

Mécanismes de découvertes – inventions dans la recherche industrielle : aux origines de CRISPR-Cas9 dans l'industrie agroalimentaire

Quentin Plantec¹, Pascal Le Masson², Benoît Weil²

1. **Toulouse School of Management, University Toulouse Capitole**, UMR CNRS 5303, 2 rue du doyen Gabriel Marty, 31000 Toulouse, France

2. **MINES ParisTech, PSL University**, Centre for Management Science (CGS), i3 UMR CNRS 9217, 60 Boulevard St Michel, 75006 Paris, France

ST-AIMS 5

Le renouvellement des défis du management stratégique de l'innovation (GT Innovation)

Résumé :

Les entreprises se sont largement désengagées, depuis les années 1990, de la recherche industrielle. Bien que ce sujet soit tombé en désuétude en sciences de gestion, les entreprises s'investissent encore dans ces activités, y compris pour les technologies de rupture, mais les conditions et mécanismes qui favorisent l'invention et la découverte simultanée (double impact) sont méconnus. En nous appuyant sur le cadre analytique de la théorie C-K, nous explorons les interactions entre activités de recherche scientifique et activités de développement de produits dans le cas de la découverte de CRISPR-Cas9 comme mécanisme de défense immunitaire adaptatif des bactéries, et ses retombées industrielles. Premièrement, nous montrons que la séparation des stratégies d'exploration des deux activités est une condition du double impact. Deuxièmement, nous mettons en exergue deux mécanismes favorisant ce phénomène : la réinterprétation de connaissances industrielles comme anomalie scientifique et la diffusion de la preuve scientifique pour les activités de développement. Ces éléments sont discutés au regard de la littérature gestionnaire sur la recherche industrielle.

Mots-clés : science, industrie, CRISPR-Cas9, biotechnologies, ADN

Mécanismes de découvertes – inventions dans la recherche industrielle : aux origines de CRISPR-Cas9 dans l'industrie agroalimentaire

INTRODUCTION

En 1956, la revue *Administrative Science Quarterly* (ASQ) consacre le troisième numéro de son histoire à la recherche industrielle (ex., Shepard, 1956) : revue des enjeux, difficultés de pilotage, effets sur la compétitivité des entreprises. Mais depuis les 30 dernières années, le sujet est peu à peu tombé en désuétude (Zahra, Kaul et Bolívar-Ramos, 2018). Les entreprises se sont largement désengagées de ces activités (Arora, Belenzon et Pataconi, 2018 ; Pisano, 2010), tandis que certains semblent nostalgiques de l'âge d'or des grands laboratoires de recherche industrielle (AT&T Bell Laboratories, IBM, Xerox PARC, General Electric, etc.), leurs lots de Prix Nobel, de découvertes majeures et d'avancées industrielles étonnantes (Gertner, 2012, *The Economist*, 2007).

Malgré ce désintérêt, les entreprises conduisent tout de même une part encore significative de la recherche fondamentale (Hartmann et Henkel, 2020 ; Pisano, 2010 ; Zahra, Kaul et Bolívar-Ramos, 2018). Les efforts de recherche industrielle sont même colossaux pour certaines nouvelles technologies comme l'IA (Hartmann et Henkel, 2020) et certains États tentent de les encourager (voir par exemple le Plan France 2030). Pourtant, les retombées en termes de science et d'innovation de la recherche industrielle semblent toujours peu évidentes (Zahra, Kaul et Bolívar-Ramos, 2018) : seule une faible fraction des produits innovants des entreprises seraient le résultat d'efforts de recherche internes (Markham et Lee, 2013), et une majorité des découvertes seraient inexploitées (Ganco, 2013 ; Markham et Lee, 2013 ; Penders, Verbakel et Nelis, 2009).

Notre compréhension des facteurs qui conduisent les acteurs de la recherche industrielle à faire des découvertes scientifiques majeures et proposer des innovations de rupture reste limitée, et a fait récemment l'objet d'appels pour la proposition de nouvelles approches (Hartmann et Henkel, 2020 ; Zahra, Kaul et Bolívar-Ramos, 2018). Les spécificités de la recherche industrielle ont probablement été sur-simplifiées, limitant notre compréhension du phénomène (Evans, 2010 ; de Wit-de Vries *et al.*, 2018). En particulier, la recherche industrielle est marquée par la conduite d'activités de recherche scientifique, mais qui contrairement à la

majorité des Organismes Publics de Recherche (OPR), s'effectuent dans un contexte où s'opèrent en parallèle des activités de développement de nouveaux produits (Narayanamurti et Odumosu, 2016 ; Narayanamurti, Odumosu et Vinsel, 2013 ; Pisano, 2010). Or, la poursuite de projets de recherche visant des développements de produits et qui nécessitent pour cela d'adresser des questions de recherche fondamentale semble constituer une voie intéressante qui pourrait permettre de générer à la fois découvertes scientifiques et inventions (Goldstein et Narayanamurti, 2018 ; Stokes, 1997). **Pourtant, les conditions et les mécanismes d'interactions entre activités de recherche scientifique et activités de développement de nouveaux produits qui permettent de conduire à la fois à des innovations de rupture et des découvertes scientifiques majeures apparaissent largement méconnus.**

En effet, nous pouvons supposer que les interactions entre ces deux activités pourraient être une source de créativité tant pour la proposition d'innovation de rupture, que pour des avancées scientifiques majeures (Evans, 2010). Des cas historiques comme l'invention du transistor chez les Bell Laboratories et la découverte scientifique de son fonctionnement permettent de montrer des interactions étonnantes entre activités de recherche scientifique et de développement de nouveaux produits avec une logique d'essais-erreurs (Gertner, 2012 ; Lenfle et Petitgirard, 2020). Mais la recherche industrielle s'appuie aussi parfois sur la résolution de problèmes plus locaux et peu féconds scientifiquement (Sieg, Wallin et Von Krogh, 2019). Alors que les logiques de « double impact science – industrie » (Le Masson, 2020) apparaissent de plus en plus pertinentes pour faire face aux Grands Challenges, comme le montre le cas des vaccins contre la Covid-19 (Plantec *et al.*, 2021), mieux comprendre les conditions et mécanismes d'interactions favorisant découvertes scientifiques et innovations dans le contexte de la recherche industrielle apparaît essentiel. Ce sujet est d'intérêt tant pour les managers de la R&D dans l'industrie, que pour les OPR qui travaillent en lien avec les laboratoires de recherche, et les pouvoirs publics.

Pour explorer les conditions et mécanismes sous lesquels les interactions entre activités de recherche scientifique et activités de développement de produits pourraient conduire à des innovations et des découvertes scientifiques inédites, nous mobilisons le cadre analytique de la théorie C-K (Hatchuel et Weil, 2003, 2009). Ce dernier est utilisé pour décrire la nature des interactions entre ces deux activités dans un cas d'étude dans l'industrie agroalimentaire. Nous nous intéressons à un cas emblématique et globalement méconnu de double impact, la découverte scientifique de CRISPR-Cas9 comme mécanisme de défense immunitaire des bactéries par Dupont-Danisco, et ses applications industrielles. Les données sont issues de

données d'archives, comprenant l'exploitation de plusieurs vidéos et supports de présentation utilisés par les équipes de recherche de l'industriel dans des conférences scientifiques ou lors de remises de Prix, d'articles scientifiques et de brevets. Ces données nous permettent de retracer finement les interactions entre activités de développement de nouveaux produits et activités de recherche scientifique au sein d'un département de recherche industrielle.

1. REVUE DE LITTERATURE

1.1. DEFINITION DE LA RECHERCHE INDUSTRIELLE

Pour définir la recherche industrielle, nous pouvons nous appuyer sur la définition de Zahra, Kaul et Bolívar-Ramos (2018) : « *We define corporate science as business companies' funded officially sanctioned and supported, discovery-driven research aimed at developing basic new knowledge. [...] Corporate sciences focuses primarily on basic research, aiming to develop fundamentally new knowledge and addressing long-term research question that may not have immediate commercial applications* » (Zahra, Kaul et Bolívar-Ramos, 2018, p. 157). Ainsi, l'effort de recherche industrielle est distinct des efforts traditionnels dits de Recherche & Développement (R&D) au sens large qui viseraient uniquement le développement de nouveaux produits. Pourtant, cette recherche fondamentale, s'effectue dans un cadre bien particulier, avec une mise en relation avec les équipes qui cherchent à développement de nouveaux produits (Narayanamurti et Odumosu, 2016).

Ici, nous considérons les *activités de recherche scientifique* comme une méthode mise en œuvre afin de développer des connaissances nouvelles. Nous pouvons nous appuyer sur la définition de l'OCDE : « *[la recherche englobe] les activités créatives et systématiques entreprises en vue d'accroître la somme des connaissances – y compris la connaissance de l'humanité, de la culture et de la société* » (OCDE, Manuel de Frascati, 2015, p. 46). Ainsi, il y a un découplage entre la nature des activités de recherche, et ses résultats, qui prennent usuellement la forme de publications scientifiques (Le Masson, 2001). Cette méthode s'appuie plus spécifiquement sur une meilleure compréhension de la nature et du monde social à partir d'une approche systématique basée sur un système de preuve (Kuhn, 1962 ; Popper, 1959).

Concernant les *activités de développement de nouveaux produits*, l'OCDE indique qu'elles consistent « *en des travaux systématiques – fondés sur les connaissances tirées de la recherche et l'expérience pratique et produisant de nouvelles connaissances techniques – visant à déboucher sur de nouveaux produits et procédés ou à améliorer les produits ou procédés existants* » (OCDE, Manuel de Frascati, 2015, p. 54). Là encore, on peut découpler la logique

conceptrice de l'activité, et ses résultats qui peuvent prendre par exemple la forme de brevets. Ainsi, nous considérons que ces activités permettent la spécification de systèmes qui doivent répondre à des critères donnés (coûts, délais, qualité, valeur) par l'activation de compétences et connaissances existantes, et qui résultent en la production de connaissances techniques formalisées nouvelles.

1.2. EFFETS POUR LA DECOUVERTE ET L'INVENTION DES INTERACTIONS ENTRE ACTIVITES DE RECHERCHE SCIENTIFIQUE ET DE DEVELOPPEMENT DE PRODUITS

1.2.1. La recherche industrielle comme catalyseur du développement de nouveaux produits

Faire l'hypothèse que les efforts de recherche industrielle peuvent alimenter le développement de nouveaux produits apparaît comme une perspective classique.

Au niveau global, il existe une relation économétrique entre investissement en R&D et croissance économique qui serait tirée par l'innovation (Aghion, Dewatripont et Stein, 2008), laissant penser à un lien mécanique entre activités scientifiques et activités de développement de nouveaux produits. Le modèle dit *linéaire* de la recherche (Bush, 1945), particulièrement performatif (Godin, 2006), suppose que la recherche fondamentale permettrait d'alimenter la recherche appliquée de façon séquentielle et conduirait in fine à des développements. Plusieurs enquêtes réalisées auprès d'entreprises permettent d'indiquer que celles-ci sont des consommatrices privilégiées de savoirs scientifiques pour alimenter leurs activités de développement de nouveaux produits (Cohen, Nelson et Walsh, 2002 ; Mansfield, 1991). De plus, si les entreprises investissent dans des activités de recherche en interne, c'est d'abord parce que cette stratégie soutient le développement de nouveaux produits (Nelson, 1959). Ainsi, la connaissance scientifique reste un prérequis de l'innovation technologique (Rothwell et Zegdev, 1985), y compris dans la littérature sur les Nouveaux développements de Produits (Cooper, Edgett et Kleinschmidt, 2001 ; Cooper et Kleinschmidt, 1995) et dans la littérature sur l'invention combinatoire (Arts et Fleming, 2018 ; Veugelers et Wang, 2019).

Pourtant, Zahra, Kaul et Bolívar-Ramos (2018) pointent le fait que les avancées de recherche industrielles conduisent rarement à la proposition de nouveaux produits. En effet, seule une faible fraction des produits innovants des entreprises seraient le résultat d'efforts de recherche internes (Markham et Lee, 2013), et une majorité des découvertes seraient inexploitées (Ganco, 2013 ; Markham et Lee, 2013 ; Penders, Verbakel et Nelis, 2009). Ainsi,

les mécanismes et conditions qui permettraient à la recherche industrielle de générer des innovations de rupture nécessitent d'être creusés.

1.2.2. Les activités de développement de nouveaux produits comme catalyseur des découvertes scientifiques

On peut supposer que les activités de développement de nouveaux produits peuvent avoir un effet positif sur la production de connaissances scientifiques par deux mécanismes.

Concernant le premier mécanisme, les activités de développement de produits peuvent alimenter la recherche scientifique en compétences, connaissances, expertises, ressources, équipements, moyens d'observations (ex., Gulbrandsen et Smeby, 2005 ; Mansfield, 1995). Si ces éléments ont pu être démontrés dans le cadre de collaborations ORP – entreprise et de l'engagement académique, on peut faire l'hypothèse qu'ils restent valides dans le cas de la recherche industrielle. De plus, les activités de développement de produits peuvent permettre d'obtenir des feedbacks rapides sur les expériences ou théories développées (Lee, 2000 ; Siegel, Waldman et Link, 2003). Enfin, des cas sont documentés où les activités de développement permettent de concevoir un produit nouveau dont le mécanisme scientifique sous-jacent est inexpliqué (Narayanamurti et Odumosu, 2016). C'est le cas par exemple de l'invention du transistor chez les AT&T Bell Laboratories, où l'équipe de recherche développe le transistor par un processus d'essais-erreurs, avant d'en proposer une théorie scientifique qui les conduira au Prix Nobel (Lenfle et Petitgirard, 2020).

Concernant le second mécanisme, les activités de développement de nouveaux produits et les activités de scientifiques menées par des équipes communes peuvent conduire à des synergies intéressantes, qui sont suggérées par exemple dans les travaux de Gibbons *et al.* (1994) sur le Mode 2 de Recherche ou de Etzkowitz et Leydesdorff (2000) sur la triple-hélice, ou de Stokes (1997) sans pour autant que les mécanismes sous-jacents soient identifiés. Stokes (1997) par exemple, en reprenant l'exemple de Pasteur, de Keynes ou encore du Projet Manhattan, propose qu'il soit possible pour un scientifique d'être à la fois motivé par des défis de recherche fondamentale, mais aussi d'avoir un intérêt pour « l'usage » de ses découvertes (i.e., par comparaison avec le paradigme de la recherche fondamentale considérée généralement comme relevant d'un paradigme de la curiosité désintéressé). Cette complémentarité entre les deux activités est notamment identifiable dans les travaux de Narayanamurti et Odumosu (2016). Les auteurs proposent, à partir d'une analyse de six cas emblématiques dans le domaine des technologies de l'information et de la communication, que les interactions entre découvertes

et inventions soient bien plus riches que postulées dans le modèle linéaire. Ils introduisent ainsi la notion de « cycles d'inventions - découvertes ». Afin de démontrer que certaines découvertes et inventions sont plus ou moins dépendantes d'inventions ou de découvertes précédentes, et que leur nature peut varier entre ces deux catégories.

2. METHODOLOGIE

2.1. CADRE ANALYTIQUE DE LA THEORIE C-K

2.1.1. Théories de la conception et formalisme C-K

Les théories de la conception (ex., Le Masson, Weil et Hatchuel, 2017 ; Pahl et Beitz, 2013 ; Simon et Newell, 1958) constituent une alternative aux théories traditionnelles de l'innovation en cherchant à décrire le raisonnement cognitif des acteurs. Nous nous appuyons ici sur la théorie C-K (Hatchuel et Weil, 2003, 2009).

Le principal avantage de la théorie C-K est qu'elle présente un formalisme du raisonnement de conception à la fois générique et génératif, et a été développé principalement par Hatchuel et Weil (2003, 2009). Le principe de la théorie C-K repose sur la distinction entre deux espaces en expansion (Le Masson, Weil et Hatchuel, 2017, p. 48). D'une part, *l'espace des connaissances* (« espace K ») qui regroupe des propositions ayant un statut logique (i.e., propositions dont on peut considérer dans un contexte donné qu'elles sont « vraies » ou « fausses »). Cet espace inclut toutes les connaissances disponibles : réglementaires, croyances, mais aussi connaissances scientifiques et techniques. D'autre part, *l'espace des concepts* (« espace C ») qui regroupe des propositions qui n'ont pas de statut logique dans l'espace des connaissances. Cela signifie qu'il est impossible de prouver que cette proposition est vraie ou fausse dans l'espace K.

La théorie suggère que le raisonnement de conception consiste en des interactions constantes entre les espaces C et K. En particulier, toutes les propositions de l'espace C sont dépendantes de l'espace K : on conçoit seulement à partir de connaissances existantes. Pourtant, les concepts ne sont pas réductibles à des connaissances dans l'espace K : ce sont des propositions qui contiennent une part *d'inconnu*. Ainsi, la conception est un processus dans lequel un concept engendre d'autres concepts ; et/ou implique la recherche de nouvelles connaissances qui induisent la génération d'autres concepts ; et/ou les connaissances conduisent à accéder à de nouvelles connaissances avec des répercussions sur l'espace des concepts. Pour simplifier, on parle d'opérateurs de *disjonction* ($K \rightarrow C$) et de *conjonction* ($C \rightarrow K$).

2.1.2. C-K comme cadre analytique pour l'étude des relations science - industrie

Nous mobilisons ici la théorie C-K comme cadre analytique pour l'étude des relations science – industrie. Premièrement, la théorie C-K a d'abord été utilisée pour décrire avec succès le raisonnement de conception de nouveaux produits (voir synthèse des travaux sur C-K par Agogué et Kazakçi, 2014). Plus précisément, C-K peut être utilisé pour étudier la conception d'inventions brevetables (voir par exemple C-K Invent dans Le Masson, Weil et Hatchuel, 2014 ; Sincholle, 2009) : il est possible de s'appuyer sur le formalisme pour expliciter le critère de nouveauté comme la proposition d'un concept en dehors d'une zone de fixations (ex., Kokshagina *et al.*, 2014). Le recours à C-K pour modéliser le raisonnement de conception de nouveaux produits apparaît donc classique dans la littérature.

Deuxièmement, Hatchuel *et al.* (2013) suggèrent que le principe des découvertes scientifiques est modélisable à partir de la théorie C-K. Pour ces auteurs, la science fonctionne grâce à la méthode scientifique, c'est-à-dire une logique de modélisation, à partir d'observables et de modèles qui cherchent à expliquer et prédire ces observations. Ainsi les modèles scientifiques cherchent à être les plus complets (qualité de la prédiction) et consistants (pas de redondance, de contradiction) possibles, tout en minimisant les observations qui sont des anomalies par rapport au modèle, et en considérant la possibilité d'observables encore inconnu. Ainsi, l'enjeu des discussions scientifiques est de déterminer la validité de ces modèles, de les tester et d'étudier comment ils se comportent face à des données d'observation existantes ou expérimentales. Ainsi, les auteurs proposent que la conception d'une théorie scientifique nouvelle et la conception d'un produit nouveau appartiennent à la même classe de « problèmes ». Dès lors, C-K apparaît comme un cadre unifié qui pourrait permettre de discuter les processus cognitifs à l'œuvre dans les relations science – industrie, et qui ont donné lieu à une première tentative sur les thèses en collaboration science - industrie par exemple (Klasing Chen *et al.*, 2017).

Troisièmement, nous pouvons considérer que les relations science – industrie s'appuient sur des interactions entre un « concepteur scientifique » qui cherche à proposer de nouvelles théories potentielles, et un « concepteur industriel » qui cherche à développer de nouveaux produits en rupture. Or, les travaux de Gillier *et al.* (2010) permettent d'envisager à partir du formalisme C-K les interactions entre plusieurs concepteurs (modèle « matching-building »). En particulier, les auteurs proposent que dans le cadre d'une collaboration, les parties prenantes cherchent d'abord à identifier des intersections dans leurs espaces C et K qui pourraient conduire à des opérations de transfert de connaissances par exemple. Dans un second temps,

les parties prenantes peuvent chercher à construire ces intersections, en menant des explorations coordonnées.

2.2. METHODOLOGIE DU CAS D'ETUDE

2.2.1. Approche méthodologique du cas d'étude en management de l'innovation

Nous faisons le choix d'adopter la méthodologie du cas d'étude qualitatif (Goffin et al., 2019 ; Yin, 2003). En suivant les recommandations de Eisenhardt (1989), le cas d'étude est sélectionné dans une logique théorique. Il porte sur un cas avéré de double impact simultané : la découverte scientifique de CRISPR-Cas9 comme mécanisme de défense immunitaire des bactéries par l'industriel de l'agro-alimentaire, Dupont-Danisco, au milieu des années 2000, et les avancées industrielles associées.

Premièrement, c'est un cas extrême : il s'agit d'une découverte scientifique majeure et récente (article scientifique le plus cité sur la thématique CRISPR pendant une dizaine d'années), qui a contribué à la structuration du champ scientifique CRISPR, mais qui est le fruit de la recherche industrielle. Or, les études sur la recherche industrielle portent généralement sur des cas historiques plutôt associés à l'âge d'or de la recherche industrielle, alors que le système de recherche a subi de profondes transformations. CRISPR-Cas9 est l'une des technologies les plus disruptives avec un potentiel dans des champs particulièrement variés, et ces origines industrielles sont très rarement évoquées (Lander, 2015).

Deuxièmement, ce cas est marqué par à la fois une découverte scientifique, mais aussi par des applications importantes, dans la même entreprise, chez Dupont-Danisco. Or là encore, comme démontré dans l'introduction, les découvertes scientifiques internes mènent très rarement à la proposition de nouveaux produits (Zahra, Kaul et Bolívar-Ramos, 2018). Pourtant dans notre cas, Dupont est devenu leader des technologies CRISPR : c'est l'industriel qui dispose du plus grand nombre de brevets sur cette technologie, et ces brevets font l'usage de produits nouveaux mis sur le marché.

Troisièmement, nous sommes dans un cas unique de découverte – invention simultanée. Or, ces cas de découverte – invention simultanés ont été documentés uniquement sur des exemples historiques (Narayanamurti et Odumosu, 2016), ou dans des contextes d'Organismes Publics de Recherche (Goldstein et Narayanamurti, 2018). A notre connaissance, le cas est le premier à être documenté en science de gestion avec cette logique double impact.

Ainsi, ces éléments qui ont conduit au choix du cas d'étude, en font un candidat prometteur pour avancer notre compréhension des mécanismes du double impact science - industrie.

2.2.2. Données du cas d'étude

Nous spécifions ici les différentes sources de données utilisées pour analyser le cas (Gibbert et Ruigrok, 2010). Les données exploitées sont issues exclusivement de données à caractère public¹. Elles proviennent de différentes sources publiques pour assurer la triangulation des données (Yin, 2003). En particulier, il s'agit d'articles de presse et de vidéos rendues publiques. Nous attirons l'attention du lecteur sur la richesse des contenus vidéo qui constituent les données les plus détaillées sur le cas. Par exemple, la présentation de P. Horvath, *lead scientist* chez Dupont-Danisco, lors de l'obtention du Prix Massry permet de nous renseigner sur le déroulé de la recherche scientifique à Dupont-Danisco. Les données ont été retranscrites, et nous avons également capitalisé sur les supports de présentations utilisés pendant ces présentations que l'on peut retrouver dans les vidéos.

Tableau 1. Données d'archives

Type	Date	Taille / durée	Titre	Source	Ref.
Vidéos	07/04/2016	38 min	<i>Discovery of CRISPR-Cas, the bacterial immune system - Massry Prize Lecture.</i> Présentation de P. Horvath	UCLA	V1
	07/04/2016	12 min	<i>Les enjeux des nouvelles biotechnologies : la modification ciblée du génome avec CRISPR-Cas9.</i> Présentation de P. Horvath	Sénat	V2
	21/11/2016	72 min	<i>CRISPR-Cas Systems in Bacteria: Discovery and Applications.</i> Présentation de P. Horvath et R. Barrangou	Canada Gairdner Award	V3
	20/10/2017	35 min	<i>Le système CRISPR-Cas : un outil naturel d'amélioration et de marquage génétique de souches bactériennes.</i> Colloque de rentrée du Collège de France. La nature en questions. Présentation de P. Horvath	Collège de France	V4
	10/03/2019	18min	<i>Human Nature</i> (Chapitre 2), Film documentaire. Adam Bolt et Regina Sobel. Produit par News and Guts Films, The Wonder Collaborative	Netflix	V5
	14/02/2020	19 min	<i>Stories of CRISPR : Rodolphe Barrangou</i>	Wonder collaborative	V6
Articles de Presse	27/07/2016	3 pages	<i>La saga CRISPR-Cas 2 6 - Des ciseaux dans le yaourt</i>	Le Monde	P1
	01/08/2016	3 pages	<i>La piste aux étoiles</i>	Le Monde	P2
	02/08/2016	3 pages	<i>Les nouvelles icônes de la Biologie</i>	Le Monde	P3
	03/09/2016	3 pages	<i>Directeur scientifique chez DuPont à Dangé-Saint-Romain (Vienne), Philippe Horvath est codécouvreur du "ciseau moléculaire", une avancée scientifique mondiale.</i>	La Nouvelle République	P4
	03/09/2016	2 pages	<i>Philippe Horvath Châtelleraudais Nobelisable</i>	Centre Presse	P5
Articles scientifiques	2015	10 pages	<i>Perspective : The Heroes of CRISPR</i> par E. Lander	Cell	S1
	2007	4 pages	<i>CRISPR provides acquired resistance against viruses in prokaryotes</i> par Barrangou et al.	Science	S2

¹ Nous notons ici que le chercheur est en contact avec Dupont mais aucun des éléments discutés avec Dupont n'est repris ici pour des raisons de confidentialité.

Rapports	2020	14 pages	<i>Scientific Background on the Nobel Prize in Chemistry</i>	Comité Nobel	R1
	2018	33	<i>Landscape Analysis of CRISPR-Cas9</i>	Clarivate Analytics	R2
Brevets	2005	299 pages	<i>The present invention relates to the use of one or more cas genes for modulating resistance in a cell against a target nucleic acid or a transcription product thereof.</i>	Danisco	B1
	2006	49 pages	<i>Tagged microorganism and methods of tagging</i>	Danisco	B2

Tableau 1 - Données cas DuPontDanisco

2.3. CAS D'ETUDE : LA DECOUVERTE DE CRISPR-CAS9 COMME MECANISME DE DEFENSE IMMUNITAIRE DES BACTERIES

2.3.1. Dupont-Danisco entreprise leader de l'agroalimentaire

Danisco est une entreprise danoise leader dans la production d'additifs alimentaires. En 2004, Danisco acquiert Rhodia Food (branche additifs alimentaires de Rhône-Poulenc), y compris le site français de Dangé-St-Romain. En 2011, Danisco comptait 6 800 employés à travers le monde et est racheté par DuPont pour 6,3 milliards de dollars², et intégré dans la division Nutrition & Biosciences, créant ainsi Dupont-Danisco, qui sera réintitulé plus tard Dupont. Par souci de simplification, dans cet article, l'entreprise est appelée Dupont-Danisco de façon systématique.

En particulier, le cas d'étude porte sur les travaux menés dans la branche ferments lactiques. Cette branche produit des additifs composés de bactéries acides lactiques (par exemple *Streptococcus thermophilus*) qui, mélangées à du lait, permettent la fermentation et la production par exemple de fromage ou de yaourt dans l'industrie. C'est en travaillant sur *Streptococcus thermophilus* que l'équipe de R&D de Dupont-Danisco a pu faire la découverte fondamentale de CRISPR-Cas9 comme mécanisme adaptatif de défense immunitaire des bactéries. En particulier, les produits développés par l'entreprise ont pour double objectif (1) d'assurer la fermentation, malgré la présence de phages (ou virus) dus aux milieux non stériles dans le cadre desquels les clients de Dupont-Danisco opèrent les fermentations et (2) de garantir des propriétés en termes de texture et de goût spécifiques aux produits de la fermentation (yaourt grec, fromage onctueux, etc.). Pour faire face aux phages qui peuvent attaquer les composés proposés par l'entreprise, la technique du Bacteriophage Insensitive Mutant (BIM) consiste à exposer les bactéries acides lactiques aux phages en laboratoire, et de ne conserver que les bactéries survivantes, qui sont ensuite intégrées dans des nouveaux composés (V4). Par

² « DuPont s'offre Danisco pour 6,3 milliards de dollars », L'Express (ed., 10/01/2011)

exemple, l'un des composés phares de l'entreprise est le *YO-MIX PRIME*[®] qui doit procurer aux yaourts « *an ultimate mildness and premium texture* »³

2.3.2. De la découverte de CRISPR aux ciseaux à ADN

Pour comprendre l'importance de la découverte de Dupont-Danisco, il nous faut décrire ce qu'est CRISPR et revenir à ses origines.

Ishino en 1987⁴ et Mojica en 1993⁵ identifient pour la première fois que des bactéries possèdent des séquences d'ADN courtes et répétées identiques appelées des « *repeats* », entrecoupées de séquences d'ADN courtes et variées et appelées des « *spacers* » (Lander, 2015, p. 19 ; Nobel Committee, 2020). On parle alors de « locus CRISPR » (le terme n'apparaît en fait qu'en 2002). En particulier, le locus CRISPR (*Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats*) – c'est-à-dire une zone particulière de l'ADN des bactéries constituées notamment de séquences d'environ 30 bases A, C, T, G – est systématiquement adjacent à une protéine Cas qui semble jouer un rôle dans le métabolisme de l'ADN et de l'expression du génome⁶ : d'où le terme « CRISPR-Cas ». Ces avancées scientifiques restent relativement confidentielles jusqu'en 2005, en particulier parce que la fonction du locus CRISPR reste inconnue. En 2005, pour la première fois, plusieurs chercheurs d'équipes différentes émettent l'hypothèse que le locus CRISPR pourrait jouer un rôle dans le mécanisme immunitaire des bactéries, puisque les spacers semblent composés d'éléments génétiques transmissibles par des phages (fragments d'ADN et plasmides)⁷. À ce stade pourtant, il ne s'agit que d'une hypothèse.

La découverte de Dupont-Danisco est documentée dans l'article qu'ils publient dans *Science* en 2007 : Barrangou & al. (2007). Les auteurs font la démonstration que le locus CRISPR joue bel et bien un rôle clé dans le système immunitaire des bactéries. Dans cet article, l'équipe utilise la bactérie *Streptococcus thermophilus* (utilisée dans la production de ferment lactique) qu'ils infectent avec des phages violents. Ils analysent ensuite le locus CRISPR des

³ <https://www.dupontnutritionandbiosciences.com/products/yo-mix-prime-yogurt.html> consulté le 21/01/2022

⁴ Ishino, Y., et al., Nucleotide sequence of the *iap* gene, responsible for alkaline phosphatase isozyme conversion in *Escherichia coli*, and identification of the gene product. *J Bacteriol*, 1987. 169(12): p. 5429-33.

⁵ Mojica, F.J., G. Juez, and F. Rodriguez-Valera, Transcription at different salinities of *Haloferax mediterranei* sequences adjacent to partially modified PstI sites. *Mol Microbiol*, 1993. 9(3): p. 613-21.

⁶ Jansen, R., et al., Identification of genes that are associated with DNA repeats in prokaryotes. *Mol Microbiol*, 2002. 43(6): p. 1565-75.

⁷ Mojica, F.J., et al., Intervening sequences of regularly spaced prokaryotic repeats derive from foreign genetic elements. *J Mol Evol*, 2005. 60(2): p. 174-82. ; Pourcel, C., G. Salvignol, and G. Vergnaud, CRISPR elements in *Yersinia pestis* acquire new repeats by preferential uptake of bacteriophage DNA, and provide additional tools for evolutionary studies. *Microbiology (Reading)*, 2005. 151(Pt 3): p. 653-663. ; Bolotin, A., et al., Clustered regularly interspaced short palindrome repeats (CRISPRs) have spacers of extrachromosomal origin. *Microbiology (Reading)*, 2005. 151(Pt 8): p. 2551-2561.

bactéries qui ont survécu à l'infection par ce phage. Ils démontrent alors que la bactérie résistante a acquis de nouvelles séquences de *spacers*, qui sont similaires aux séquences ADN des phages inoculés. Les auteurs démontrent également que la suppression des *spacers* ou l'inactivation des gènes Cas conduit à une perte de résistance. Concrètement, cela signifie que le locus CRISPR associé aux gènes Cas constitue un *système immunitaire adaptatif* dépendant des séquences de *spacers*, correspondant à de l'ADN de bactériophages (Nobel Committee, 2020). Pour simplifier, on peut considérer que les bactéries se « vaccinent » en intégrant comme *spacers* des séquences d'ADN des phages qui les attaquent : les bactéries gardent en « mémoire » les phages qui les ont attaqués par le passé, afin de réagir contre ces derniers⁸.

2.3.3. Retombées industrielles de la découverte pour Dupont Danisco

En parallèle des travaux scientifiques sur CRISPR, les équipes de Dupont-Danisco ont proposé plusieurs inventions en lien avec CRISPR.

La gamme des produits proposés par DuPont-Danisco est composée d'associations de bactéries acides lactiques à destination de professionnels de l'industrie agroalimentaire. Ces associations de bactéries acides lactiques doivent être les plus résistantes possibles aux attaques de phages. La fermentation s'opère en effet dans des espaces non stériles : des virus peuvent attaquer les bactéries acides lactiques et empêcher ainsi la fermentation de se produire, ce qui résulte en une perte nette pour le client qui est conduit à jeter sa cuve entière de matière première, qui ne pourra plus fermenter. DuPont-Danisco est la première entreprise au monde à avoir déposé un brevet d'invention avec la mention de « CRISPR ». Ce brevet est d'ailleurs déposé 2 ans avant la publication scientifique : en 2005. L'objectif du brevet est décrit comme suit : “*There is described herein the use of CRISPR loci or a component thereof for modulating the resistance of a cell against a target nucleic acid or a transcription product thereof.* » (p. 3). Il s'agit donc de capitaliser sur les gènes Cas du mécanisme CRISPR pour moduler la résistance immunitaire de bactérie : une propriété qui semble intéressante pour lutter contre les phages, et donc optimiser le processus de production de Dupont-Danisco appelée Crisparization.

Soulignons que d'autres produits ou procédés industriels découleront de ces travaux : le marquage génétique naturel qui consiste à effectuer plusieurs opérations de BIM successives de façon contrôlée, ce qui va conduire la souche à avoir une sorte de « code barre » lié à l'ordre dans laquelle elle a été exposée aux phages.

⁸ Barrangou, R., et al., CRISPR provides acquired resistance against viruses in prokaryotes. Science, 2007. 315(5819): p. 1709-12.

3. RESULTATS

3.1. UNE EQUIPE DE R&D QUI MAINTIENT UN DOUBLE ROLE DE DECOUVERTE ET D'INVENTION TOUT AU LONG DU PROCESSUS DE CONCEPTION

Nous rendons compte du cas à partir de la théorie C-K, dans la **Figure 1** ci-dessous.

3.1.1. Une logique duale affirmée dès le démarrage du projet

Nous pouvons modéliser, en nous appuyant sur la théorie du C-K, le contenu des espaces des concepts et des connaissances du concepteur industriel et du concepteur scientifique, au démarrage du projet de recherche qui conduira à la découverte majeure et les inventions industrielles associées. Cette modélisation permet de démontrer au démarrage du projet, une logique duale entre les espaces de concepts et de connaissances scientifiques et industrielles.

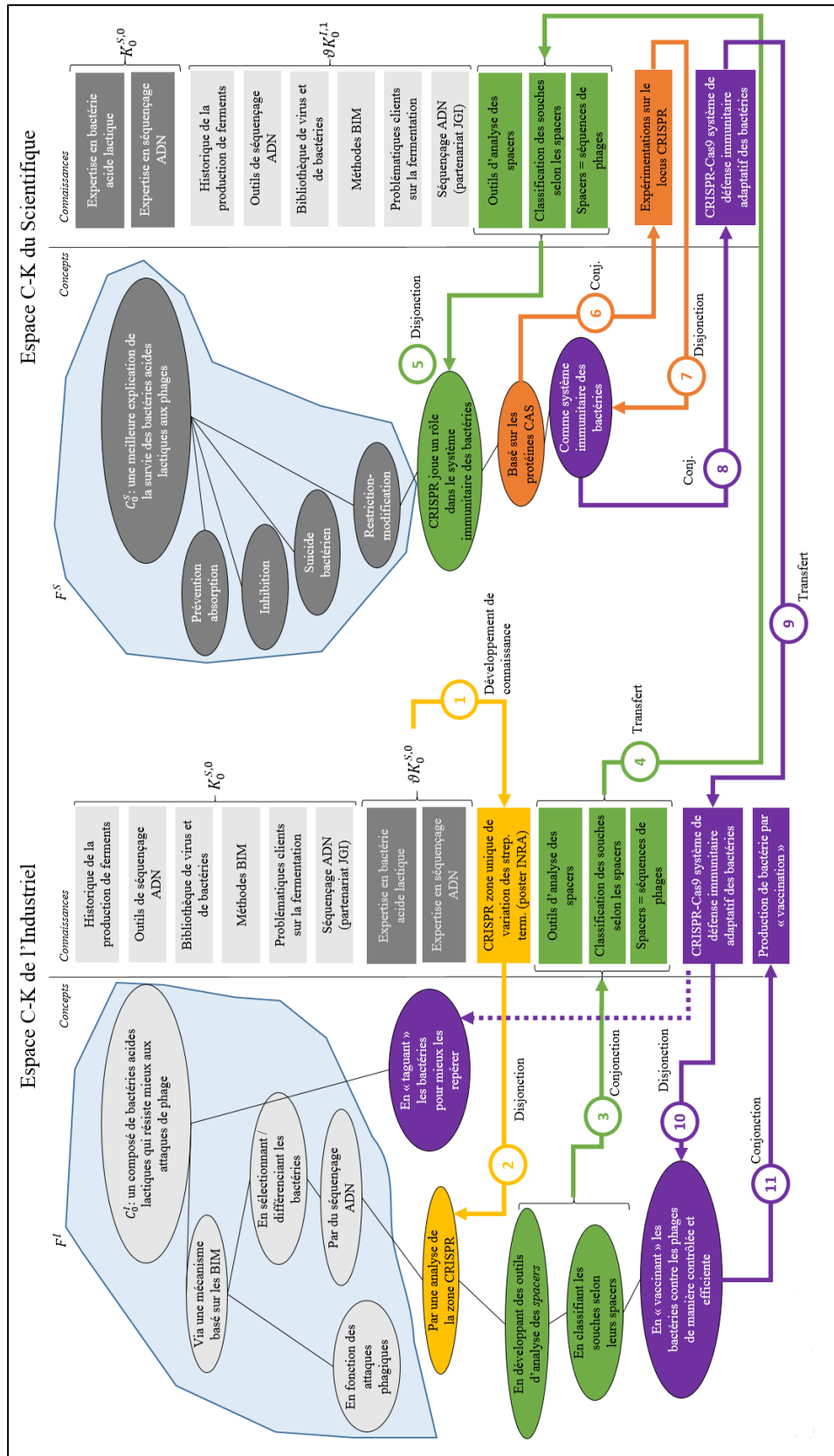
Premièrement, l'espace des connaissances du concepteur industriel est composé de l'ensemble des connaissances acquises par l'entreprise sur les moyens de production, les difficultés rencontrées par les clients, les techniques de production. En particulier, la conception industrielle chez Dupont-Danisco s'appuie sur la maîtrise de la technique du *Bacteriophage Insensitive Mutant* (BIM). Ainsi, l'équipe de R&D dispose de connaissances sur l'historique du développement de bactéries (ensemble des bactéries utilisées par le passé dans les composés) et d'attaques phagiques. Une bibliothèque de phages et de bactéries avec 2,500 échantillons différents et classifiés par les équipes a été constituée (V1). L'extrait ci-après illustre ce point :

« So this strain, the GCC7710 is one of our blockbuster, I would say. It's a strain that you have probably all eaten in yogurt. It's very common, it's a fast acidifying texturing strain, that we isolated in Dangé st Romain in 1985 and it took us four years to get to the market. [...] Very quickly after this strain was put on the market. [...] In 1990 we isolated the first phage active on this strain. This phage was named 858. » (P. Horvath, V1)

Deuxièmement, l'espace des concepts du concepteur industriel décrit l'objectif de conception et les voies d'explorations. En particulier, la question de départ du concepteur industriel porte sur la proposition d'un composé de bactéries acides lactiques qui résiste *mieux* aux attaques de phages. Un enjeu industriel essentiel pour DuPont-Danisco, car cela constitue leur véritable avantage compétitif sur le marché :

« I can tell you that it's the major cause of failures in food fermentations. So on our side, the selection of bacteria that are resistant to those phages is very important. It's, I would say, a constant activity like with the flu, we also need to get the shot each year to be vaccinated. » (P. Horvath, V1)

Figure 1. Espace C-K et étapes de conception



De la même façon, il est possible de modéliser l'espace C-K du concepteur scientifique au démarrage du projet.

Premièrement, l'espace des connaissances est composé de l'ensemble des connaissances théoriques acquises par l'équipe sur les bactéries acides lactiques, sur l'utilisation de moyens de séquençages ADN, les partenariats académiques. Par exemple, l'équipe de R&D dispose d'expertises scientifiques associées à leurs ressources humaines : R. Barrangou est spécialisé en biologie moléculaire (V3), P. Horvath a obtenu son doctorat en s'intéressant au processus de fermentation d'une autre bactérie lactique dans l'agro-alimentaire, chez un industriel de la choucroute (S1, V1). L'équipe dispose également de connaissances sur l'état de l'art de la compréhension des différents moyens (théoriques) de lutte d'une bactérie face à une attaque phagique (pré-CRISPR) :

« Naturellement, les bactéries sont dotées de divers niveaux de protection, divers mécanismes de protection vis-à-vis de cette prédation phagique. On peut les classer en quatre catégories. Une première, empêche le virus de reconnaître sa cible c'est ce qu'on appelle l'inhibition, la protection vis-à-vis de l'adsorption. [...] Si cette étape a lieu, il y a un deuxième niveau de protection qui consiste à inhiber l'injection du matériel génétique du phage. [...] » (P. Horvath, V4)

Deuxièmement, l'espace des concepts est quant à lui composé de nouvelles théories scientifiques potentielles. La question de départ pourrait être ainsi reformulée : une meilleure explication de la survie des bactéries acides lactiques aux phages. La poursuite de cet objectif scientifique constitue un élément clé pour l'équipe de R&D :

« De ce fait, DuPont, consacre des moyens importants en R&D pour étudier la robustesse des bactéries que constituent ces ferments. Et notamment, pour l'étude de la robustesse vis-à-vis des attaques par ces virus. » (P. Horvath, V2)

3.1.2. Une stratégie d'exploration duale maintenue tout au long du projet

Nos résultats indiquent que c'est la poursuite d'une stratégie d'exploration duale de la part des deux concepteurs qui permet de favoriser la découverte et l'invention. Tout au long du projet, les acteurs vont maintenir cette dualité entre une approche conceptrice de l'invention d'une part, et de la découverte scientifique d'autre part. Pour comprendre ces mécanismes, nous envisageons les interactions entre les concepteurs dans la perspective C-K. Nous discutons les stratégies de « matching – building » (Gillier et al., 2010), c'est-à-dire la capacité des concepteurs à identifier des intersections entre leurs connaissances et concepts, ou au contraire à chercher à construire ces intersections, dans la perspective du cas Dupont-Danisco.

Ainsi, sur la base de la situation initiale, on constate qu'il n'y a pas d'intersections évidentes entre les C-K des deux concepteurs. Premièrement, au sujet des connaissances, le concepteur scientifique ne dispose pas d'une solution évidente, « sur étagère », qui permettrait

de répondre aux enjeux de conception du concepteur industriel. Deuxièmement, au sujet des concepts, on remarque qu'il y a une volonté de préservation de l'indépendance des espaces de conception : il n'y a pas de concepts communs aux deux concepteurs qui soient identifiables au fur et à mesure de l'avancée du projet. Certes, les deux concepteurs ont des intérêts communs, mais ne cherchent pas à développer un concept partagé. L'extrait suivant démontre bien cette délimitation forte entre ces deux activités, où il est précisé que DuPont-Danisco cherche à expliquer le phénomène scientifiquement, en espérant pouvoir en dégager des applications futures potentielles :

« The other thing that is interesting is that if you think right now of where we were at the time, we were trying, in a for-profit company selling starter culture for the dairy industry to address a very simple problem: how do bacteria withstand phage attacks when you turn milk into yogurt, or milk into cheese » (R. Barrangou, V3)

On retrouve cette dualité tout au long du processus, bien qu'il y ait des échanges constants de connaissances entre les deux concepteurs. Par exemple, au démarrage du projet, le concepteur industriel cherche à différencier par séquençage ADN les différentes souches de bactéries acides lactiques. À cette époque, le séquençage ADN reste une tâche complexe et l'équipe doit accéder à de nouvelles connaissances pour pouvoir le réaliser. En particulier, en septembre 2002, P. Horvath est présent à la principale conférence scientifique sur les bactéries acides lactiques aux Pays-Bas (7th symposium on Lactic Acid Bacteria, 1-5 sept – source V1). Il assiste à une présentation de chercheurs de l'INRA qui ont développé un test PCR du locus CRISPR (appelée à l'époque SPIDR) sur *Streptococcus thermophilus*. Or, en multipliant le test PCR sur plusieurs souches de cette même bactérie, ils observent **que seul le locus CRISPR varie dans les différents séquençages**, ce qui intéresse particulièrement l'équipe de recherche de Danisco. En effet, si le locus CRISPR est le seul élément du génome d'une bactérie acide lactique qui varie entre les différentes souches, alors il faut probablement exploiter cet élément pour différencier les souches (étape N°1) :

« So I took those pictures [of the INRA poster] in 2002 and used this information in order to develop also some tools. But the issue was that the genome sequenced by INRA was not publicly available at that time. And this is also why, we get into genome sequencing. » (P. Horvath, V1)

On observe ici une première disjonction dans le C-K du concepteur industriel (étape N°2) : pour différencier et sélectionner les souches de bactéries par du séquençage ADN, un concept pourrait être d'observer le locus CRISPR. Pour faire un focus sur ce locus, l'équipe développe un test PCR (étape N°3) qui permet de « zoomer » uniquement sur cette zone, à partir du séquençage global fourni par un partenaire externe :

« So based on this available genome we designed a PCR primer and we started to genotype strains from our collection, the Danisco collection at that time. We had several

hundreds, if not thousands of strains to analyze. And by doing this sequencing we obtained an outstanding dataset. » (P. Horvath, V3).

Comme nous l'avons indiqué précédemment, le locus CRISPR est composé de « repeats » (ie. les suites de bases identiques) et de « spacers » (ie. suites de bases entre les repeats et différentes). Pour différencier les souches, l'équipe développe donc un outil Excel afin de supprimer les repeats et visualiser uniquement les spacers (étape N°3) :

“So the first one is obviously the genotyping that we can do while amplifying and sequencing CRISPR regions. We had the pleasure to develop some excel based tools that helped us a lot to do this analysis. And this typing was successfully applied to a large number of species. Not only food bacteria but also bacteria of medical importance such as e.coli, salmonella and lot of others.” (P. Horvath, V3)

Or, rappelons ici que l'objectif du concepteur industriel est bien de concevoir des combinaisons de bactéries acides lactiques plus résistantes aux phages. Or, cette étape était rendue difficile, car l'industriel fonctionnait en quelque sorte à l'aveugle puisqu'il n'était pas possible de différencier les différentes souches de bactéries acides lactiques. Dès lors, l'équipe de R&D décide de classer les souches en fonction de leurs spacers, puis les groupe en fonction de leur résistance connue aux différents phages sur la base des connaissances historiques des différentes phases de BIM. Cette connaissance va être appropriée par le concepteur scientifique (étape N°4), puis réinterprétée pour proposer une nouvelle théorie de la résistance des bactéries (étape N°5).

3.2. ECHANGES & ENRICHISSEMENT DE CONNAISSANCES INDEPENDANTES

3.2.1. Détection d'anomalie scientifique dans le contexte industriel

Un mécanisme important identifié dans notre cas d'étude et qui favorise la découverte – invention est **l'apport de connaissances industrielles indépendantes, auxquelles le scientifique aurait eu difficilement accès en dehors** de ces interactions avec le concepteur industriel, **réinterprétées en tant qu'anomalie par le concepteur scientifique.**

En effet, en se basant sur les efforts du concepteur industriel pour classer les différentes souches de bactéries acides lactiques en fonction de leur résistance au phage, le concepteur scientifique est capable de réinterpréter ladite connaissance, qui apparaît ici comme une anomalie, pour proposer un nouveau concept théorique. En termes de C-K, on observe une disjonction qui permet de proposer que le locus CRISPR a un lien avec la résistance au phage des bactéries, comme l'indique R. Barrangou :

This is when the group [...] has the “EUREKA” moment. It is when they make the realization that those genotyping groups, those various groups of strains are resistant or sensitive to different group of bacteriophages. And that is when we had the opportunity to realize that there are maybe a link, hypothetically, there may be a link between CRISPR

genotype on one hand and the phage sensitivity genotype on the other hand. This is where our story switches here to try to look at if there is a link or not. (R. Barrangou, V3)

Or, il faut souligner ici que cette connaissance est véritablement indépendante du point de vue de l'espace des connaissances du concepteur scientifique : en effet, elle n'était pas déductible à partir des connaissances préexistantes. En particulier, la recherche traditionnelle sur l'ADN s'intéresse davantage à la bactérie *e.coli* qui dispose de propriétés permettant de la manipuler facilement. Malheureusement, cette bactérie ne dispose que d'un seul locus CRISPR, alors que la bactérie acide lactique en dispose de quatre : ce qui facilite l'observation de divergences face aux attaques phagiques comme l'indique P. Horvath :

"[For one reviewer] it was impossible that we could find that in sep. thermophilus and that it was not discovered before that in e.coli, for example. [...] I hope that I have convinced you that strep. thermophilus was actually, a good bacteria to work with. It's a very interesting species, it's full grade, you can eat it, it divides very quickly, it has a small genome, no plasmid, etc. It's very interesting and it's one of the rare species to contain up to four systems. (P. Horvath, V1)

De plus, il faut souligner que probablement peu d'OPR auraient un intérêt à recenser et classer de façon aussi méthodique les bactéries acides lactiques et les phages susceptibles de les attaquer : ce qui est au cœur de la nouvelle observation.

Ainsi, à partir de cette disjonction, le concepteur scientifique mène une exploration qui permettrait de comprendre d'un point de vue théorique à quoi correspondent les *spacers*. Or, comme ils ont accès à la base de données des séquences ADN des virus identifiés, ils sont en mesure d'observer que les *spacers* constituent des séquences ADN de phages (ou plasmides) :

"And we had this beautiful visually, intriguing and mysterious array of repeats, back to back to back to back 32 times in his chromosome and it looked interesting. But we didn't have any clue as to what it did, and what the functionalities may be. [...] But by random chance, we saw homology to viral sequences. And we saw them repeatedly over and over and over and over again." (R. Barrangou, V6)

Ainsi, on observe ici une partition expansive en dehors de la zone de fixation du scientifique : le locus CRISPR serait un système immunitaire adaptatif où les *spacers* seraient des fragments d'ADN ou de plasmides de phages. On a bien ici un mécanisme de **génération de nouvelles théories scientifiques à partir de la réinterprétation d'une connaissance industrielle comme une anomalie scientifique**.

3.2.2. Preuve scientifique et enrichissement des connaissances industrielles

Le cas nous permet de démontrer le rôle d'un autre mécanisme qui favorise la découverte – invention. En effet, la simple génération de nouvelles théories à partir de la réinterprétation d'une connaissance industrielle comme anomalie scientifique ne suffit pas. Il est nécessaire

d'apporter la démonstration scientifique de la théorie afin d'alimenter les connaissances industrielles. Comme l'indique R. Barrangou :

“Now, it suggests, it doesn't prove anything. That there may be a correlation between the crisper content and the ability of the strain to be resistant to the virus. And that prompted us to do a series of three experiments to try to investigate whether there is or not, a link between CRISPR and cell resistance.” (R. Barrangou, V6).

Plus précisément, pour tenter de comprendre le fonctionnement du locus CRISPR (étape N°6), le concepteur scientifique va mener une série d'expérimentations. L'équipe scientifique utilise alors le modèle de *Streptococcus thermophilus* DGCC7710 qui a été mis en production en 1989 (source V1, V4). En avril 1990, la souche avait fait l'objet d'une attaque phagique virulente par un virus appelé 858 que l'équipe scientifique séquence en 2006. Un BIM avait alors été créé DGCC7778, lui-même attaqué par un autre phage en 1999, nommé 2972 et séquencé par l'équipe scientifique en 2004 (source V1, V4). En possédant les séquences ADN du virus, l'équipe scientifique comprend que les *spacers* du locus CRISPR correspondent à l'ADN du virus :

« Et la chance que nous avons à l'époque lorsqu'on a réalisé ce fait était que nous disposions également du génome du virus, donc la séquence ADN du virus dans laquelle on a pu constater que les spacers S1 et S2 dérivait directement de l'ADN du virus. » (P. Horvath, V4)

Afin de réaliser ces expérimentations, l'équipe fait également appel à des ressources externes, à leurs partenaires de l'Université de Laval au Québec :

« So based on this observations about DGCC7710, we decided to reproduce those experiments so that we called our friends and collaborator Sylvain Moinneau at University Laval in Quebec in order to help us on this topic and to do experiments independently from what we already did » (P. Horvath, V4)

Ces expérimentations conduisent à démontrer que les bactéries ont un système immunitaire adaptatif basé sur le locus CRISPR et où les protéines Cas jouent un rôle clé. Ces éléments vont conduire à la rédaction du papier scientifique qui sera publié dans *Science* (S2).

Mais pour avoir véritablement une logique double impact découverte - invention, il est nécessaire que ce phénomène engendre des retombées pour le concepteur industriel : il y a à nouveau échange de connaissances (étape N°9). Les connaissances scientifiques acquises permettent d'enrichir les connaissances de l'industriel. En effet, cette connaissance supplémentaire suggère qu'il est possible de piloter plus efficacement les BIM en menant cette opération uniquement face à des phages pour lesquels l'industriel sait par avance que l'immunité n'est pas acquise (étape N°10).

Il y a donc un enrichissement des connaissances de l'industriel : c'est bien une connaissance initiale (i.e., le locus CRISPR permet de différencier les bactéries), qui lui revient enrichi de nouvelles propriétés (i.e., les bactéries se différencient par une variabilité de leurs

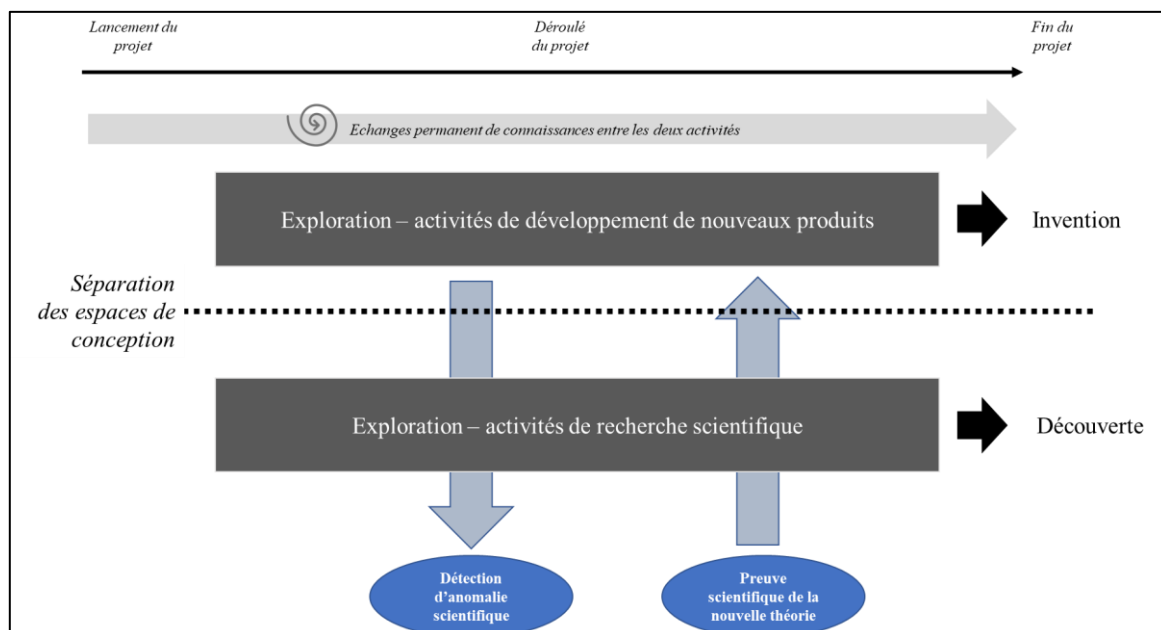
résistances au phage, liée au locus CRISPR). Soulignons d'ailleurs que sans la connaissance scientifique supplémentaire l'étape 10 qui permet à l'industriel de proposer un nouveau concept en rupture n'est pas envisageable. Il ne serait donc pas possible d'optimiser le processus de BIM, c'est ce qui sera proposé dans le brevet de 2005 (étape N°11) : la « CRISPérisation », donc basée sur un système totalement naturel :

« C'est un processus que l'on a qualifié de « CRISPérisation » et qu'on peut rapprocher d'une vaccination. Nous vaccinons nos bactéries contre les virus, et ça ne fait pas intervenir d'ingénierie génétique. [...] Nous partons d'une souche qui est sensible à un phage, nous ajoutons le phage, nous obtenons des BIM, des variants résistants. Et au lieu de prendre n'importe lequel, nous regardons au niveau de leur ADN, parmi la population survivante, lesquelles ont intégré de nouveaux spacers dans un ou plusieurs loci CRISPR. Et cette acquisition de nouveaux spacers, au sein même de CRISPR, est corrélée au gain de résistance vis-à-vis du phage qui a été utilisé dans le challenge. Et à condition que l'on dispose toujours d'autres virus qui sont toujours actifs, virulents, contre le variant, nous pouvons faire des itérations. » (P. Horvath, V2)

Cette innovation constitue une invention déposée en mai 2006 par l'équipe (B2). D'autres applications ont été ensuite déterminées par DuPont-Danisco (R2), ainsi que de nombreuses autres découvertes scientifiques subséquentes sur CRISPR-cas9 et son fonctionnement, en particulier via des collaborations académiques après la publication de l'article de 2007 (P3, P4, P5, R1) : c'est un véritable cycle de découverte – invention simultanée qui se structure.

Les résultats de cette section sont synthétisés dans la Figure 2.

Figure 2. Synthèse des résultats



4. DISCUSSION, CONTRIBUTIONS ET LIMITES

En nous appuyant sur la littérature, nous avons conceptualisé la recherche industrielle comme un milieu dans lequel il existe des interactions privilégiées entre des activités de recherche scientifique et des activités de développement de nouveaux produits (Le Masson, Weil et Hatchuel, 2014 ; Narayanamurti et Odumosu, 2016 ; Pisano, 2010). Nous avons cherché à décrire les conditions et mécanismes d'interactions entre ces deux activités qui permettent de stimuler l'invention et la découverte scientifique, au cours d'un même projet de recherche industrielle (Goldstein et Narayanamurti, 2018). Cette recherche s'inscrit ainsi dans le cadre des appels récents pour de nouvelles approches et une meilleure compréhension des dynamiques de la recherche industrielle (Arora, Belenzon et Pataconi, 2018 ; Hartmann et Henkel, 2020 ; Zahra, Kaul et Bolívar-Ramos, 2018).

Pour répondre à cette question de recherche, nous avons adopté une approche novatrice : utiliser la théorie C-K (Hatchuel et Weil, 2003, 2009) afin de modéliser dans un cadre unifié les interactions entre les activités de recherche scientifique et les activités de développement de produits. Ce cadre permet une approche fondée sur les raisonnements cognitifs des acteurs, et permet d'envisager différents mécanismes et conditions qui favorisent la découverte – invention simultanée dans la recherche industrielle. Pour cela, nous avons choisi d'étudier finement un cas d'étude méconnu et contemporain où la découverte – invention simultanée est avérée. Il s'agit de la découverte de CRISPR-Cas9 comme mécanisme de défense immunitaire des bactéries et ses applications industrielles chez Dupont-Danisco.

Premièrement, le cas permet de montrer que **la séparation des explorations entre les activités de recherche scientifique et les activités de développement de produits est une condition essentielle de la découverte – invention simultanée**. C'est à la fois un prérequis au démarrage du projet, avec la volonté de mener une exploration scientifique rigoureuse, mais qui vise le développement de produits nouveaux. Mais c'est également une caractéristique que les deux concepteurs maintiennent tout au long du processus. En effet, il n'y a pas par exemple de logique de transfert de connaissances scientifiques préétablies pour résoudre des problèmes locaux associés au développement de produits. En d'autres termes, il y a un véritable effort de préservation des espaces de conception de chacun des acteurs, bien qu'il y ait un permanent transfert des connaissances.

Deuxièmement, nous avons pu mettre en lumière deux mécanismes qui favorisent la découverte – invention simultanée. Le premier mécanisme est **la réinterprétation d'une connaissance issue des activités de développement de produits comme une anomalie**

scientifique, permettant au concepteur scientifique d'envisager une nouvelle théorie. Dans notre cas, les efforts de classifications des bactéries acides lactiques en fonction de leur résistance aux phages et de la composition ADN de leurs locus CRISPR a permis à l'équipe scientifique de proposer une théorie nouvelle du fonctionnement du système immunitaire des bactéries (« *EUREKA moment* »). Le second mécanisme nécessaire pour la logique de découverte – invention simultanée est **la mise à disposition pour les activités de développement de produits de la preuve scientifique associée à l'anomalie**. Ici, les efforts de démonstration de l'équipe scientifique pour prouver leur théorie et qui a abouti à l'article dans *Science* ont permis au concepteur de nouveaux produits d'envisager de nouvelles méthodes de production (Crisprization notamment). Ces deux mécanismes s'appuient sur une logique **d'enrichissement par circularité** puisque c'est une connaissance industrielle, indépendante de l'espace des connaissances du concepteur scientifique, à laquelle sont ajoutées des propriétés puis remise à disposition du concepteur industriel.

Bien sûr, notre approche est soumise à certaines limites. Premièrement, nous avons proposé une séparation artificielle, en s'appuyant sur la modélisation en C-K, des activités menées dans le cadre de la R&D industrielle. Ce cadre d'analyse s'appuie uniquement sur les mécanismes cognitifs entre les acteurs à l'œuvre afin d'en tirer des conséquences managériales. Or, d'autres approches, davantage basées sur les flux de financements entre ces deux activités, ou la lecture des brevets et publications scientifiques respectives des équipes, etc. pourraient être utilisées pour capter d'autres types de mécanismes. Deuxièmement, nos résultats sont tirés d'un cas d'étude particulièrement en rupture avec les construits de la littérature et unique, il serait nécessaire de compléter nos analyses par des études dans d'autres industries, à l'international et notamment par des études quantitatives pour tester la pertinence de ce phénomène à grande échelle. Une réinterrogation des cas d'études finement documentés (Bell Laboratories, XEROX Parc, etc.) à l'aune de nos résultats pourrait s'avérer d'intérêt. Troisièmement, le cas d'étude s'appuie pour des questions de difficulté d'accès au terrain et de confidentialité, principalement sur des données d'archives. Il serait d'intérêt de compléter la documentation du cas par des entretiens semi-directifs auprès des participants pour faire émerger potentiellement des mécanismes d'interactions additionnels.

Ainsi, cette recherche visait à mieux comprendre la dynamique de découverte – invention au sein de la R&D industrielle. Continuer à creuser cette perspective semble d'intérêt pour répondre aux Grands Challenges et compte tenu de la part non négligeable de l'industrie

dans la recherche fondamentale. Ces réflexions pourraient être étendues au OPR qui mènent des activités de recherche au plus proches de l'industrie.

5. REFERENCES

- Aghion P., Dewatripont M., Stein J.C. (2008). « Academic freedom, private-sector focus, and the process of innovation », *RAND Journal of Economics*, 39, n° 3, p. 617-635.
- Agogué M., Kazakçi A. (2014). « 10 Years of C-K Theory: A Survey on the Academic and Industrial Impacts of a Design Theory », dans *An Anthology of Theories and Models of Design*, Springer, London, p. 219-235.
- Arora A., Belençon S., Pataconi A. (2018). « The decline of science in corporate R&D », *Strategic Management Journal*, 39, n° 1, p. 3-32.
- Arts S., Fleming L. (2018). « Paradise of Novelty—Or Loss of Human Capital? Exploring New Fields and Inventive Output », *Organization Science*, 29, n° 6, p. 1074-1092.
- Bush V. (1945). *Science, the endless frontier; a report to the President on a program for postwar scientific research*, NSF Archive.
- Chesbrough H. (2003). *Open Innovation, The New imperative for Creating and Profiting from Technology*, Harvard Business Review Press.
- Cohen W.M., Nelson R.R., Walsh J.P. (2002). « Links and Impacts: The Influence of Public Research on Industrial R and D », *Management Science*, 48, n° 1, p. 1-23.
- Cooper R., Edgett S., Kleinschmidt E. (2001). « Portfolio management for new product development: Results of an industry practices study », *R&D Management*, 31, n° 4, p. 361-380.
- Cooper R., Kleinschmidt E. (1995). « Benchmarking the Firm's Critical Success Factors in New Product Development », *Journal of Product Innovation Management*, 12, p. 374-391.
- Eisenhardt K.M. (1989). « Building Theories from Case Study Research Published by : Academy of Management Stable », *The Academy of Management Review*, 14, n° 4, p. 532-550.
- Etzkowitz H., Leydesdorff L. (2000). « The dynamics of innovation: From National Systems and "mode 2" to a Triple Helix of university-industry-government relations », *Research Policy*, 29, n° 2, p. 109-123.
- Evans J. (2010). « Industry Induces Academic Science to Know Less about More », *The American Journal of Sociology*, 116, n° 2, p. 389-452.
- Ganco M. (2013). « Cutting the Gordian Knot: The effect of knowledge complexity on employee mobility and entrepreneurship », *Strategic Management Journal*, 34, p. 666-686.
- Gertner J. (2012). *The idea factory: Bell Labs and the great age of American innovation*.
- Gibbert M., Ruigrok W. (2010). « The "What" and "How" of Case Study Rigor: Three Strategies Based on Published Work », *Organizational Research Methods*, 13, n° 4, p. 710-737.
- Gibbons M., Limoges C., Nowotny H., Schwartzman S., Scott P. (1994). *The New Production of Knowledge*, SAGE Publications Ltd.
- Gillier T., Piat G., Roussel B., Truchot P. (2010). « Managing innovation fields in a cross-industry exploratory partnership with C-K design theory », *Journal of Product Innovation Management*, 27, n° 6, p. 883-896.
- Godin B. (2006). « The Linear model of innovation, the historical construction of an analytical framework », *Science, Technology & Human Values*, 31, n° 6, p. 639-667.
- Goffin K., Åhlström P., Bianchi M., Richtner A. (2019). « Perspective: State-of-the-Art: The Quality of Case Study Research in Innovation Management », *Journal of Product Innovation Management*, 36, n° 5, p. 586-615.
- Goldstein A.P., Narayanamurti V. (2018). « Simultaneous pursuit of discovery and invention in the US Department of Energy », *Research Policy*, 47, n° 8, p. 1505-1512.
- Gulbrandsen M., Smeby J.C. (2005). « Industry funding and university professors' research performance », *Research Policy*, 34, n° 6, p. 932-950.
- Hartmann P., Henkel J. (2020). « The Rise of Corporate Science in AI: Data as a Strategic Resource », *Academy of Management Discoveries*, 6, n° 3, p. 359-381.
- Hatchuel A., Reich Y., Masson P. Le, Weil B., Kazakçi A.O. (2013). « Beyond Models and Decisions : Situating Design Through Generative Functions », *ICED13: 19th International Conference on Engineering Design*, n° August, p. 1-10.
- Hatchuel A., Weil B. (2003). « A new approach of innovative design: an introduction to C-K theory », *International Conference on Engineering Design ICED 03*, p. 1-15.
- Hatchuel A., Weil B. (2009). « CK Design Theory: An Advanced Formulation », *Research in Engineering Design*, 19, n° 4, p. 181-192.
- Hippel E. von (1986). « Lead Users: a Source of Novel Product Concepts. », *Management Science*, 32, n° 7, p. 791-805.
- Klasing Chen M., Akinin P., Lagadec L.-R., Laousse D., Masson P. Le, Weil B. (2017). « Designing the missing link between science and industry: Organizing partnership based on dual generativity », *21st International Conference on Engineering Design, ICED 2017*, 4, n° DS87-4, p. 307-316.

- Kokshagina O., Masson P. Le, Weil B., Felk Y. (2014). « Innovative field exploration and associated patent portfolio design models », *Research in Interactive Design*, 4, p. 402-408.
- Kuhn T.S. (1962). *The Structure of Scientific Revolutions*, University of Chicago Press.
- Lander E.S. (2015). « Perspective The Heroes of CRISPR », *Cell*, 164, n° 1-2, p. 18-28.
- Lee Y.S. (2000). « The sustainability of university-industry research collaboration: An empirical assessment », *Journal of Technology Transfer*, 25, n° 2, p. 111-133.
- Lenfle S., Petitgirard L. (2020). « L'invention du transistor aux Bell Labs ou la création d'une expertise sur un domaine inconnu », *Entreprises & Histoire*, 98, n° 1, p. 94-119.
- Mansfield E. (1991). « Academic Research and Industrial Innovation », *Research Policy*, 20, n° 1, p. 1-12.
- Mansfield E. (1995). « Academic Research Underlying Industrial Innovations : Sources , Characteristics , and Financing », *The review of economics and statistics*, 77, n° 1, p. 55-65.
- Markham S.K., Lee H. (2013). « Product development and management association's 2012 comparative performance assessment study », *Journal of Product Innovation Management*, 30, n° 3, p. 408-429.
- Masson P. Le (2001). *De la R&D à la R.I.D.: Modélisation des fonctions de conception et nouvelles organisations de la R&D*, Thèse de doctorat, Ecole des Mines de Paris, 1664 p.
- Masson P. Le (2020). « Quels modèles pour une recherche à double impact ? », dans ARCHAMBAULT V., POPIOLEK N. (dirs.), *Histoires de Science et Entreprise N°4*, Presse des, p. 47-80.
- Masson P. Le, Weil B., Hatchuel A. (2014). *Theorie, méthodes et organisations de la conception*, Presse des Mines.
- Masson P. Le, Weil B., Hatchuel A. (2017). *Design Theory: Methods and Organization for Innovation*, Springer.
- Narayanamurti V., Odumosu T., Vinsel L. (2013). « RIP : The Basic / Applied Research Dichotomy », *Issues in Science & Technology*, 29, n° 2, p. 31-36.
- Narayanamurti V., Odumosu T. (2016). *Cycles of Invention and Discovery: Rethinking the Endless Frontier*.
- Nelson R.R. (1959). « The Simple Economics of Basic Scientific Research », *Journal of Political Economy*, 67, n° 3, p. 297-306.
- Pahl G., Beitz W. (2013). *Engineering design: a systematic approach*, WALLACE K. (dir.), Springer.
- Penders B., Verbakel J.M.A., Nelis A. (2009). « The Social Study of Corporate Science: A Research Manifesto », *Bulletin of Science, Technology & Society*, 29, n° 6, p. 439-446.
- Pisano G.P. (2010). « The Evolution of Science- Based Business : Innovating How We Innovate », *Industrial and Corporate Change*, 19, n° 2, p. 465-482.
- Plantec Q., Sternberger C., Masson P. Le, Weil B. (2021). « Crises sanitaires et contributions industrielles à la recherche scientifique », *Revue Française de Gestion*, 47, n° 299, p. 11-29.
- Popper K. (1959). *The logic of Scientific Discovery*, Hutchinson, London.
- Rothwell R., Zegdev W. (1985). *Reindustrialization and Technology*, Routledge.
- Shepard H.A. (1956). « Nine Dilemmas in Industrial Research », *Administrative Science Quarterly*, 1, n° 3, p. 295-309.
- Sieg J.H., Wallin M.W., Krogh G. Von (2019). « Managerial challenges in open innovation: a study of innovation intermediation in the chemical industry », *R and D Management*, p. no.
- Siegel D.S., Waldman D., Link A.N. (2003). « Assessing the impact of organizational practices on the productivity of university technology transfer offices: an exploratory study », *Research Policy*, 32, n° 1, p. 27-48.
- Simon H., Newell A. (1958). « Heuristic problem solving: the next advance in operations research », *Operation Research*, 6, n° 1, p. 1-10.
- Sincholle V. (2009). *De la gestion des brevets d'inventions au pilotage de l'innovation: le cas d'un centre de recherche de haute technologie*, Thèse de doctorat, Ecole Polytechnique, 266 p.
- Stokes D. (1997). *Pasteur's Quadrant. Basic science and technological innovation*, Brookings Institution.
- Veugelers R., Wang J. (2019). « Scientific novelty and technological impact », *Research Policy*, 48, n° 6, p. 1362-1372.
- Wit-de Vries E. de, Dolfsma W.A., Windt H.J. van der, Gerkema M.P. (2018). « Knowledge transfer in university-industry research partnerships: a review », *Journal of Technology Transfer*, p. 1-20.
- Yin R.K. (2003). *Case study research: design and methods (3rd edition)*, Sage Publications Ltd, London.
- Zahra S.A., Kaul A., Bolívar-Ramos M.T. (2018). « Why corporate science commercialization fails: Integrating diverse perspectives », *Academy of Management Perspectives*, 32, n° 1, p. 156-176.