question : quels mécanismes sont à même d'amener le conseil d'administration à se saisir de problèmes dont il ne s'est pas saisi jusqu'à présent malgré la procédure de « référent » dont il s'est de longue date doté. Les travaux sur les entreprises nous apprennent que cela passe souvent par la constitution d'instances intermédiaires, émanations directes des conseils d'administration et spécifiquement chargées de préparer les arbitrages. L'association a ainsi choisi de créer un « comité stratégique de la recherche » chargé de proposer au conseil d'administration les grandes orientations stratégiques, les moyens financiers et les méthodes d'intervention à adopter pour chacune d'elles ainsi que les actions à lancer. Sa composition (une douzaine de personnes) reflète un glissement fort : ses membres proviennent pour un tiers des deux structures de conseil existantes (conseil scientifique, comité médical), pour un tiers de l'association elle-même (patients ou parents, mélangeant membres et non membres du conseil d'administration), pour un dernier tiers de « laïcs », c'est à dire de personnalités non liées à la mucoviscidose et présentes pour leurs compétences (en santé publique, industrielle, en recherche clinique).

Il est évidemment trop tôt pour préjuger des effets de cette transformation. Néanmoins, fin 1997, c'est à dire au terme d'un bon semestre de fonctionnement, le comité avait conduit l'association à remodeler son appel d'offre autour de la veille scientifique d'une part et d'un appel à programmes thématiques d'autre part. Il avait entamé une série d'auditions sur la recherche clinique pour la mucoviscidose et amené l'association à mettre en place une procédure d'assistance aux équipes désireuses de proposer des projets d'essais cliniques. Il initiait une réflexion sur les modalités d'engagement de l'association en matière de développements thérapeutiques et diagnostiques.

Des procédures d'évaluation renouvelées

Le choix d'une nouvelle entité d'arbitrage conduit à modifier fortement le rôle du conseil scientifique de l'association. Et d'abord à se poser la question de son maintien : pour certains, la démultiplication des comités divertirait en effet les chercheurs de leur travail de

recherche. La réponse est ici claire : sans compréhension profonde et vision d'ensemble des travaux sur la maladie, sans capacité d'évaluation de la qualité scientifique des projets soumis et des recherches menées, il n'y a pas de capacité stratégique possible pour l'association. Et ce qui vaut pour l'association vaut également pour des chercheurs dont l'engagement vis à vis de la maladie doit sans cesse être repositionné par rapport aux travaux menés non seulement par des concurrents disciplinaires mais surtout dans d'autres disciplines à même de disqualifier leurs approches. La participation est donc une action « gagnante gagnante ». L'évaluation de la qualité et de l'originalité scientifiques sont indispensables à l'exigence d'information en temps réel pour l'exercice des choix. Les travaux de politique scientifique sur le rôle et le fonctionnement des conseils scientifiques abondent, mais, au-delà de leurs divergences fortes, tous aboutissent à la même conclusion : ils sont incontournables pour ces activités, c'est à dire pour évaluer aussi bien globalement (les fameux « états de l'art » ou « rapports de conjoncture et de perspective ») que localement (la qualité et l'originalité scientifiques des propositions, les résultats scientifiques obtenus par les projets soutenus). Pour l'association la question est donc de trouver les modalités favorisant le recentrage du conseil autour de ces directions.

Une structure « opérationnelle »

Pour indispensable qu'elle soit, cette appréciation de la qualité ne répond que partiellement à la tension de l'évaluation entre qualité et pertinence. Les nombreuses évaluations que nous avons menées de politiques publiques de recherche (Callon et al, 1995) soulignent toutes la même limite : on ne saurait demander à la même instance évaluative des regards différents et croisés. Il faut donc déployer en parallèle des expertises, à chaque fois adaptées à la situation donnée pour apprécier les « autres » dimensions (industrielle, de santé publique, etc). Pour que ce travail d'évaluation s'avère productif et nourrisse les décisions stratégiques, il faut non seulement que les procédures retenues soient pertinentes, il faut également et surtout que les systèmes d'information et le lourd processus de la préparation des décisions soient reconnus comme tels, clairement assignés dans l'organisation et dotés de moyens adaptés. Bref on fait face à un problème classique d'organisation pour identifier et produire les « bonnes » informations, celles qui sont pertinentes pour l'arbitrage entre options et la définition de stratégies. Ce qui est en cause tient moins à la maîtrise scientifique des problèmes abordés qu'à la capacité de développer et mettre en œuvre des procédures et des instruments qui rendent possible, problème après problème, cette production. Comment s'organiser pour suivre au plan mondial les travaux sur la mucoviscidose, présents mais de façon marginale dans plus de 300 journaux scientifiques et cliniques? Comment opérer un suivi des actions pour que le comité stratégique puisse périodiquement réévaluer ses engagements? Comment lui permettre de mieux prendre en compte les engagements des équipes dans la recherche sur la mucoviscidose? Comment expertiser les engagements de Transgène? Autant de questions qui réclament de fortes capacités opérationnelles et des compétences spécifiques dans la préparation, le pilotage et le suivi des actions de recherche de l'association. Pour prendre en compte cette transformation des rôles (cf Latour 1998), nous avons proposé à

l'association de transformer la « direction scientifique » en « direction de la recherche et des développements thérapeutiques ». L'association nous a suivi sur le contenu mais pas sur la symbolique du titre¹⁰.

Des modalités renouvelées de conduite des actions

L'accent mis sur les dimensions opérationnelles de la préparation et du suivi a sa contrepartie : une fois les choix opérés, une « petite » association comme l'AFLM ne peut envisager de se doter de toutes les compétences nécessaires pour conduire les actions et les projets qui en résultent. Elle est amenée à déléguer, à faire faire par ceux que sa première phase d'action a si bien su mobiliser. Mais comment l'effectuer? Les premières activités du comité stratégique se sont organisées, on l'a vu, autour des quatre types d'action identifiés. Cela traduit-il l'émergence d'une nouvelle forme de délégation : à l'unicité antérieure de l'appel d'offre scientifique succèderaient quatre modalités de mise en œuvre des actions, une fois celles-ci arbitrées?

Deux directions peuvent alors être suivies qui renvoient chacune dans leur champ à des modes traditionnels d'organisation de l'activité. Une orientation « politique publique » conduirait à démultiplier les appels d'offre, chacun ayant ses propres objectifs, des conditions de candidatures (notamment en matière de participants, de coopération ou de compétences rassemblées) ad-hoc, des procédures et des critères de sélection adaptés, des formes d'engagement de l'association différentes, le tout appuyé, comme l'Association française contre les myopathies l'a fait au début des années 90, sur des commissions scientifiques (elles mêmes issues de son conseil scientifique). Une orientation « industrielle » privilégierait au contraire des centres de responsabilité chargés chacun de la mise en œuvre des objectifs qui leur sont confiés, à charge pour eux de définir les conditions de mise en œuvre les mieux adaptées.

L'analyse des situations concrètes auxquelles l'association est confrontée nous a conduit à considérer qu'aucune des deux approches ne pouvait être systématisée. En particulier si la première forme se prête bien à la mise en œuvre de la veille scientifique - activité que l'association a effectivement déléguée à son conseil scientifique -, il semble difficile d'adopter la seconde pour les développements thérapeutiques : les cas présentés montrent en effet que les arbitrages s'appuient sur des dimensions beaucoup plus larges que la seule réussite technique et que les modalités d'intervention diffèrent à chaque fois. Une délégation unique semble difficile dans ce cas alors qu'elle peut être tout à fait envisageable pour la constitution d'une infrastructure de support aux essais cliniques (dès lors que lui est associée une procédure de sélection des essais et des investigateurs principaux). De même, le choix d'un appel d'offre à programmes pour les actions thématiques identifiées (tel que celui adopté par l'association en 1997) constitue-t-il à nos

¹⁰ On notera que c'est le titre retenu par l'AFM suite à la réorganisation de son effort de recherche début 1998.

yeux une étape transitoire qui sera difficilement reproductible¹¹.

CONCLUSION

L'étude de l'AFLM illustre la trajectoire d'une association de malades qui a cherché à mobiliser la recherche en vue d'une meilleure prise en charge de la maladie et de sa guérison. Dans un premier temps elle a adopté les principes traditionnels de l'intervention publique dans la recherche. Ces derniers se caractérisent par deux traits principaux : la définition et la conduite de l'action de recherche sont confiées à un conseil scientifique ; l'unique procédure utilisée est l'appel d'offre général (c'est à dire couvrant toutes les thématiques identifiées). Ce choix a eu plusieurs effets. De nombreuses équipes publiques de recherche ont été intéressées aux problèmes et objectifs de l'association. Cela a permis une couverture géographique et institutionnelle du système français de recherche qui est à première vue garante d'une pluralité d'approches. Bien plus, cet intéressement a façonné « l'identité recherche » de la maladie à travers les projets des laboratoires de recherche, les objectifs qu'ils poursuivent, les mondes futurs qu'ils proposent et les horizons temporels qu'ils visent.

Mais ce mode d'organisation est également porteur de deux limites fortes, une fois la phase de recrutement achevée. D'une part il tend progressivement à se concentrer sur le maintien et la gestion du « nouveau » milieu scientifique ainsi constitué, élaguant les branches « non conformes » et limitant l'exploration à son propre espace. D'autre part, il rend difficile (voire impossible) le suivi des cheminements engagés comme la mise en débat (et en concurrence) des voies proposées, deux facteurs souvent moteurs dans l'initiation des coopérations et des réseaux d'innovation. Le choix de ce mode d'organisation repose donc sur une hypothèse forte associée au modèle linéaire de l'innovation. Seule l'idée initiale compte, le reste, c'est à dire sa transformation en thérapie, sera donné de surcroît (l'intendance suit). Dans un tel modèle, la finalité d'une association de malades est de susciter et permettre l'existence d'un milieu scientifique « spécialisé » et d'attendre que, de son fonctionnement, naisse « la » découverte qui changera la face de la maladie.

Mais, dès lors qu'on ne prend pas ce modèle pour acquis, on est conduit à centrer le regard sur les problèmes que les actions engagées rencontrent et sur les soutiens qu'elles réclament pour pouvoir continuer à cheminer. Ces difficultés tiennent en bonne part à la situation même d'une maladie « orpheline ». Cette terminologie ne saurait mieux

¹¹ Le programme européen de recherche médicale avait mis en place dans les années 80 une procédure originale (mais qui n'a pas résisté à l'épreuve de l'uniformisation...). Elle consistait à identifier, sur un problème reconnu prioritaire, un « chef de projet » et à lui donner les moyens de mener un travail de faisabilité. Il était alors jugé à l'aune des partenaires qu'il avait mobilisés et au programme qu'il proposait. L'évaluation (Kahane, 1992) a souligné la performance de ce processus à double détente car à la fois il a offert la possibilité de ré-ouvrir rapidement (quand le chef de projet n'avait pas réussi à convaincre) et a donné, pour les projets retenus, des résultats largement en ligne avec les objectifs fixés.

souligner la double absence d'amour, pour reprendre une image utilisée par Latour (1993), de l'Etat et du marché, le double désintérêt des politiques publiques de santé et des entreprises pharmaceutiques.

Comment combler ces manques? Comment répondre aux questions que soulèvent les chercheurs publics mobilisés et eux-mêmes confrontés à cette situation? Telle nous paraît être l'enjeu auquel sont aujourd'hui confrontées les associations qui, ayant su mobiliser la recherche, se trouvent en retour interpellées pour impliquer les nombreux acteurs nécessaires au cheminement des idées initiales et pour activement construire les réseaux technico-économiques à même de les transformer en innovations.

L'analyse des problèmes rencontrés par les chercheurs et des voies qu'ils suggèrent met à jour trois exigences organisationnelles pour ces politiques « collectives » de recherche : capacité d'arbitrage, besoin d'information en temps réel, adaptation des modalités d'intervention à la spécificité des types d'action. Pour y répondre, L'AFLM a opéré un changement organisationnel fort porté par une redéfinition des structures de l'association. Ce faisant, l'association esquisse une approche nouvelle qu'en référence aux travaux faits sur les processus d'innovation, nous proposons de qualifier de « modèle de l'implication ».

REFERENCES

- Barataud B., 1992, *Au nom de nos Enfants, J'ai Lu*, Paris.
- Callon M., Larédo P. et Mustar P. (eds), 1995, *La gestion stratégique de la recherche et de la technologie*, Economica, Paris.
- Callon M., Larédo P. and Rabearisoa V., 1992, *The Management and Evaluation of Technological Programmes and the Dynamics of Techno-Economic Networks*, *Research Policy*, vol 21, n°3 pp 215-236.
- Cozzens S., Healey P., Rip A. and Ziman J. (eds), 1990, *The Research System in Transition*, NATO ASI Series D, vol 57, Kluwer Academic, Dordrecht.
- Kahane B., 1992, *The Managerial Dimensions of Concerted Actions* in Larédo P., Kahane B., Meyer J.B. et Vinck D., op. cit.
- Larédo P., 1997, *Technological Programs in the European Union*, in Etzkowitz H. & Leydesdorff L., *Universities and the Global Knowledge Economy*, Pinter, Londres.
- Larédo P., Kahane B., Meyer J.B. et Vinck D., 1992, *The Research Networks Built by the MHR4 Programme*, Office for Official Publications of the European Communities, Luxembourg.
- Latour B., 1993, *Aramis ou l'amour des techniques*, La Découverte, Paris.
- Latour B., 1998, *From the World of Science to the World of Research?*, *Science*, vol 280, 10 avril.
- Orkin S.H., Motulsky A.G., 1995, *Report and Recommendations of the Panel to Assess the NIH Investment in Research on Gene Therapy*, N.I.H., 5 décembre.

Patterson F. et Barral C., 1994, L'association française contre les myopathies : trajectoires d'une association d'usagers et construction associative d'une maladie, Sciences sociales et santé, vol XII, n°2, pp 79-111.

Rip A. and Nederhof A., 1986, Between Dirigism and Laissez-Faire : Effects of Implementing the Science Policy Priority for Biotechnology in the Netherlands, Research Policy 15, pp 253-268.

Stockdale A., 1997, Conflicting Perspectives : Coping with Cistic Fibrosis in the Age of Molecular Medecine. PhD thesis, Brandeis University.

Documents

AFLM, rapports annuels 1989/90 à 1995/96.

AFLM département recherche, livrets annuels financements de la recherche.

AFLM, 1993, Epidemiology of Pulmonary Infections by Pseudomonas in Patients with Cystic Fibrosis : a Consensus Report edited by G. Doring and L. Schaffar.

AFLM, 1996, rapport de conjoncture et de prospective par le Conseil scientifique. Paris. mimeo.

AFLM-CSI, 1996, La recherche à l'AFLM, état des lieux et propositions d'évolution, par P. Larédo, M. Callon, B. Kahane et R. Triendl. Paris. mimeo.

Mucoviscidose, bulletin trimestriel de l'AFLM, notamment n°65 sur la thérapie génique.