



Jean-Alain HERAUD, Économiste

Jean-Claude THIERRY, Bio-Cristallographe

17 juin 2021

Note

Course aux vaccins contre le Coronavirus : Pourquoi la France n'a-t-elle pas fait partie des gagnants ?

*Mais cette recherche désintéressée du vrai pour sa beauté propre
est saine aussi et peut rendre l'homme meilleur.
Science et méthode, Henri Poincaré*

Au cours des dernières décennies, le rang de la France en matière de recherche scientifique et technique a baissé. Les chercheurs s'en indignent, comme on a pu le constater à l'occasion de la préparation puis du vote, en novembre 2020, de la loi de programmation de la recherche 2021-2030, jugée très en deçà des besoins pour rétablir notre position internationale. Dans l'indifférence générale apparemment, car ce n'est pas un sujet qui passionne les foules. Là où le sujet devient cependant plus médiatique - et donc politique - c'est quand certains aspects du retard national impactent directement la vie même des citoyens, comme révélé par la pandémie à laquelle nous devons faire face.

Pour commencer, nous soulignerons deux aspects :

- d'une part l'incompréhension du public devant l'incapacité de la « science » à donner des réponses certaines et unanimes aux questions posées par le gouvernement, lequel était pris de cours par cette catastrophe soudaine (mais pourtant pas totalement inattendue par les spécialistes).

- ensuite les raisons profondes pour lesquelles la « science française » et « l'industrie française » ne sortent pas gagnantes à l'heure qu'il est de la course aux vaccins, à la différence, en Europe, de la Grande-Bretagne et de l'Allemagne.

Science et recherche ne sont pas des synonymes, pas plus que science et expertise

Ce premier point est déjà la preuve d'une profonde méconnaissance des mécanismes de la science dans un pays qui fut pourtant autrefois un modèle de la pensée scientifique, y compris appliquée à la société au siècle des Lumières. Pour faire simple, disons que la *recherche* est le flux qui accumule la *science*. Confondre les deux est un terrible contresens, car autant la « *science faite* » se caractérise par un très large consensus (à la différence des idéologies ou des religions), autant la *recherche*, c'est-à-dire la « *science en train de se faire* » est fondamentalement construite sur des interrogations et de vives controverses. Qu'est-ce que cela signifie, concrètement, dans le cas de la pandémie ?

Comment une conception naïvement mercantile de la science a fait perdre des occasions de découvertes utiles

Si l'on avait eu un long recul en France sur l'observation des épidémies de la forme du SARS-CoV-2 aussi référencé sous Covid-19¹ et si l'on avait mieux maîtrisé les nouvelles connaissances menant aux vaccins², les scientifiques nationaux auraient pu jouer le rôle d'experts avec plus d'assurance. Mais ce n'était pas le cas malgré les *alertes répétées de quelques chercheurs non*

¹ Parmi les virus précurseurs de l'actuelle pandémie, on peut citer : Ebola, SARS ou MERS, Chikungunya, etc.

² Les « vaccins à ARN messenger », comme ceux de BioNTech-Pfizer, Moderna ou CureVac, consistent à injecter dans l'organisme non pas le virus mais des molécules d'« ARN messenger » fabriqué en laboratoire. Les vaccins tels ceux développés par AstraZeneca et par Janssen reposent quant à eux sur un « vecteur viral non répliquatif » ; un virus inoffensif qui ne peut se reproduire dans les cellules est utilisé pour transporter le matériel génétique du coronavirus, fabriquant la protéine qui enclenchera une réponse immunitaire. Les « vaccins à virus inactivé », les plus couramment utilisés, et les « vaccins à virus vivant atténué » reposent sur une injection du virus entier ou d'une partie de virus préalablement rendu inoffensif afin de déclencher une réponse immunitaire en cas d'infection. Les vaccins à protéine recombinante reposent quant à eux sur l'injection d'un antigène (souvent une protéine virale recombinante purifiée) et d'un adjuvant qui augmente l'antigénicité ; ils déclenchent ainsi la production d'anticorps. C'est le choix fait par Sanofi pour leur candidat vaccin COVID19 faisant appel à une "technologie historique", celles des protéines recombinantes « adjuvantées ».

*écoutés sur les risques de telles pandémies*³. Le Covid-19 apparaissait ainsi en janvier 2019 comme une vraie nouveauté pour certains. Et quelques mois plus tard, les vaccins à ARN, lors de leur apparition, comme le produit d'une science récente. La France n'était pourtant pas absente de la recherche sur les virus à ARN – déjà présente dans le domaine et plus particulièrement dans le programme européen SPINE⁴ puis VIZIER⁵. Pour la première fois, un Français coordonnait dans ce domaine de recherche un programme européen du « EU-FP6⁶ ». La place de la « biologie structurale nationale » était alors au « top » mondial et ce, jusqu'en 2010-12, avant le naufrage qui a suivi. Une recherche dans la banque de donnée des structures (Protein Data Bank, PDB) avec les mots clés SARS-CoV, X-ray diffraction, de 2000 à 2019, incluant la cryo-microscopie à très haute résolution (Cryo-EM) permet d'illustrer la contribution française concernant le SARS-CoV-1 puis concernant le SARS-CoV-2 pour la période 2020-2021. Le décrochage apparaît alors clairement puisque durant cette dernière période aucune contribution nationale n'apparaît dans la PDB avec le mot clé SARS-CoV-2.

Il faudrait aussi noter que nous n'étions pas seuls dans nos errements en termes de stratégie scientifique. Au niveau Européen, après les programmes de recherche SPINE et VIZIER, il y a eu le programme SILVER⁷, suite de VIZIER, mais qui a été orienté beaucoup trop " drug-design " (développement de médicaments), alors que les données structurales et biochimiques manquaient. La Commission européenne a insisté pour que la charrue soit mise avant les bœufs, c'est à dire faire comme si tout était su sur les virus et qu'il fallait passer à la vitesse supérieure et faire des médicaments. Dans ce contexte, le financement de l'utilisation du séquençage à haut débit (Next Generation Sequencing, NGS) pour l'étude des virus a permis de : 1) montrer que le monde viral est beaucoup plus vaste qu'anticipé, et donc que le travail ne faisait que commencer ; 2) capter l'attention et les financements vers le séquençage mais aussi au détriment des investissements de

³ Il faut noter que déjà en 2004 Bruno Canard et Christian Cambillau lançaient le programme européen VIZIER *Comparative Structural Genomics of viral enzymes involved in replication* conscients de l'urgence de travaux sur les virus à ARN .

⁴ SPINE : Structural Proteomics IN Europe – the best of both worlds
<https://journals.iucr.org/d/issues/2006/10/00/me0326/>

⁵ VIZIER *Comparative structural genomics of viral enzymes involved in replication*, programme financé pour la période 2005-2009 dans le cadre du FP6-LIFESCIHEALTH Budget total € 14 377 506 Contribution de l'UE € 12 905 986 <https://cordis.europa.eu/project/id/511960/fr> coordonné par Bruno Canard et Christian Cambillau.

⁶ EU-FP6 Concentrer et intégrer la recherche communautaire" sixième programme-cadre 2002-2006 de l'Union Européenne. <https://cordis.europa.eu/programme/id/FP6-LIFESCIHEALTH/fr> génomique structurale : l'objectif est de permettre aux chercheurs de déterminer, plus efficacement et avec un débit supérieur à ce qui est actuellement faisable, la structure tridimensionnelle de protéines et d'autres macromolécules, car ces connaissances sont importantes pour comprendre la fonction des protéines et essentielles dans la conception des médicaments.

⁷ SILVER Small molecule Inhibitor Leads Versus Emerging and *neglected RNA viruses*
<https://cordis.europa.eu/project/id/260644> (2010)

la biologie structurale en France contrairement à de nombreux pays de par le monde comme explicité ci-après. Plus de 1200 structures ont alors été déterminées en deux années de par le monde pour faciliter la compréhension du fonctionnement du SARS-CoV-2 et la conception de vaccins et de futurs médicaments, du jamais vu en termes d'effort de recherche au niveau mondial. Il y avait eu beaucoup de projets de surveillance de virus et de leurs mutants financés, mais très peu (ou pas) de projets visant à comprendre la structure des protéines de ces virus et de leurs mutants. « Et pourtant, essayer de comprendre comment ces virus fonctionnent demeure un enjeu stratégique présent et futur pour la conception des vaccins »⁸.

Biologie structurale et biologie moléculaire se sont ainsi retrouvées insuffisamment soutenues dans le contexte national, contrairement aux autres grandes nations scientifiques avec toutes les conséquences pour l'étude du SARS-CoV-2 mise en évidence par la pandémie actuelle.

Comment confondre chercheur et expert mène à la confusion

Sur des sujets très nouveaux, aller consulter des chercheurs en attendant d'eux qu'ils fassent des pronostics définitifs et des recommandations fermes en matière de contagion ou de vaccination n'a guère de sens. Leurs opinions peuvent certes avoir plus de valeur que celles des profanes, mais ce type d'opinion n'est en rien une « vérité scientifique »⁹. Ces choses simples n'ont jamais été clairement dites et assumées dans les cercles politico-administratifs ni expliquées à la population par les médias. Or cette situation est très dangereuse pour l'efficacité des mesures à prendre comme pour leur acceptabilité sociale, et cela nuit même à terme à la démocratie, en favorisant des rumeurs du type « les scientifiques ne sont pas sérieux », « on nous cache des choses », « les élites nous trompent », etc. Dommage qu'on n'ait pas mieux expliqué que, sur un domaine qui est encore de *recherche*, lorsque deux scientifiques ne disent pas la même chose ce n'est pas forcément parce que l'un des deux est incompetent ou corrompu. C'est juste normal, car la science en train de se faire, se nourrit du doute.

Une question liée est celle de l'*expertise*. La société et ses dirigeants attendent souvent des scientifiques des réponses non ambiguës sur des problèmes concrets. Or le concret est presque inévitablement pluridisciplinaire, alors que les chercheurs sont spécialisés et donc compétents et fiables dans des domaines précis de la connaissance. La société s'attend à ce qu'un expert soit « formel », mais le chercheur, aussi célèbre soit-il, ne peut qu'hésiter à faire des affirmations sur un sujet dont il ne maîtrise qu'une partie du fait de sa complexité¹⁰. Il peut alors soit accepter la

⁸ Citation de Bruno Canard.

⁹ Un terme qui d'ailleurs ne veut rien dire épistémologiquement, car tout consensus scientifique peut être remis en cause un jour. Si la notion de vérité existe en philosophie, la science en revanche n'a pas pour objet « d'atteindre la vérité », mais seulement de construire des représentations de la réalité avec une certaine méthode - lesquelles sont considérées comme valides tant qu'elles n'ont pas été remises en question par de nouvelles investigations.

¹⁰ En ce qui concerne le défi que pose la complexité, on ne peut que se référer à Edgar Morin. Il évoque d'ailleurs la biologie dans Morin (1988) : « *La deuxième avenue de la complexité est la transgression, dans les sciences naturelles,*

médiatisation de son opinion personnelle en prenant un risque professionnel, soit fuir l'expertise. La solution pour les pouvoirs publics consiste à constituer des comités interdisciplinaires, mais la tentation est forte, pour les politiques comme pour les médias, de monter en épingle les affirmations de tel ou tel chercheur « célèbre ». N'est-ce pas là le contraire d'un « gouvernement par la discussion », fondement de la démocratie comme le prône Amartya Sen (2010) ?

En conclusion sur ce point, nous soulignerons que l'on ne peut pas dire un jour sa confiance dans la science¹¹ et le lendemain faire le reproche à la recherche de ne pas aboutir à un consensus sur un fait scientifique nouveau en cours d'investigation. Cette attitude contradictoire est le fruit d'une inculture scientifique fondamentale. Nos élites en sont en partie responsables car dans leur formation on leur apprend à appliquer des recettes certaines, pas à pratiquer le doute scientifique¹². La culture nationale a malheureusement basculé vers des représentations mentales très réductrices que l'on peut résumer dans la désastreuse formule populaire « nous ne voulons pas des chercheurs, mais des trouveurs » que l'on entend souvent dans la bouche des élus et des chefs d'entreprise. Le tout a été aggravé par la mode du *New public management* inventée dans l'Angleterre de Margaret Thatcher et diffusée à outrance sur le continent depuis des décennies. C'est cette soi-disant optimisation managériale qui a amené à diminuer puis détruire des stocks de masques juste avant la pandémie, mais qui pousse aussi les gouvernements à favoriser ce qu'ils pensent être la « science utile » - en mésestimant la complexité¹³ et l'imprévisibilité des avancées scientifiques et de leurs applications. La majorité des grands pays de recherche européens ont su se sortir de ce piège idéologique, mais la France semble s'y être engluée essentiellement par facilité budgétaire, voire à cause de la culture naïvement mercantile d'une partie des élites.

L'impréparation scientifique et technique de la nation

La crise du SARS-CoV-2 a fait apparaître très clairement l'impréparation relative de la France en matière scientifique et technique, au moins dans les domaines concernés de la biologie. Mais ceci

des limites de ce que l'on pourrait appeler l'abstraction universaliste qui éliminait la singularité, la localité et la temporalité. Ainsi, la biologie actuellement ne conçoit plus du tout l'espèce comme un cadre général dont l'individu est un cas singulier. Elle conçoit l'espèce vivante, comme une singularité qui produit des singularités. » et <https://lejournal.cnrs.fr/articles/edgar-morin-nous-devons-vivre-avec-lincertitude>

¹¹ Les sondages d'opinion montrent que la population accorde encore confiance aux scientifiques et aux médecins, en tout cas plus qu'aux politiques et aux médias.

¹² Philippe Juvin (2021) va encore plus loin et analyse aussi les conséquences plus générales de l'absence d'une culture du doute dans les élites de la nation : « *Pourquoi la France a-t-elle raté les deux grands virages scientifiques de l'épidémie que sont les vaccins à ARN messager et le séquençage ? Peut-être parce qu'elle est dépourvue de cette qualité éminemment scientifique qu'est le doute : l'absolue certitude que son industrie du vaccin était la meilleure l'a empêchée de réfléchir à d'autres voies* ». Nous reviendrons sur cette question dans le point suivant.

¹³ Pour une analyse philosophique de la complexité, voir par exemple Morin (2014). Pour une application au domaine de la gestion des organisations et des politiques, voir Le Moigne (1994) et Héraud, Kerr, Burger-Helmchen (2019).

est révélateur d'un problème plus général qui est le déclassement scientifique de la France. Il ne s'agit pas là d'un jugement à l'emporte-pièce avancé par un quelconque syndicat de chercheurs pour arracher plus de crédits au gouvernement, mais d'une réalité statistique attestée par des institutions nationales et internationales.

Un effort insuffisant dans le domaine de la recherche

Le rapport OCDE (2020) nous rappelle que « parmi les grands acteurs mondiaux de la recherche, la France est le seul pays dont l'effort de recherche n'a pas progressé depuis 20 ans ». L'effort de recherche, mesuré par le ratio *Dépenses intérieures de R&D / PIB*, est en France de 2,2% contre 3,1% en Allemagne - sans parler d'Israël ou de la Corée du Sud qui dépassent 4,5%... Rappelons que notre pays s'était engagé comme les autres, il y a vingt ans, dans la stratégie de Lisbonne, projet européen d'atteindre 3% en 2010. Nous sommes en 2021 et rien n'a changé pour la France ! L'effort industriel a un peu progressé mais l'effort public a stagné. Pour la période 2007-2017, par exemple, la variation du ratio est seulement de +0,06 points pour le secteur universitaire, et il est carrément négatif (-0,05) pour le secteur d'État (CNRS, CEA, etc.). Plus de détails sur ces évolutions comparées peuvent être trouvées dans Héraud, Popiolek (2021, chapitre 4).

Les résultats de la stagnation des moyens s'observent clairement dans les statistiques de publications scientifiques. La France est actuellement à peu près à égalité avec l'Italie entre les 7^{ème} et 8^{ème} rang au niveau mondial, alors qu'elle était au 5^{ème} rang en 2000 (Héraud, Popiolek, p.132). Tout ne dépend pas du volume de financement pour expliquer l'affaiblissement national. Il y a aussi une question de compréhension de ce qu'est le complexe science fondamentale-science appliquée-invention-innovation. En la matière, nos gouvernants n'ont vraiment pas été à la hauteur depuis au moins la fin du 20^{ème} siècle. On pourrait presque parler d'une conception erronée du rôle de la recherche fondamentale.

Sur un point précis de la recherche scientifique, à savoir la biologie qui peut être appliquée aux maladies virales, la crise pandémique a fait éclater aux yeux de tous la relative impréparation du système de recherche national, à la fois public et privé. Ceci est reconnu dans un rapport très officiel, celui du Conseil économique, social et environnemental (CESE)¹⁴ qui note que la pandémie devient le révélateur de la faiblesse de la place concédée à la recherche, et plus spécifiquement dans le domaine de la Vie et du Vivant. La crise a mis en évidence l'état insatisfaisant des moyens opérationnels et humains, ce qui affecte nos capacités d'innovation et de développement industriel dans un contexte mondialisé. La biologie française a une grande histoire, y compris récente, et les succès de ses chercheurs sont reconnus, mais nous sommes actuellement confrontés à un manque de résultats inquiétant. Nous allons essayer de comprendre les raisons de ce paradoxe en développant un exemple très significatif qui est celui de l'équipement en cryo-

¹⁴ Rapport du CESE de 2020 :

<https://www.lecese.fr/travaux-publies/contribution-du-cese-au-projet-de-loi-de-programmation-pluriannuelle-de-la-recherche>

microscopie électronique. La faiblesse des financements nationaux ne peut être compensée par l'accès aux infrastructures européennes, et ce n'est qu'en développant les compétences nationales au meilleur niveau que le « meilleur profit » peut être fait des technologies de pointe mises en place au niveau européen (*cutting edge technologies*).

L'importance des grandes infrastructures de recherche

Parmi les Très Grands Équipements et Très Grandes Infrastructures (TGE/TGI)¹⁵ pour la recherche (voir Annexe 1), on connaît le plus souvent des installations comme les synchrotrons. La France n'est pas absente de cette scène, en particulier grâce à ses compétences historiques en physique. Mais de nos jours la biologie a tout autant besoin de TGE/TGI pour avancer. On peut d'ailleurs observer que les biologistes sont de plus en plus des partenaires/utilisateurs/clients des « lignes de lumière » des installations telles SOLEIL sur le plateau de Saclay ou de l'ESRF et de l'ILL (financé par l'Europe) à Grenoble.

Mais la biologie utilise aussi des équipements très « lourds » qui lui sont propres : tels les cryo-microscopes électroniques à très haute résolution Titan Krios de *Thermo Fischer Scientific*. De nos jours ces équipements sont indispensables pour décrire les molécules mais aussi leurs assemblages moléculaires complexes tels ceux intervenant avec la désormais « familière » protéine « *spyke* » du SARS-CoV-2 et certains de ses partenaires protéiques comme les anticorps monoclonaux, ACE2, etc. Le manque de publications françaises sur le sujet s'explique en grande partie par la rareté des équipements nécessaires (voir Annexe 2).

Une simple statistique permet de saisir le retard de la France en équipements permettant d'avancer sur le front de la recherche biologique. Il y a actuellement un peu plus de 60 microscopes Titan Krios installés en Europe. Au moins 27 sont en Allemagne, 20 en Angleterre et 7 en Suisse. Sur le territoire national on en compte 4, dont un réservé aux applications militaires, un à l'Institut Pasteur, un au Centre de Biologie Intégrative CBI à Strasbourg-Illkirch (voir Annexe 3) et un - de fait européen - à l'ESRF (*European synchrotron research facility*, à Grenoble).

Il faut comprendre que de tels outils sont incontournables de nos jours pour obtenir des données cruciales pour la conception et le développement de nouveaux vaccins mais aussi de médicaments. Développés pour (et grâce à) la recherche fondamentale, ils ont pu être immédiatement mis en œuvre dans certains pays pour faire avancer la lutte contre la pandémie. A ce jour, 322 structures moléculaires en relation avec le SARS-CoV-2 ont été déterminées avec un tel équipement, mais aucune n'est d'origine nationale¹⁶. Très peu de publications françaises sont sorties dans les grandes

¹⁵ Les *Grandes infrastructures de recherche* sont des organisations qui mettent à la disposition de la communauté scientifique internationale des équipements rares et coûteux, des ressources humaines spécialisées, des moyens financiers ainsi qu'une expertise pour rendre possible et accélérer la recherche en surmontant les barrières technologiques et en formant des spécialistes de très grande compétence.

¹⁶ Pour la période 2020-2021, avec l'apparition du COVID-19, la France n'a produit aucune donnée structurale. La PDB rapporte 1247 entrées avec SARS-CoV-2 (au 2 juin 2020), et presque toutes les protéines de sa « machinerie » ont

revues scientifiques en relation avec ce virus. La dynamique de la recherche de ce pays est lourdement hypothéquée par un manque d'investissements et en particuliers d'équipements lourds. La recherche de ce pays ne devient-elle pas aveugle par manque d'équipements ?

Ajoutons qu'il y a aussi des effets de synergie avec le capital humain, ce qui alourdit la note... En effet, il ne suffit pas d'acquérir un cryo-microscope pour être immédiatement efficace, car il faut, en complément de l'investissement, des moyens et du personnel très spécialisé pour faire fonctionner ces plateformes. On voit là les limites d'une politique à courte vue. Ce n'est pas au dernier moment que les pouvoirs publics peuvent arbitrer des choix budgétaires vers « la science utile » et « les chercheurs qui trouvent ». Il faut avoir fait confiance dans le long terme à des femmes et hommes donc à des équipes et dans projets scientifiques ambitieux et de haut niveau défiant souvent l'imagination.

Une erreur politique fondamentale : opposer recherche fondamentale et recherche appliquée

Un enjeu important, et à notre avis mal perçu par les mondes politique et administratif, est la relation complexe qui existe entre recherche fondamentale et recherche appliquée. Les deux démarches s'appuient mutuellement (voir Héraud, Popiolek, 2021, chapitre 2). Il est très naïf pour l'État de prétendre faire des économies ou être plus efficace en termes d'innovation en favorisant la recherche appliquée par rapport à la recherche fondamentale.

Le danger de la pensée linéaire qui sépare la science de ses applications

En France, on est largement dans le contre-sens en favorisant à outrance le crédit impôt recherche (CIR) au bénéfice des entreprises, contre la recherche publique (en moyenne plus fondamentale).

Les errements de Sanofi en sont une preuve, puisqu'après avoir bénéficié de très grosses sommes de tels crédits pendant au moins une décennie, ils en sont arrivés à fermer des équipes de recherche et semblent avoir largement raté la course aux vaccins les plus prometteurs. Une version plus intelligente du CIR consisterait peut-être à réserver ces incitations fiscales aux start-ups ainsi qu'aux PME plus traditionnelles qu'il faut aussi pousser à s'engager dans la R&D. Il faut savoir que les grands groupes, surtout en pharmacie, se sont de plus en plus orientés au cours des décennies écoulées vers l'acquisition de connaissances nouvelles « sur étagère » plutôt que de prendre des risques par de la recherche propre. Regardons ce qui s'est passé avec Moderna¹⁷, qui a

été structurellement élucidées. Ces données jouent un rôle clé en vue de la conception assistée par ordinateur et le *drug-design* pour étendre la recherche sur les vaccins à celle de médicaments.

¹⁷ Moderna (acronyme pour Modified RNA) est une entreprise de biotechnologie américaine dirigée par un Français (Stéphane Bancel), créée en 2010. Si elle a pu sortir un vaccin en six semaines, c'est parce que cette firme a largement bénéficié de transferts de la part de la recherche publique :

commercialisé un des premiers vaccins à ARN (avec son frère jumeau Pfizer/BioNTech), pour bien comprendre comment s'interpénètrent recherches académique et privée¹⁸.

Moderna a pu prendre ce virage rapide et gagnant parce qu'il était déjà sur les rangs. L'entreprise avait déjà testé des vaccins à ARN, par exemple contre Zika en 2016. Quand, après la St Sylvestre 2019/20 dans le sud de la France, Stéphane Bancel entend parler par la presse du nouveau coronavirus pour la première fois, il pense immédiatement que la technologie maîtrisée par son entreprise américaine peut être utilisée contre la future pandémie et téléphone à son ami Barney Graham de la NIH, en Amérique.

En comparaison, l'impréparation de la France réside ici dans l'absence d'acteurs - dans des labos publics comme dans l'industrie - prêts à valoriser très vite des compétences de pointe proches de la recherche fondamentale la plus récente. Par exemple, il faut savoir qu'après cinq ans de recherche « et de vrais résultats » selon Bruno Pitard¹⁹ en collaboration avec une startup française. Sanofi a renoncé à la voie de l'ARN, préférant miser sur une autre technologie, les vaccins à protéine recombinante (le groupe reviendra sur la piste de l'ARN messenger plus récemment, mais forcément avec plusieurs longueurs de retard).

Amnésie et incapacité à penser la complexité

Le monde a semblé paralysé devant la pandémie, particulièrement en Occident, comme si un tel événement était totalement imprévisible. Les Coronavirus ont pourtant déjà une longue histoire. Les premières pandémies connues et référencées remonteraient au tournant des 19^{ième} et 20^{ième} siècle. La pandémie de grippe russe était vraisemblablement liée au coronavirus OC43. « *À Paris, l'épidémie se propage de décembre 1889 à fin février 1890. Le pic épidémique est atteint fin*

- La possibilité d'utiliser l'ARN messenger pour le vaccin contre le SARS-CoV-2 est une innovation de l'Université de Pennsylvanie, qui a d'abord transféré l'idée à une biotech du Wisconsin (CellScript) pour développer le brevet. Moderna (comme d'ailleurs BioNTech) a acheté la licence du brevet en 2018 pour 75 M\$.

- L'aventure de Moderna a été largement financée par l'opération *Warp Speed* (« à la vitesse de l'éclair ») de D. Trump : 1 Mrd\$ mis sur la table pour lutter contre le Covid-19 en mai 2020, dont ont aussi bénéficié Pfizer/BioNTech et Astra-Zeneca.

- Moderna a aussi collaboré avec un institut du réseau public NIH (National Institutes of Health) : la conception de l'antigène a été faite par l'institut où travaille Barney Graham tandis que Moderna s'occupait de la fabrication de l'ARN. « *Les équipes de Moderna travaillent déjà depuis le 13 janvier 2020 sur un candidat vaccin, mais impossible d'avancer sans l'aide de Barney Graham, qui a conçu l'antigène à présenter au système immunitaire* » (Hecketsweiler, Herzberg, 2020).

¹⁸ Voir le très bon dossier du Monde du 30/11/2020 par Chloé Hecketsweiler et Nathaniel Herzberg.

Mis à jour et publié en ligne le 16 décembre 2020 : https://www.lemonde.fr/sciences/article/2020/11/30/covid-19-la-saga-du-vaccin-a-arn-messenger-dans-le-sprint-final_6061695_1650684.html

¹⁹ Bruno Pitard est un des spécialistes français les plus en pointe sur le sujet. Il a valorisé ses découvertes par la création de la société IN-CELL-ART à Nantes, une « biotech » cofondée avec Jean-Marie Lehn, le célèbre prix Nobel alsacien en chimie. Bruno Pitard, lui, est spécialiste des vaccins ribonucléiques, à la pointe des systèmes de vectorisation.

*décembre 1889, avec 180 000 personnes infectées simultanément (pour une population estimée à 2,5 millions d'habitants). On comptera jusqu'à 400-500 décès par jour ; la mortalité augmente de 30 % par rapport à l'hiver précédent. ».*²⁰

Il serait alors utile de se poser la question du pourquoi de tels oublis. Pourquoi les leçons des deux épidémies plus récentes du SRAS (2002-2003) et du MERS (apparu en 2012-2015)²¹ ont si peu influé sur la gestion de la pandémie par certaines sociétés, alors que d'autres avaient tiré des leçons du passé récent et de leurs expériences acquises : tels les pays d'Asie du Sud-Est (Taïwan, Vietnam, Corée du Sud, Hong Kong, Singapour) et aussi, en Chine et Nouvelle Zélande par exemple.

Le Vivant concentre en lui tous les défis, comme cette pandémie l'a abondamment confirmé. Ce choc remettra-t-il en cause certains fondements sociétaux qui semblaient intangibles il y a quelques temps encore ? Un des mérites (si l'on peut en trouver...) à cette catastrophe aura été de démontrer, une fois encore pour ceux qui n'en étaient pas convaincu, la complexité du vivant et la nécessité d'une intégration de tous les acteurs de la société pour tenter simplement de faire face à ses aléas souvent tragiques.

La conception et la mise en œuvre des vaccins a impliqué l'activation de tous les chaînons de notre société : sociétaux et politiques, financiers et industriels, de la recherche et du développement. Le 28 mai 2021, lors d'une conférence sur l'état de l'art de la recherche sur le Covid-19 et son évolution actuelle si rapide, le Dr Dave Stuart a explicité l'ampleur et la richesse du «pipeline» de ressources et de compétences des acteurs scientifiques : informatique et sciences de l'information, chimie, biologie moléculaire cellulaire et structurale, génétique et santé, physique, automatisme et robotique, processus de production de masse... une liste à la Prévert forcément incomplète vu le nombre d'acteurs impliqués.

Au niveau mondial (en Asie, en Russie, en Inde, aux USA, en Europe), ce sont des chaînes de compétences pluridisciplinaires qui ont été activées nécessitant un engagement stratégique du monde politique et du monde de la recherche - qu'il faut savoir respecter -, tout en impliquant le monde industriel. Ce dernier se trouve dès lors engagé en temps réel dans un partenariat scientifique souvent mondial, à la *frontière des connaissances*.

Ceci renvoie à ce qui est sans doute la question la plus centrale de notre propos, une question non pas contradictoire, mais dialectique: pour concevoir de bonnes politiques impliquant le monde de la science, il faut à la fois bien comprendre la différence entre recherche fondamentale et recherche appliquée, et éviter de les traiter séparément dans la mesure où elles sont en interaction permanente. Les objectifs des acteurs des deux types de recherche ne sont pas les mêmes : l'extension de la connaissance d'un côté, la valorisation de la connaissance de l'autre. Dans le même temps, tous les chercheurs partagent un certain nombre de valeurs et les deux démarches se renforcent mutuellement. Une réaction naïvement mercantile pousse parfois les gouvernants à privilégier la valorisation, comme si l'on pouvait traiter « en silo » chacun de ces domaines. La Corée du Sud ainsi que Taiwan sont des exemples de pays qui n'ont pas fait cette erreur et ont fantastiquement

²⁰ Eric Caumes SARS-CoV2-2, une leçon d'histoire <https://www.edimark.fr/Front/frontpost/getfiles/30758.pdf>

²¹ De Wit *et al.* (2016).

rattrapé les pays économiquement les plus avancés en moins d'un siècle. La France de ces dernières décennies s'est - à notre avis - au contraire fourvoyée dans une vision simpliste, étroitement comptable, des politiques d'innovation, en sacrifiant la science.

Références bibliographiques

- De Wit, E., van Doremalen, N., Falzarano, D., Munster, V.J. (2016): "SARS and MERS: recent insights into emerging coronaviruses", *Nature Reviews Microbiology*, volume 14, (pp. 523–534)
- Héraud J.-A., Kerr, F., Burger-Helmchen, T. (2019), *Management créatif des systèmes complexes*, London : Iste Ltd.
- Héraud J.-A., Popiolek, N. (2021), *L'organisation et la valorisation de la recherche. Problématique européenne et étude comparée de la France et de l'Allemagne*, Peter Lang.
- Juvin Ph. (2021), « Notre impréparation face à la crise sanitaire s'explique par l'affaiblissement de la culture scientifique des élites », *Le Monde*, 30/04/2021.
- Le Moigne J.-L. (1994), *La théorie du système général : théorie de la modélisation*, Paris : Presses Universitaires de France.
- Morin, E. (1988), « Le défi de la complexité », *Chimères - revue des schizoanalyses*, 5-6 (1-18)
- Morin, E. (2014), *Introduction à la pensée complexe*, Paris : Seuil (Essais).
- Sen, A. (2010), *L'idée de justice*, trad. fr. chez Champs ed.

Annexe 1 : Les grandes infrastructures en biologie et santé

Les grandes infrastructures peuvent être nationales, mais elles font souvent l'objet de coopérations internationales. Elles peuvent être aussi diverses, incluant aussi bien des animaleries que des sources de lumières (synchrotrons, piles à neutrons, laser, centre de microscopie à très haute résolution). Il existe ainsi une « feuille de route » nationale qui est la déclinaison de la stratégie européenne ESFRI (*European Strategy Forum on Research Infrastructures*) : https://cache.media.enseignementsup-recherche.gouv.fr/file/Infrastructures_de_recherche/74/5/feuille_route_infrastructures_recherche_2016_555745.pdf

Cette feuille de route européenne inclut la Biologie et la Santé. Dans le cadre du prochain budget à long terme de l'UE (2021-2027), la Commission propose une enveloppe de 100 Mrds€ pour la recherche et l'innovation dans le cadre d'un nouveau programme intitulé *Horizon Europe*. Présenté le 7 juin 2020 il s'appuiera sur les réalisations et les succès du précédent programme de recherche et d'innovation, *Horizon 2020*. Tout en continuant de favoriser l'excellence scientifique à travers le Conseil européen de la recherche et les bourses et échanges Marie Skłodowska-Curie, *Horizon Europe* introduira des nouveautés, comme un Conseil européen de l'innovation (CEI) qui doit aider l'UE à devenir un pionnier en matière d'innovation créatrice de marchés ou encore un ensemble de nouvelles missions de recherche et d'innovation au niveau de l'UE, axées sur les problématiques sociétales et la compétitivité industrielle. La dotation budgétaire proposée par l'UE de 100 Mrd€ pour 2021-2027 comprend une enveloppe de 97,6 Mrd€ pour *Horizon Europe* (dont 3,5 Mrd€ octroyés au titre du Fonds Invest EU) et une enveloppe de 2,4 Mrd€ pour le programme Euratom de recherche et de formation en matière nucléaire.

Annexe 2 : Les publications relatives aux structures concernant le SARS-CoV-1 et SARS-CoV-2 : une vraie rupture entre deux périodes

Les études structurales sont essentielles pour comprendre comment la machinerie d'un virus est opérationnelle, tant pour son développement que pour ses interactions avec son hôte. Les études impliquant le SARS-CoV-1 ont été conduites essentiellement durant la période avant 2019, donc avant l'arrivée du SARS-CoV-2. Dans cette période, la France se plaçait pratiquement au 2^{ème} rang dans les publications internationales, derrière la Chine et devant les Etats-Unis. Mais ces publications reposaient sur un seul laboratoire, l'AFMB, l'équipe de Bruno Canard.

C'était avant la généralisation de la Cryo-microscopie électronique à très haute résolution, un virage que nous n'avons pas su prendre. Les excellentes équipes de l'Institut Pasteur, par exemple, ne travaillent pas sur le domaine de la virologie. L'institut possède actuellement un des quatre cryo-microscopes installés en France, mais c'est très récent.

Entre les deux périodes, c'est une petite révolution scientifique et technique qui s'est produite. Dorénavant, sur ces sujets il est difficile d'avancer sans une grosse instrumentation et les équipes qui vont avec.

Annexe 3 : Un très grand équipement dans l'Euro-métropole de Strasbourg : le Titan Krios

Il s'agit du Microscope à très haute résolution Titan Krios (Thermo Scientific™ Krios™ Cryo-TEM) du Centre de Biologie Intégrative (CBI). En 2012, la recherche strasbourgeoise s'est enrichie d'un nouveau centre de recherche, le Centre de Biologie Intégrative (CBI) de l'Institut de Biologie Moléculaire et Cellulaire de Strasbourg - Illkirch (IGBMC) sur des financements de la Région Alsace (sans laquelle le projet n'aurait pu être lancé) et du Gouvernement français. Ce centre héberge et met à disposition de la recherche locale, nationale et européenne des technologies de pointe au sein de l'antenne strasbourgeoise INSTRUCT appartenant au réseau européen d'infrastructures de biologie structurale. C'est dans cette infrastructure de recherche qu'a été installé le premier microscope Titan Krios français, un investissement de plus de 6 millions d'Euros pour le seul microscope hors coûts d'infrastructures - un modèle de microscope parmi les plus puissant au monde, permettant des déterminations de structures à très haute résolution dédiée à la recherche académique. Ce centre est également sélectionné au niveau national dans le cadre de l'appel à projets « Infrastructures nationales en Biologie et Santé » des Investissements d'avenir (projet FRISBI). Il faut noter aussi l'existence d'une deuxième infrastructure nationale, l'Institut Clinique de la Souris (ICS) fondée en 2002 par Pierre Chambon, de l'INSERM, du CNRS et de l'Université de Strasbourg, installée sur le site de l'IGBMC avec lequel elle est en forte interaction scientifique.