

L'innovation au XXI e siècle : la place croissante de l'Asie

Par Philippe Kourilsky,

Professeur au Collège de France, Directeur général Honoraire de l'Institut Pasteur

En sa qualité de directeur de l'Institut Pasteur, Philippe Kourilsky a eu l'opportunité d'être directement impliqué dans la création de plusieurs Instituts en Asie (Hong Kong, Shanghai, Séoul, Laos) et plus récemment d'un institut de recherche en immunologie à Singapour. Cette expérience de terrain permet de livrer ici une réflexion sur le dynamisme de la recherche en Asie. La comparaison avec d'autres espaces de recherche montre combien les réformes actuellement en cours dans ces secteurs en France, et notamment dans le cadre universitaire, apparaissent comme une nécessité.

1. Une certaine idée de la science.

La confiance dans la science est un élément moteur du progrès. En Asie s'y ajoute une forte notion d'utilité de la science, sentiment important puisque les investissements humains et matériels dans la science découlent d'une certaine idée que l'on peut se faire de la recherche. En Europe, il est dit parfois que les scientifiques poursuivent leur travail au nom du « seul savoir » dans un contexte qualifié de « désintéressé ». C'est possible, mais en pratique les scientifiques n'en poursuivent pas moins activement leurs travaux dans les voies qui leur semblent être utiles. On sait combien Louis Pasteur fut un des représentants les plus exemplaires de cet état d'esprit qui allie recherche fondamentale et volonté d'utilité.

D'un point économique, à l'échelle des Etats, il est désormais largement admis que la science constitue un important élément moteur du développement économique. Aussi plusieurs pays s'engagent dans des politiques d'investissements massifs dans la recherche, notamment en Asie dont la Chine et l'Inde. En ce sens, les choix de la Corée du Sud sont remarquables puisque ce pays consacre désormais pas moins de 5% de son PNB à la recherche, avec pour objectif non seulement de rattraper un certain retard d'investissement mais également avec l'ambition de dépasser ses concurrents. On ne sait si ce pays y parviendra, mais sa volonté est remarquablement forte. Il en est de

même pour Singapour. Mais l'argent n'est pas tout et on remarquera ici que les efforts consacrés à la recherche ne doivent pas se juger uniquement en termes financiers car ils peuvent aussi porter sur les procédures. A Singapour, par exemple, la rapidité de recrutement d'un chercheur peut descendre au dessous de deux mois ! Dans notre expérience au *Singapour immunology network*, nous avons ainsi l'expérience d'un recrutement d'un pool d'environ 200 chercheurs de 26 nationalités en trois ans seulement. Une dynamique que l'on ne saurait connaître en Europe.

2. Des évolutions majeures

Aujourd'hui, les Sciences de la vie connaissent plusieurs évolutions majeures ayant d'importantes conséquences tant sur les hommes que les organisations auxquelles ils appartiennent. Elles s'inscrivent dans un contexte général que l'on rappellera ici, même s'il est largement connu.

Parmi ces évolutions, retenons deux facteurs prédominants que sont l'accroissement du volume des connaissances et la survenue d'un changement épistémologique lié à la complexité des données scientifiques contemporaines. Pour visualiser la première, il suffit de jeter un œil sur l'évolution exponentielle du nombre cumulé d'articles publiés et référencés sur Pubmed, l'interface électronique de la *National Library of Medicine* (voir la figure dans le support de l'intervention). Cet accroissement véritablement formidable fait qu'il devient pour un chercheur non seulement impossible de tout lire, mais aussi de citer toutes les sources. Il concerne tant les journaux, les articles que les résumés qui sont tous désormais facilement accessibles. En d'autres termes, les bases de données bibliographiques actuelles dépassent l'échelle individuelle. Mais les difficultés ne s'arrêtent pas là puisque à cette évolution quantitative s'ajoute un changement épistémologique inhérent à l'organisation des données du vivant et aux nouvelles méthodes d'acquisition des connaissances : à la complexité s'ajoute désormais la complétude. Non seulement la technique est source d'une acquisition massive de connaissances, mais elle multiplie les sources qui fonctionnent en parallèle et non plus en cheminement continu. De la même manière que les sciences biologiques sont entrées dans l'ère dite des « -omiques » (génomique, transcriptomique, protéomique), l'organisation des connaissances suppose le stockage et la gestion de données posant les problèmes et de leur complexité mais aussi de leur complétude. L'analogie avec la schématisation de l'organisation fonctionnelle des protéines de levure est ici permise (voir la figure dans le support de l'intervention).

Ces évolutions ont plusieurs conséquences dont voici quelques exemples.

- La complétude et la complexité accentuent les imperfections de l'actuel système de revue des publications par les pairs au point de poser problème. Non sans fondement, on peut parfois s'interroger sur la qualité des évaluations faites (que cela soit en temps passé ou en compétence des *reviewers*) mais aussi en termes d'équité du système actuel. Ces questions sont particulièrement importantes quand on considère les importantes répercussions de la gestion des publications sur la reconnaissance des hommes, des équipes et des institutions.

- Le retour des échanges oraux pose également question. On observe actuellement la tenue de congrès et symposia pouvant s'adresser à quelques quinze ou vingt mille participants dont on se demande ce qu'ils signifient socialement. De même, on peut s'interroger sur la très importante commercialisation des informations orales parallèles accompagnant ces manifestations avec, dans certains cas, des phénomènes de vedettariats. Enfin, on assiste à un retour de la régionalisation des informations.

- Mutualisation des connaissances. Comme nous l'avons évoqué plus haut, le volume des connaissances dépassent la capacité des individus si bien qu'on observe une multiplication des revues de synthèse avec pour conséquences (un prix à payer pourrait-on dire) : une perte d'historicité ; une modélisation des pouvoirs et des champs scientifiques délégués à certains collègues ; un usage de citations et références trop exclusivement récentes, posant le problème de la juste reconnaissance des travaux des prédécesseurs.

- Mutualisation des ressources. La mutualisation des ressources est un autre mouvement important lequel peut conduire jusqu'à l'instrumentation (mutualisation cyclique) avec les cohortes de patients et la mutualisation des intelligences. Désormais deux systèmes coexistent, les uns individuels, les autres sous forme de grands projets avec influence de la politique et de la technicité. La recherche se socialise et on peut prendre pour exemple le travail distribué en génétique dont je rappellerai qu'il a été inventé en France sous l'impulsion de Jean Dausset et qui a débouché sur le déchiffrement du génome humain grâce à un travail partagé au sein de la sphère académique. Des conglomérats de recherche sont ainsi apparus.

A l'échelle mondiale, ces évolutions soulèvent des problèmes de normalisation et de standardisation, d'annotation des données et de comptabilité des bases de données. La situation actuelle est celle d'une masse considérable d'informations qui, en pratique, s'avèrent inexploitable par d'autres laboratoires en dehors de leur contexte. On peut estimer que ceci concerne peut-être jusqu'à 90 % du total des données actuelles.

-Question démographique. Parmi les grandes tendances évoquées plus haut, la question démographique est un domaine où l'Asie se distingue particulièrement. Les débuts de la biologie moléculaire en France remontent à une cinquantaine d'années et on compte actuellement environ 60 000 biologistes en France (CNRS, Inserm, Inra, Instituts Pasteur, Universités), soit 0,1 % de la population. Parallèlement dans le monde, dans les dix ou quinze ans qui viennent, nous allons assister à un doublement probable des chercheurs en biologie, notamment avec l'apport des effectifs asiatiques (Chine, Inde, Corée, Singapour, ..). Ce doublement dans un avenir proche ne pourra qu'exacerber les problèmes existant, et notamment ceux évoqués plus haut : imperfections de la revue par les pairs ; difficultés d'organiser les échanges oraux, de mutualiser les connaissances et les ressources.

L'accroissement démographique des chercheurs pourrait aussi accentuer le problème de la redondance. En effet de nombreuses recherches sont faites de multiples fois et il devient légitime de se demander comment nous pourrions mieux repérer les redondances et en évaluer les conséquences, notamment financières. Dans quelles proportions l'accroissement à venir du nombre de chercheurs pourrait-elle induire une augmentation de la redondance ? L'index de redondance va-t-il doubler avec le doublement du nombre de chercheurs ? Autant de questions susceptibles de remettre en cause le choix et la pertinence des sujets de recherche. Peut-être devrions-nous constater que nous ne faisons pas assez de recherches en sciences sociales associées à la recherche biologique en comparaison à la recherche biologique elle-même. Aujourd'hui, bien des questions sont sous estimées, telles : l'analyse des bénéfices sociaux (santé, environnement, énergie) ; les « externalités » de la recherche (l'enseignement par ex.) ; l'organisation sociale de la communauté des chercheurs ; les dimensions et structures de cette communauté ainsi que la moralisation de certaines pratiques.

3. la question de la compétitivité

Concernant la compétitivité de nombreuses questions sont d'actualités. Nous devons évaluer la valeur des ressources mutualisées et voir comment les rendre plus accessibles (par exemple les cohortes de patients). Il faut évaluer la valorisation des apports du monde académique. A l'avenir, comment pouvons-nous partager les bénéfices de la recherche entre pays pauvres et pays riches ? Et comment faire de même entre les secteurs des biotechs, des industries nationales et multinationales, dans un contexte où le monde des brevets évolue vite et se complexifie notablement.

Il convient également de tenir compte des facteurs locaux tels, l'éducation, l'instrumentalisation (exemple émergence d'un centre de séquençage en Chine

qui sera un des plus grands du monde), la recherche clinique et les facteurs réglementaires. Concernant ces derniers, on sait que la réglementation dépend de la perception que l'on se fait du principe de précaution. Quel est son impact en termes de gain de sécurité lorsque l'on part d'un niveau déjà très élevé comme c'est actuellement le cas ? Quel est son prix, qui en décide et quel impact international cela peut-il avoir ?

Ma conviction - sans preuve je dois le préciser - est qu'en matière de sécurité sanitaire nous avons atteint un niveau de réglementation devenant problématique en raison de ses contraintes. Cette question est d'autant plus complexe que les rapports bénéfice/risque sont pas, peu ou mal évalués, en tout cas en France. Ces contraintes ont-elles une part dans la diminution des résultats de la R&D de ces dix dernières années ? De plus en plus évoquée, cette hypothèse semble très plausible, même si elle n'est pas certaine puisque les preuves n'existent actuellement pas à ce sujet.

En ce qui concerne les questions de compétitivité il convient de suivre de près les pratiques en œuvre dans les pays contraints d'effectuer des recherches sans disposer d'abondantes capacités financières. Un jour, il est probable que les pays les plus riches finiront par apprendre un certain nombre de procédures des pays plus pauvres. Lorsqu'on voit qu'actuellement il existe des nouveaux anticancéreux coûtant environ 100 000 euros/an et par personne, on ne peut que constater que nos systèmes de protection sociale ont du mal à supporter cet accroissement de prix qu'il faudra bien résoudre.

En réponse à ces évolutions nous avons besoin de mettre en place une science de la régulation. De la même manière, il y a trente ans ou quarante ans, que la médecine a fait de grands progrès en introduisant la médecine fondée sur les preuves (*evidence based medicine*), nous devons aujourd'hui construire une « *evidence based regulation* ». Nous n'avons sans doute plus de raison de conserver dans les procédés réglementaires des contraintes remontant à plusieurs décennies alors qu'elles grèvent les budgets pour une efficacité est sans doute nulle. Hier, les instances réglementaires, FDA et l'EMA par exemple, ont été mises sur pieds sans contre pouvoir, cela afin de garantir leur indépendance. Mais désormais les associations de patients entrent en jeu. Aux Etats-Unis il existe ainsi des procès contre la FDA qui se voit par exemple reprocher une trop grande lenteur de procédures de mise sur le marché. Des réformes sont donc en cours.

Conclusion

Nous avons atteint un niveau que je qualifierai ici de « pas très raisonnable ». Après une première découverte un essai clinique de phase I va durer environ 3 ans pour un coût avoisinant les dix millions d'euros, ce qui limite les transferts de connaissance. Aussi, les limitations plus fortes viennent, ou viendront, de la recherche clinique. La question réglementaire sera cruciale. En Asie, et par exemple en Chine, les chercheurs ne considèrent pas les standards EMEA ou FDA comme intangibles. Ce pays fait face à des défis sanitaires colossaux pouvant donner l'occasion de développer des procédures d'urgence pour gagner du temps. En supposant que cela se fasse, par exemple avec un essai durant sept ans au lieu de dix, nous verrions là apparaître un facteur de compétitivité majeur dans le domaine de la recherche clinique. Dans cette optique, il est désormais urgent de revenir en réflexion sur les questions de réglementation car si tout le monde ne joue pas le même jeu réglementaire, la voie à une production chinoise développée avec de standards différents serait ouverte, même si celle serait uniquement destinée au marché interne chinois dont on connaît l'importance. Reste à savoir qui est légitime pour amorcer cette réflexion. Certes pas l'industrie, mais plutôt le monde académique et la puissance publique. De façon plus large, j'indiquerai que les chercheurs ne font pas assez de recherche sur la recherche. Nous devons nous pencher plus intensément sur les métiers de la recherche, sur la manière dont nous choisissons les sujets de recherche, aux conditions d'exercice des équipes et à la question des redondances évoquée plus haut.

Collège de France

Compte rendu rédigé par N.Postel-Vinay. Juin 2011