



HAL
open science

Jacques Martal: témoignage

Jacques Martal, Denis Poupardin, Bernard Desbrosses, Brigitte Cauvin,
Christian Galant

► To cite this version:

Jacques Martal, Denis Poupardin, Bernard Desbrosses, Brigitte Cauvin, Christian Galant. Jacques Martal: témoignage. Archorales: les métiers de la recherche, témoignages, 15, Editions INRA, 2012, Archorales, 2-7380-1305-8. hal-02806200

HAL Id: hal-02806200

<https://hal.inrae.fr/hal-02806200>

Submitted on 6 Jun 2020

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - NoDerivatives 4.0
International License

Jacques Martal

Je n'ai pratiquement pas connu mes parents. Dès l'âge de deux ans, en 1941, j'ai été hébergé avec mon frère, de cinq ans mon aîné, à la campagne chez le frère de lait de ma mère. Clément Lavillonnière et sa femme Clémentine habitaient Bouesse, un petit village du Berry, près d'Argenton-sur-Creuse. Ils ont reçu la médaille des "Justes parmi les Nations", décernée à ces Français courageux qui, au péril de leur vie, ont sauvé des personnes pourchassées pendant la guerre. Clément était forgeron maréchal-ferrant, il possédait quelques animaux: une vache, une chèvre, trois moutons, de la volaille et un jardin avec un potager et des arbres fruitiers. Tel était le cadre rustique de ma petite enfance. J'étais un enfant serviable et curieux, épris de liberté et assoiffé de vie, toujours prêt à rebondir, comme Martin Gray dans "Au nom de tous les miens". J'ai pratiqué très tôt intuitivement le concept de résilience de Boris Cyrulnik. J'ai toujours utilisé instinctivement la pensée positive, particulièrement en recherche. Lors d'expériences ratées ou de résultats inattendus, il était naturel pour moi de ne pas me décourager, de recommencer, de réexaminer par d'autres voies le problème posé, de m'adapter aux nouvelles réalités expérimentales, de persévérer tout en sachant ressortir des aspects intéressants et garder une attitude optimiste vis-à-vis de mes collaborateurs. Ayant horreur des échecs qui sont pourtant inhérents à notre profession, je mettais "plusieurs fers au feu", je poursuivais deux thèmes de recherche en parallèle, dans le but de réduire les risques de me retrouver bloqué par des difficultés techniques ou conceptuelles. Cette stratégie n'a pas toujours été admise par certains chefs de département mais mon directeur de laboratoire, Hubert Clauser, nous laissait une grande liberté et nous protégeait. La manière de conduire mes recherches donnait davantage de travail mais m'évitait des moments de découragement. Cela me permettait d'explorer de nouvelles voies et d'assurer un bon rythme de publications. Grâce à mon épouse, à nos quatre enfants et nos neuf petits-enfants, j'ai bénéficié d'un environnement familial extraordinaire, très favorable à mes travaux. Je tiens à leur témoigner ici mon immense gratitude pour tout l'amour, la paix et les joies qu'ils m'ont apportés. Leur présence est une revanche sur le funèbre destin qui me guettait sans Clément et Clémentine.

J'ai toujours évité de mêler ma vie professionnelle à ma vie personnelle. Exceptionnellement, en raison de l'intérêt de cette question d'un point de vue des sciences humaines, je vais essayer d'y répondre. J'ai choisi mon métier de chercheur par vocation mais de nombreux événements ont marqué de manière consciente et inconsciente mes goûts, mes orientations, mes choix. Pupille de la Nation car mes parents sont décédés en déportation, j'ai pu bénéficier de bourses au cours de mes études vétérinaires. Très tôt, les problèmes de vie, de mort et de renaissance ont influencé mes choix fondamentaux.

Dans quel cadre avez-vous grandi ?

Nous étions orphelins mon frère et moi quand nous avons quitté le Berry après la guerre. Mon oncle s'est fait un devoir de nous élever, comme un père, par fidélité à sa sœur. Nous lui en sommes fidèlement reconnaissants. Il nous inculqua sa passion pour les études et le devoir de réussir par nous-mêmes, comme son père le lui avait appris. Forgé au travail, il était sorti major de Supélec. Les études jouaient alors un rôle déterminant d'ascenseur social et mon grand-père, autodidacte, avait poussé son fils à devenir ingénieur. Il était parti à 14 ans de cette Alsace annexée par le Reich en 1871. Après un premier métier de ferrailleur, il avait terminé représentant de commerce dans le monde entier. Le goût du travail faisait partie des leitmotiv éducatifs familiaux. Inculqué durant mes études, il a été précieux tout au long de ma vie professionnelle où les heures de laboratoire n'étaient guère comptées.

Avez-vous gardé des attaches avec les personnes qui vous ont élevé pendant la guerre ?

Je suis souvent revenu dans le Berry. Je me souviens qu'en 1953, l'un des grands luxes du dimanche pour Clément

était de s'offrir un camembert, il m'envoyait l'acheter à l'épicerie du coin. Quel décalage entre notre société de gaspillage et leur vie d'autarcie ! Clémentine avait hérité de deux champs dont l'un servait de pâturage pour la vache normande, les moutons berrichons et la chèvre poitevine. L'exiguïté de l'étable ne pouvait abriter qu'une vache et la chèvre, et celle de la bergerie que trois moutons. Dans l'autre champ, Clément avait planté une vigne qui donnait une infâme piquette et cultivait du blé dont la moisson produisait la paille des litières et la farine pour le pain de toute l'année. Clémentine fabriquait le dimanche des tartes couvertes, les fameux "pommas" et "poirâts", dont nous nous régaliions. Elles étaient cuites chez le boulanger, comme il était d'usage. Dans ce petit village de quelques centaines d'habitants, curé, maire et instituteur s'appréciaient, ils avaient tous fait preuve d'un courage complice pendant la guerre. Des gendarmes d'Argenton étaient venus une fois arrêter des adultes dénoncés mais les enfants avaient été protégés...

J'aimais revenir à Bouesse passer mes vacances d'été, je savais me mouler dans ce monde laborieux de paysans et d'artisans. J'y ai peut-être puisé mes facilités de relations avec les éleveurs, les agriculteurs, les ouvriers et les techni-



Médaille des Justes de Clément et Clémentine qui ont hébergé Jacques Martal pendant la guerre (1941-1945).



Voici l'atmosphère de tendresse

que savait créer mon épouse :

"L'Amour est ouverture, l'Amour est écoute,

l'Amour est don, l'Amour est tendresse,

l'Amour est partage,

l'Amour passe à travers l'Homme, s'exprime par l'Homme,

Mais sa nature n'appartient pas à l'Homme.

Quand on est touché par l'Amour

La vision de la Vie change pour toujours.

L'Amour rend libre, l'Amour ouvre le cœur à la Vie

L'Amour est puissant

Quand il est accueilli, l'Amour n'abandonne jamais.

Quand il n'est pas reçu, il se blottit dans le cœur et reste là.

Celui qui est touché par l'Amour ne meurt pas.

Cette partie de lui vit éternellement

Car l'Amour n'appartient pas à l'Homme, mais à l'Eternel.

C'est pourquoi je tisse pour toi Jacques,

Que j'aime, une guirlande d'Amour."

Michelle Martal (2000)

Sauf indication du ©

les photos font partie de la collection de Jacques Martal.



Famille de Clément avec Jacques Martal (au centre) et son frère aîné, 1945.

ciens de l'INRA. Nous allions tirer de l'eau au puits au centre du bourg. Nous nous lavions au gant de toilette dans une cuvette et allions aux latrines dans une cabane au fond du jardin. Nous nous sommes longtemps éclairés à la lampe à carbure, sa bonne odeur d'acétylène reste inoubliable. La mère de Clément, Joséphine, était "tombée enceinte" en 1900 et partit se réfugier à Paris. Elle avait été recueillie par mes grands-parents maternels. Après avoir cessé d'allaiter son fils, elle devint la nourrice de ma mère puis de mon oncle. Bien que la contraception n'existât pas, les mères célibataires étaient alors mal considérées. Peu averties, elles avaient souvent été piégées par des amants aussi ignorants qu'elles ou abusées par des patrons indélicats. Ces secrets de famille sont parfois révélés lors de recherches généalogiques. Hasard, coïncidences ou fantaisies de l'inconscient, mes spécialités professionnelles sont devenues successivement la physiologie de la lactation, la physiologie de la gestation et la biologie de la reproduction.

C'est aussi dans le Berry que j'ai appris à découvrir la nature, à l'observer, à l'aimer, à participer aux grands tra-



Clément ferrant un cheval, soutenant l'antérieur droit.

vau des champs: aux foins, à la moisson, aux vendanges. Toutes ces "corvées" collectives étaient sources de joie et de rencontres, l'occasion de fêtes et de banquets: plusieurs viandes, blanches et rouges, étaient traditionnellement servies. Mes premiers contacts avec l'hôpital remontent à l'âge de quatre ans quand je fus atteint d'une grave bronchopneumonie. Adulte, ai-je voulu remercier d'avoir conservé la vie, à une époque sans antibiotique? À l'hôpital, j'ai manqué plusieurs fois de trépasser. Ce sont mes premiers contacts directs avec la mort et la médecine. Par la suite, je mettais volontiers mon carnet d'adresses médicales au service de ceux qui en avaient besoin. Plus grand, en vacances, j'allais "garder les bêtes" dans les champs communaux avec la chienne "Patinette". J'aimais aussi jardiner, retourner la terre à la bêche. Sarcler était devenu l'une de mes activités préférées, grâce à mes rudiments de botanique. J'adorais grimper dans les pruniers pour cueillir des mirabelles ou des reines-claude, déguster les tartes aux prunes, les galettes aux pommes de terre et les "tortias", ces restes de pâte brisée, pétrie à la main puis cuite au four sur du papier sulfurisé.

Comment est arrivé votre désir de devenir vétérinaire?

C'est à Bouesse, en vacances après avoir passé mon BEPC, que j'ai rencontré mon premier vétérinaire. J'avais appris qu'un voisin avait une jument qui ne parvenait pas à pouliner. Curieux, je suis allé voir... Le "vété" avait été appelé en urgence. Je me suis faufilé dans l'écurie où deux hommes étaient en train de tirer les pieds du poulain avec des cordelettes alors que le véto guidait les opérations de ses mains enfouies dans la matrice. Le spectacle de la naissance du poulain m'a subjugué. Le véto était parvenu à sauver la mère et son petit. La couleur irisée de la poche des eaux m'avait fasciné. Quel beau métier! Le nouveau-né trébuchait encore sur ses longues pattes frêles. Il s'affaissait, se redressait, on le soutenait, on le bouchonnait avec de la paille fraîche. Je venais de découvrir ce qu'était un "médecin des bêtes". C'était l'été de mes quinze ans. Je tenais soudain l'ambition de mon futur métier.

Par la suite, j'ai régulièrement voulu accompagner mon épouse à la naissance de nos quatre enfants.

Immédiatement après-guerre, mon oncle qui avait tout perdu, ne pouvait pas nous accueillir chez lui. Il se sentait pourtant totalement responsable de l'éducation des enfants de sa sœur bien-aimée. Il nous a placés, avec son fils, dans une école extraordinaire qu'une de ses amies lui avait chaleureusement recommandée, la Maison d'enfants de Sèvres. Il me laissa dans cet orphelinat jusqu'à mes neuf ans.

En quoi cette Maison d'enfants de Sèvres était-elle si remarquable?

Il existe actuellement un site internet du même nom sur l'histoire exceptionnelle de ce pensionnat (www.lamaisonde-sevres.org). Une plaque commémorative a été posée rue Croix-Bosset en souvenir des fondateurs, Yvonne et Roger Hagnauer, aux surnoms protecteurs de Goéland et Pingouin.

Dès 1974, la médaille des Justes leur fut décernée. Sous l'occupation, bravant les lois de Vichy, ils abritèrent dans cette Maison de nombreux enfants juifs, orphelins ou victimes de guerre de toutes nationalités ainsi que des adultes en situation irrégulière: étrangers, réfractaires au STO... Plus tard, ils accueillirent des garçons et des filles venant de familles en difficultés. C'était une école expérimentale qui pratiquait un mélange éclairé de plusieurs méthodes nouvelles: surtout celle de Decroly, promoteur d'une pédagogie du centre d'intérêt. Mais aussi celle de Freinet qui développa le travail en groupes favorisant la créativité des enfants et la formation personnelle. De la méthode de Maria Montessori, Goéland retenait les aspects favorables au développement des enfants: l'éducation des sens, le jeu et la maîtrise de soi. De Rudolf Steiner, elle conservait le décloisonnement des matières traditionnelles et intégrait l'activité artisanale avec de vrais professionnels. On expérimentait déjà dans cette école la méthode de lecture globale mais les résultats variaient considérablement d'un enfant à l'autre; ceux qui étaient doués d'une excellente mémoire y réussissaient bien; elle se révéla catastrophique pour moi. Grâce à l'engagement militant de Goéland, l'enseignement était une recherche pédagogique permanente, avec peu de moyens mais efficace. L'ironie du sort est que cette école avait été créée, sous Pétain, pour servir l'idéologie Travail-Famille-Patrie. C'était le dernier endroit où la milice française recherchait des enfants et des adultes cachés. Des personnes célèbres sont passées par cette Maison d'enfants de Sèvres: citons le mime Marcel Marceau qui y séjourna, pendant la guerre, moniteur de théâtre sous le surnom de Kangourou, et le poète chanteur Jacques Douai à la voix si mélodieuse. Cette école a été longtemps parrainée après-guerre par une association caritative canadienne qui envoyait, tous les mois, des colis alimentaires très attendus. Ses expériences éducatives étaient fidèlement encouragées par l'inspectrice générale d'académie, madame Brunswick, passionnée de recherches pédagogiques. Quelle différence avec ces inspecteurs qui brident les initiatives individuelles! En 1961, lors d'un de mes stages de vétérinaire, je rencontrai, par hasard, une jeune fille, ma future épouse, qui conduisait une expérimentation d'autosurveillance à l'internat du lycée de jeunes filles de Cherbourg, sous la direction de madame Brunswick. On parlera plus tard d'autogestion. L'innovation à tous les niveaux était la règle à la Maison d'enfants de Sèvres, les enseignements étaient tous intégrés autour de thèmes trimestriels ou annuels. Les activités les plus diverses étaient pratiquées. La fabrication de marionnettes, du début à la fin: nous inventions une histoire, découpons et cousons du tissu pour faire la tête et les habits, nous modelions les visages avec de la pâte à papier, à partir de vieux journaux, nous les peignons, collions de la filasse pour les cheveux, décorions le castelet fabriqué par monsieur Marie, l'homme "bon à tout faire"... enfin, cachés derrière le castelet, nous jouions la pièce qui dissimulait nos psychodrames. Ce n'était que des ateliers parmi d'autres. On ne parlait jamais de thérapies. On expérimentait de façon empirique. On éduquait. On guérissait. Les institutrices n'étaient pas des psychologues de formation mais elles étaient motivées, dévouées et attentionnées. Nous

cultivions aussi une parcelle de jardin: nous retournions la terre, arrachions les mauvaises herbes, binions, plantions des radis, des capucines, c'était l'occasion pour beaucoup de gagner leur 1^{er} prix. Tout ceci était gratifiant et aidait à développer la résilience de ces enfants blessés. La "pensée positive", théorisée bien plus tard, y était déjà pratiquée systématiquement.

Nous peignons sur des morceaux de verre, découpés à partir de carreaux cassés. Nous confectionnons des vitraux. Nous sculptons des linos à la gouge pour illustrer le petit journal de la classe. Il était imprimé à la mode ancienne, caractère de plomb par caractère de plomb, sous le regard orthographique bienveillant de Jabiru, notre institutrice. À l'automne, nous faisons du pochoir avec des feuilles mortes. Nous travaillons sur les thèmes des saisons, de la ville, de la campagne...

Dans les petites classes, nous utilisons des fiches: les matières étaient choisies à la carte. Le principal était que le programme annuel soit respecté. J'aimais le calcul et je m'amusais à faire beaucoup de fiches. En lecture et en écriture, par contre, j'étais nettement moins pressé. Les institutrices s'appliquaient à nous désinhiber et à nous donner confiance. Chacun avançait à son rythme. Personne n'était jugé, culpabilisé ou ridiculisé. Nos différences étaient respectées. Goéland exigeait de ses enseignantes du dévouement, voire du sacerdoce. Agnostique, elle avait la foi de la militante au service de la jeunesse mais, le dimanche, les enfants qui le désiraient allaient à la messe, la tolérance était naturelle. Les règles pédagogiques étaient données par Goéland. Pour elle, séparer éducation et instruction avait peu de sens pour de tels enfants.

Cette école vous a-t-elle permis de développer un esprit créatif précieux pour votre recherche ?

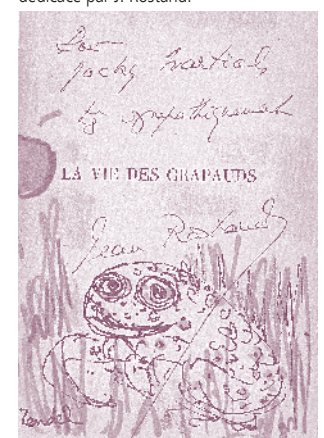
Beaucoup plus encore. Pendant mon enfance, dans cette maison qui correspond globalement à mes études primaires, j'ai vécu la liberté et la créativité permanentes. J'ai aussi appris à aimer la vie en collectivité si bien que, par la suite, j'ai toujours eu des facilités pour tisser de multiples collaborations professionnelles. Nous développons notre sens des responsabilités à travers les roulements de services et nous apprenions à respecter les plus faibles que nous. La nature avait une place de prédilection dans notre éducation, nos terrains de jeux étaient les bois de St-Cloud ou les étangs de Ville d'Avray. Nous élevions des têtards que nous avons ramassés au bord de l'étang avec des boîtes de conserve, nourrissions des tourterelles, des pigeons, des tortues, des cochons d'Inde... J'ai continué, plus tard, à nourrir les animaux élevés sur la grande terrasse quand je revenais à la Maison de Sèvres durant mes vacances de Noël ou de Pâques.

Récemment, en rangeant de vieux livres, j'ai eu la surprise de redécouvrir "La vie des crapauds" de Jean Rostand¹ qu'il m'avait dédié avec un joli dessin. Nous étions de grands voisins, la Maison d'enfants de Sèvres et les étangs de Ville d'Avray où cet illustre biologiste habitait. J'avais été touché par ce grand homme, qualifié pourtant avec condescendance d'autodidacte par Charles Thibault, et de grand



Le mime Marceau, professeur de théâtre à la MES, au surnom de Kangourou, 2005.

"La vie des crapauds" dédiée par J. Rostand.



¹ Quelques livres de J. Rostand "La Vie", "La Genèse de la Vie", "Esquisse d'une histoire de la biologie", "L'Homme, introduction à la biologie humaine", "L'atomisme en biologie", "Maternité et biologie".



séducteur par le Dr Barrier, adjoint au maire de Sèvres, qui l'avait connu durant ses cours d'embryologie.

J'ai toujours aimé les livres anciens et ceux de Jean Rostand m'attiraient comme ce petit ouvrage prémonitoire publié en 1950 "La biologie et l'avenir humain", où il traite déjà de tous les problèmes éthiques rencontrés actuellement dans les biotechnologies modernes de la reproduction. J'ai été impressionné par sa clairvoyance dans les "Pensées d'un biologiste" ou les "Hommes de Vérité". Nous étions heureux dans cette "Petite République" qu'était la Maison d'enfants de Sèvres, telle qu'elle avait été dénommée dans "Cinq colonnes à la Une" d'Etienne Lalou et d'Igor Barrère, au temps des premières heures de la télévision en noir et blanc avec Pierre Lazareff. En vérité, Goéland et Pingouin avaient le grand dessein politique et laïque de faire de nous des citoyens libres, autonomes et responsables.

Cette école a-t-elle influencé vos méthodes de recherche ?

Au cours de mon séjour dans ce pensionnat, j'ai développé ma curiosité, mon indépendance, mon habitude à envisager les situations de manière globale, d'où peut-être mon goût prononcé pour les synthèses. Physiologiste, j'ai osé aller m'aventurer dans des disciplines différentes où ma démarche originale me permettait des découvertes imprévues: en endocrinologie, de nouvelles hormones; en histologie, une fonction endocrine pour les cellules géantes du placenta; en anatomie, une anastomose artérielle entre l'utérus et l'ovaire; en virologie, un nouvel interféron; en immunologie de la reproduction, une nouvelle cytokine; en pathologie, le rôle anti-mortalité embryonnaire de l'interféron-tau (IFN τ); en radiologie interventionnelle et en cancérologie, l'intérêt de la brebis comme modèle expérimental

dans le traitement des fibromes humains; en biologie de l'évolution, la place des hormones lactogènes placentaires dans la phylogénie des prolactines et des hormones de croissance et celle de la trophoblastine dans l'évolution de la famille des interférons; en reproduction, le rôle des cytokines comme facteurs de croissance.

Autant de domaines de recherche bien délimités de nos jours où il est imprudent de jouer les éclectiques. Pourtant, "c'est à la frontière des disciplines que se font les découvertes" déclarait Jacques Monod. En réalité, c'est en approfondissant mes thématiques de recherche que j'ai dérivé vers des problématiques relevant d'autres disciplines. Prudent, je me suis associé à des spécialistes du domaine en les intéressant aux nouvelles molécules que j'étudiais. L'interface des champs disciplinaires a apporté l'éclairage qui manquait pour débloquer le problème. Bien sûr, j'ai été aussi servi par la chance mais la méthodologie utilisée m'y prédisposait. Jacques Monod déclarait "La première fois que quelqu'un fait une découverte, je considère qu'il a eu de la chance ou du talent, mais la seconde fois, je me demande comment il s'y est pris". Ce type d'association interdisciplinaire sous-entend de la curiosité, une ouverture d'esprit et la capacité de s'extraire des idées conventionnelles. La confiance et la persévérance sont nécessaires à l'émergence d'une véritable complicité entre partenaires.

J'ai toujours eu beaucoup de mal avec le réductionnisme scientifique. La Maison d'enfants de Sèvres y est sans doute pour quelque chose. Je comprenais évidemment tout l'intérêt de décomposer des problématiques compliquées afin de les étudier par parties, mais j'enrageais de me résigner, faute de données suffisantes, à une vue fragmentaire qui interdisait une compréhension globale. J'aimais retraduire un ensemble complexe de processus par un schéma simple et récapitulatif. Hubert Clouser nous y invitait systématiquement. Nos études de sciences physiques nous avaient appris à redécouvrir quantité de formules particulières à partir d'une loi générale. La connaissance de la structure d'une molécule nous permettait de comprendre nombre de ses propriétés. La biochimie fut d'un apport inestimable à l'obtention de résultats rigoureux et les statistiques permirent de faire le tri entre des intuitions et des résultats bien établis. C'est seulement le croisement de plusieurs méthodologies qui me permettait de parvenir à une intime conviction de la valeur d'un résultat. Ma propension au doute m'a souvent protégé. Il est bon de garder une place à la méfiance, même quand les arguments s'accumulent. L'obsession de publier le plus possible est souvent mauvaise conseillère. Un autre regard peut enrichir une interprétation, ou encore remettre en cause la véracité d'une conclusion. Hubert Clouser excellait à ce jeu intellectuel. On a dit qu'il existait des chercheurs de conviction et des chercheurs de doute. Je placerais plutôt dans la première catégorie des chercheurs brillants et très confiants en eux comme Jacques Monod, Charles Thibault. Je ferais certainement partie de la seconde, comme Robert Denamur ou Hubert Clouser. Ces différences proviennent avant tout du tempérament profond de chacun et de sa confiance en soi. Les douteurs apparaissent moins brillants, moins sûrs d'eux, parfois un peu confus ou moins convaincants à force de nuances ou de justifications, ils avancent lentement sur un terrain solide.

Les convaincus foncent, entraînent l'enthousiasme mais leur intuition et leur sûreté d'eux-mêmes peuvent leur jouer des tours et les rendre davantage sujets aux erreurs graves. Mon sens de la rigueur s'est développé auprès de personnes telles que Guy Pétrissant, Robert Denamur, Hubert Clouser ou Pierre Gaye. Cela fait partie de la formation par la recherche.

Vous semblez avoir toujours combattu un certain dogmatisme scientifique.

Pour moi, un individu est un tout. Même s'il est plus commode de l'analyser par parties: à l'échelle de l'organe, du tissu, de la cellule, du gène ou de la molécule. J'ai toujours eu besoin, en disciple de Claude Bernard, de resituer le fonctionnement de l'être vivant tout entier. Ma formation médicale m'y confortait ainsi que ma philosophie. Pourtant ma façon de voir me joua plusieurs fois des tours.

Lors des épreuves du concours aux écoles vétérinaires, j'illustrai les lois de Mendel sur le dihybridisme par le cas des petits pois verts et jaunes, lisses et ridés. C'était évidemment beaucoup plus simple à dessiner au tableau que des cobayes aux poils raides et frisés. L'examineur monsieur Chanton, professeur réputé en préparation aux écoles d'agronomie, me rappela vertement que j'étais dans une épreuve de biologie animale et que mon exemple était donc inapproprié, je n'avais plus qu'à disposer. D'abord décontenancé par une sentence aussi expéditive qui faisait fi de deux années d'efforts intensifs de préparation, je me ressaisis et argumentais que les lois de Mendel restaient rigoureusement les mêmes, que l'on utilise des belles de nuit, des petits pois ou des cochons d'Inde pour les démontrer. Ma révolte dut lui plaire car il me mit une note compatible avec mon intégration à l'École Vétérinaire d'Alfort.

Plus tard, à l'ENVA, lors d'un exposé que je présentais sur l'anatomie du larynx, j'introduisis des considérations sur le fonctionnement et la pathologie des cordes vocales, ce qu'applaudirent lourdement mes camarades. Malheureusement le maître de conférences en prit ombrage, et en fit une affaire de lèse-majesté: il exigea mon renvoi pendant plusieurs jours. Il jugea que je m'étais ouvertement moqué de son propre cours en proclamant que *je ne donnerai aucun détail inutile mais seulement ceux intéressants pour des applications physiologiques ou médicales*. Il est vrai que mes sentiments profonds avaient dû transparaître... Heureusement, le professeur titulaire de la chaire était plus tolérant et refusa, devant ma bonne foi, de me sanctionner. Ce n'était pas l'usage de mélanger de l'anatomie fonctionnelle et encore moins dysfonctionnelle à l'anatomie descriptive, ce que nous regrettions d'ailleurs vivement. En réalité, certaines écoles d'anatomistes le faisaient. Par hasard, en 1978, lors d'un colloque de la société de buiâtrie, je fus confronté de nouveau à ce genre de rivalités interdisciplinaires. Pour expliquer des résultats que nous avions obtenus par des expériences répétées et complémentaires, je suggérais que des données anatomiques généralement admises soient revisitées. Elles avaient été établies au moyen de techniques anciennes et peu résolutive, par injection vasculaire de solutions de plâtre ou de résine. Elles pouvaient être inadaptées aux problèmes de la dynamique vasculaire

du début de la gestation. En effet, il semblait exister une certaine plasticité d'anastomoses vasculaires en fonction de l'état physiologique, entre l'utérus et les ovaires, du moins chez certains individus. Habitué à une science physiologique qui remet en cause ses propres acquis, je n'avais pas assez réalisé que l'anatomie considérait des faits mieux établis. Je m'opposais, sans bien m'en rendre compte, à une petite donnée érigée en dogme dans le "Barone", bible de l'anatomie des animaux domestiques. À mon corps défendant, je devais représenter l'inconscience ou l'insolence de mes quarante ans. Tout à coup, j'ai essuyé les foudres verbales d'un jeune professeur agrégé, encore tout gonflé de sa science récente; le chercheur de l'INRA était disqualifié. Pourtant, j'avais déjà fréquenté quelques congrès internationaux où les titres universitaires ne sont d'aucun secours devant les arguments scientifiques. J'eus la hardiesse de défendre mon point de vue devant un auditoire composé de praticiens vétérinaires, la partie était perdue d'avance. La discussion fut prudemment arrêtée par le président de séance. Quelques chercheurs présents m'étaient bien venus en aide, mais ils n'étaient ni vétérinaires ni anatomistes. Vingt ans plus tard, je démontrais fortuitement avec des collègues médecins la véracité du concept de plasticité artérielle entre l'utérus et les ovaires, grâce au pouvoir résolutif de la radiologie interventionnelle. Il existait bien, à côté d'une anastomose classique veineuse utéro-ovarienne, une anastomose artérielle utéro-ovarienne, du moins chez certains animaux. En effet, des microsphères en plastique injectées dans les artères utérines se retrouvaient directement dans l'ovaire. Même en anatomie, il fallait donc se méfier des dogmes et une connaissance, si bien établie soit-elle, pouvait être remise en question.

Où avez-vous fait vos études secondaires après la Maison d'enfants ?

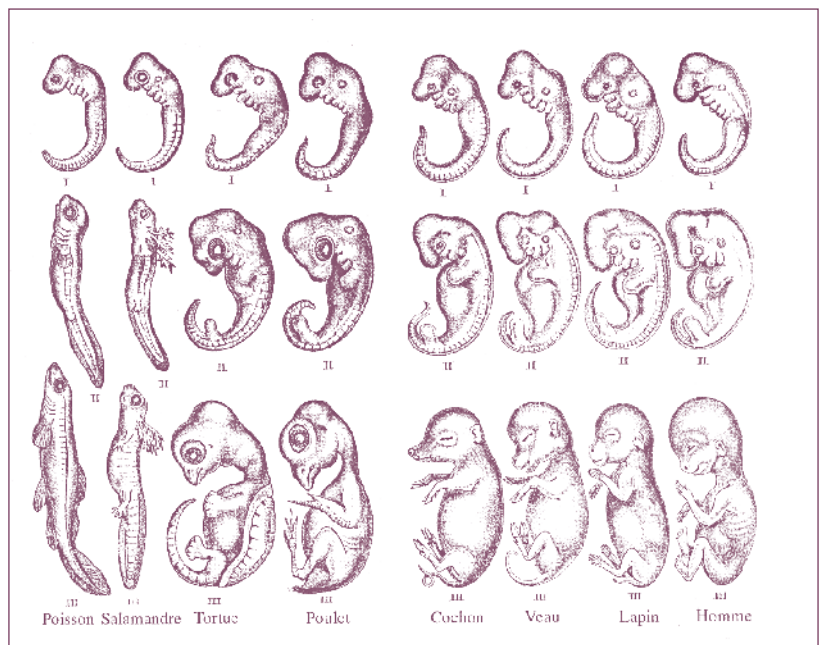
J'avais beaucoup acquis dans ce pensionnat où j'ai cicatrisé mes blessures d'enfance. Pourtant, je ne savais toujours pas lire à la fin de la 8^{ème} qui correspondait à notre CM1. Sous son apparence flegmatique, mon oncle en était furieux. La méthode globale m'avait complètement bloqué, mon type de mémoire n'y était pas adapté. Ma tante et mon oncle décidèrent alors de profiter des grandes vacances pour m'apprendre à lire par la bonne vieille méthode Boscher, b et a font ba... En un mois et demi, j'ai su lire. J'étais prêt pour ma rentrée scolaire en 7^{ème} (CM2) dans le "petit lycée" Janson de Sailly. En réalité, c'était parce qu'il n'y avait plus de place en 8^{ème} qui correspondait mieux à mon véritable niveau scolaire. J'avais été placé, comme le "Petit Nicolas" de Goscinny et Sempé, à côté du meilleur élève de la classe. De même qu'Agnan, le chouchou de la maîtresse, il avait horreur des nuls, il ne m'aidait surtout pas. Pourtant, avec ses deux ans d'avance, son immaturité en faisait la risée de tous. Je me retrouvais dans un autre univers qui me permit de réintégrer l'enseignement général et de réussir mon examen de 6^{ème} de manière honorable. C'était la confirmation que j'avais le niveau requis pour bien profiter de la classe supérieure, j'avais énormément progressé en une année. Ma maîtresse m'avait cependant déconseillé le latin,

réservé aux bons en orthographe. Point de vue plus que discutable puisqu'il permet de mieux connaître le français et l'étymologie; son enseignement est malheureusement réduit aujourd'hui. Puis je suivis, sans difficultés majeures, mes classes de la 6^{ème} à la 3^{ème}.

Pourriez-vous parler de votre goût pour les sciences naturelles ?

En classe de seconde, je choisis la section "moderne prime" pour son étude plus approfondie des sciences naturelles, elle me permettait de me soustraire aux cours d'allemand. En première, la zoologie et ses nombreux travaux pratiques étaient ma discipline préférée. La similitude des plans d'organisation des animaux était une révélation pour moi. Mon goût pour l'Évolution remonte sans doute à cette période. Un film sur le développement de l'embryon d'un petit mollusque marin, le dentale, m'avait impressionné. Il m'a interpellé pendant des années. Pour expliquer le développement embryologique de cet animal modèle, on faisait appel à l'existence de médiateurs chimiques dont je ne comprenais pas la nature et qui me laissaient perplexe. Je découvris plus tard que les mots cachaient une vaste ignorance alors que je n'accusais que la mienne. Aujourd'hui, nous savons que des gradients de concentration de facteurs de croissance régulent le développement spatio-temporel des embryons. Ils sont sous le contrôle de gènes dits architectes ou homéotiques (Hox). On ne connaît que partiellement la nature des facteurs impliqués et leurs interactions dans l'espace et dans le temps. Les thérapies régénératives, porteuses de beaucoup d'espoirs, nous incitent à mieux maîtriser ces facteurs de régulation. Ces médiateurs sont des hormones, des facteurs de croissance et des cytokines, régulateurs du système immunitaire et des cellules du sang. Les ressemblances entre les larves de mollusques et celles de crustacés étaient étonnantes. La généralisation des mécanismes de segmentation que l'on retrouve du ver de terre aux vertébrés, en passant par les ténias, les sangsues, les mille-pattes, les crustacés, ne semblait pas due au hasard. Ces parentés zoologiques sont bien expliquées actuellement par les gènes architectes de développement dont les homologues se retrouvent dans tout le règne animal. François Jacob a vulgarisé ces notions dans "La souris, la mouche et l'homme". Le pouvoir extraordinaire de régénéscence des vers de terre sectionnés ou des membres de batraciens reste intrigant. L'analyse actuelle de l'expression du génome ainsi que celle des cellules souches nous ouvrent de nouvelles pistes.

En classe de première, on observait, sous un microscope muni d'une chambre claire pour projection sur écran, tout un monde nouveau qui s'ouvrait à nous. Les dissections de moules, d'écrevisses, d'oursins, de gardons, de rats, nous permettaient de vraiment comprendre la similitude des organes et des fonctions au-delà des différences. Mon goût pour les sciences naturelles confortait mon choix de devenir vétérinaire. Ces solides connaissances ont constitué les bases de ma culture zoologique en classe préparatoire véto et durant toute ma vie de biologiste. En terminale, il était logique pour moi de choisir la section de sciences expérimentales: la biologie y était valorisée par un bon coefficient (4) et la physique et les



Embryologie comparée des poissons à l'homme (voir encadré p. 44).

mathématiques avaient à elles deux un coefficient presque équivalent (5) ainsi que la philosophie (3). C'était en fait un bac équilibré bien adapté aux professions médicales. Le bac math élém. était trop faible en biologie et le bac philosophie peu scientifique. Il en résultait que la formation préférée pour les sciences biologiques et la médecine était le bac sc. exp. (bac D), excepté pour les ingénieurs agronomes qui faisaient un bac math élém. (bac C puis S) avant une math sup. bio. Depuis plusieurs dizaines d'années, la montée en puissance des maths et de la physique aux concours de toutes les disciplines biologiques a imposé l'option S, avec ses avantages mais aussi ses inconvénients non négligeables.

Quels souvenirs gardez-vous de votre préparation aux écoles vétérinaires ?

Le concours véto était considéré difficile et sélectif. Je l'ai préparé au lycée Lakanal car il n'y avait pas de classe préparatoire à Janson. On était sélectionné sur mention. Je le considérais comme un test d'aptitude pour suivre des études médicales longues. Je préférais passer un concours, dès le début de mes études supérieures, bien encadré en classe préparatoire, ciblé sur mon futur métier ; l'internat en médecine et l'agrégation en sciences naturelles me paraissaient trop lointains. Le jeu des coefficients exigeait d'être très bon, dans au moins deux matières : en biologie bien sûr, en physique ou en philosophie des sciences. Je m'appuyais plutôt sur cette dernière.

Monsieur Haumesser, notre professeur de biologie, était extraordinaire et ses cours m'ont toujours servi de modèles, tellement ils étaient riches et synthétiques, sa passion pour l'Évolution était communicative. J'avais du mal à tout retenir, en raison de l'ampleur du programme. Ancien instituteur, major à l'agrégation de sciences nat., il excellait aussi bien en biologie animale ou végétale qu'en géologie. Il nous avoua un jour que la géologie historique était, pour lui, le summum de la biologie : plus tard, à mon tour, je me suis passionné pour l'évolution des animaux, via la phylogénie moléculaire. J'ai introduit, dans ma thèse de sciences, un chapitre entier sur l'Évolution de la superfamille des hor-

mones de croissance, des prolactines et des hormones placentaires lactogènes. Dans une revue de biochimie sur les interférons embryonnaires, j'ai présenté le phylum des IFN, des poissons jusqu'à l'homme. Dans une autre sur "Le hasard en biologie", j'évoquais encore l'Évolution.

Ma recherche a donc été inspirée par mes goûts et mon parcours ; ma passion de la Vie, de sa beauté, de ses mystères et de ses dysfonctionnements pour mieux les prévenir ou les guérir. Les pages méconnues de notre enfance peuvent nous inciter à des recherches historiques, généalogiques, psychologiques, psychanalytiques, évolutionnistes... En réalité, n'essaie-t-on pas de répondre à nos vraies questions existentielles : *Qui suis-je ? D'où je viens, où je vais...*

Pouvez-vous nous parler de vos études vétérinaires à l'école d'Alfort et des enseignants qui vous ont marqué ?

Cette école vétérinaire a été un lieu d'initiation à un grand nombre de disciplines : l'anatomie, la physiologie, la botanique, la pharmacie, l'agronomie, la parasitologie, la médecine des petits et grands animaux, la chirurgie, la zootechnie, l'économie rurale... C'était une excellente formation pour pratiquer la médecine et la chirurgie vétérinaire en clientèle rurale et canine. L'enseignement était intensif et il en restait de solides connaissances.

L'éloquence du professeur Goret avait peu d'égales. Il enseignait avec flamme l'épidémiologie et la pathologie comparée des maladies infectieuses. Ses cours sur les anthroponoses, ces maladies qui passent de l'animal à l'homme et réciproquement, nous fascinaient. Il fallait se méfier non seulement des malades mais aussi des porteurs sains qui pouvaient se révéler de véritables réservoirs à virus. Aujourd'hui, nous citerions le sida, la grippe aviaire ou le SRAS. Il nous prévenait des risques de l'ornithose ou de la psittacose transmises à l'homme sous la forme de redoutables pneumonies par ces charmants porteurs sains que sont les pigeons, les perruches ou les perroquets. Il soulignait les risques de dissémination de maladies lors d'importation d'animaux sauvages, d'où l'importance du contrôle sanitaire des douanes. Il nous enseignait aussi des maladies

disparues, comme la morve des chevaux qui avait entraîné d'énormes épidémies et qui était contagieuse à l'homme. On choisirait plutôt aujourd'hui la variole, le charbon, le tétanos ou la typhoïde. Certaines maladies disparues peuvent réapparaître. D'autres restent à l'état endémique, comme la tuberculose au bacille de Koch si résistant, ou la lèpre due au bacille de Hansen son cousin. On oublie parfois que la tuberculose a fait d'immenses ravages dans nos familles; récemment, elle est réapparue sous une forme dix fois plus virulente, à l'occasion des maladies opportunistes du sida ou de la misère. La fréquence des formes de la tuberculose varie selon les espèces: intestinale chez les volailles, osseuse chez le porc, détectable lors de l'inspection des viandes par les lésions caséuses des vertèbres, pulmonaire chez le chien, la vache et l'homme, génitale et mammaire chez la vache, avec les dangers du lait cru. Chez le chat, il fallait particulièrement se méfier de sa forme cutanée ulcéreuse. Curieusement le cheval n'attrape jamais la tuberculose. Cela nous renvoyait aux mystères de l'immunité naturelle (ou innée). Ces problèmes d'inféctiologie se déclinent plutôt aujourd'hui en termes de récepteurs, de cytokines, de génome, de voies de transduction ou d'immunité des muqueuses. Malgré ces mots savants, notre ignorance reste fort grande. Ils font partie de programmes de recherche de l'INRA, de l'INSERM, de l'Institut Pasteur, de la CEE. Vouloir cloisonner ces institutions n'a pas grand sens car les progrès des uns se répercutent sur les autres. Ce nouveau vocabulaire correspond à ce que l'on appelait en étiologie: "l'influence du terrain", dans les causes prédisposant aux maladies. On souligne peu l'importance des épizooties et des épidémies dans les nombreux facteurs de l'évolution des espèces. Songeons aux millions de morts du sida ou du paludisme, à la grippe espagnole du début du XX^{ème} siècle, ou à la peste bubonique et pulmonaire du Moyen Âge qui a fait périr la moitié de la population française et 25 millions d'habitants en Europe. M. Goret insistait aussi sur notre mission sanitaire de vétérinaire qui devait, certes, soigner les animaux de rente et de compagnie, voire les animaux sauvages, mais qui se doublait d'un rôle prioritaire de sentinelle pour la santé humaine. Cette fonction se manifestait lors des inspections sanitaires mais aussi par une vigilance clinique permanente vis-à-vis des risques de contagion bactérienne, virale ou parasitaire. Nous devons aussi être attentifs à la mycose silencieuse du chat qui peut contaminer l'homme, sa famille et son lieu d'habitation, à la viande de cheval, importée, qui peut transmettre des kystes parasitaires de trichinose entraînant de redoutables myalgies. Méfions-nous encore de l'ingestion de cresson mal lavé, vecteur naturel de la douve du foie, des fromages de chèvre lors de voyages dans le *circum méditerranéen* où la fièvre de Malte guette; des œufs trop longtemps conservés, porteurs de salmonelles...

La prophylaxie de la tuberculose a beaucoup concerné ma génération. Nous avons participé à l'éradication de cette "maladie légalement contagieuse" durant les années 1960-70, dans tout le cheptel bovin français. Il y avait encore de nombreux cas cliniques, à la fois chez les bovins et l'homme, ainsi que des contaminations croisées entre l'homme et l'animal, notamment par les vaches et les chiens. La pro-

phylaxie sanitaire de cette maladie était devenue un objectif national prioritaire. La fonction du vétérinaire en était parfois rendue pénible. Je me souviens avoir trouvé dans une étable de la région de Rennes jusqu'à 29 vaches positives sur 30. Nous marquions d'un T l'oreille des animaux à l'aide d'une pince perforante spéciale. La méthode était violente mais dissuadait des fraudes. L'animal, non commercialisable, devait être abattu. Certains paysans, furieux et désespérés, nous auraient volontiers sorti de leur étable à la fourche. Notre statut de vétérinaire inspecteur nous protégeait quelque peu. Il fallait aller vite, de manière ferme et convaincante. D'autant que nous décréitions, en plus, que la 30^{ème} vache, celle qui n'avait pas réagi, était sans doute la plus infectée et qu'il fallait la marquer aussi. En effet, pour des raisons immunologiques d'équilibre sérologique de neutralisation entre les quantités d'antigènes et d'anticorps, la tuberculine injectée pouvait avoir été neutralisée par un excès d'anticorps. Au laboratoire, on visualisait facilement ces mécanismes sérologiques par précipitation en tubes. Sur le terrain, nous ne pouvions pas entrer dans ce type d'explications. Ces connaissances justifiaient simplement notre décision. Heureusement, les éleveurs avaient confiance dans le vétérinaire qui soignait leurs animaux. Ils étaient dédommagés pour partie seulement. Il leur fallait beaucoup de temps et d'argent pour reconstituer un bon troupeau de vaches laitières. Certains, trop pauvres, n'y parvenaient pas. Nous défendions le consommateur mais le paysan aussi, car nous ne pouvions plus le laisser produire du lait ou de la viande contaminés à son insu. Durant la guerre et après, je me souviens qu'on aimait boire du lait "cru" directement au pis de la vache, lors de la traite à la main. C'était un plaisir de déguster ce lait tiède, non écrémé. Mais quel danger en ces temps où les vaches n'étaient pas contrôlées! Un jour, je devais tuberculiner les deux vaches d'une femme pauvre. J'essayais de chasser de mon esprit l'éventualité où elles s'avéreraient positives. Cependant, elles le furent et il fallut les envoyer à l'abattoir. La dame n'avait sans doute pas assez d'argent pour les remplacer. On évitait de trop s'apitoyer par peur d'arrêter ce travail de prophylaxie. On ne pouvait pas non plus laisser cette femme infecter ses petits enfants tout en croyant bien les nourrir. On ne parlait pas de bioéthique mais on la pratiquait. Ainsi, la tuberculose a été quasiment éradiquée des élevages français grâce à la prophylaxie sanitaire qui s'est révélé très efficace.

On est ensuite passé à l'éradication de la brucellose. Cette maladie infectieuse était également contagieuse pour l'homme (c'est la fièvre de Malte). Elle entraînait de graves conséquences économiques pour les élevages à cause des nombreux avortements qu'elle provoquait. Chez l'homme, elle se manifestait par de terribles crises de céphalées, des arthrites et des orchites très douloureuses. Beaucoup de vétérinaires présentaient des anticorps contre les brucelles, ils avaient souvent été contaminés lors de délivrances placentaires manuelles des vaches, après vêlage. À ma génération, tous les praticiens utilisaient des gants pour les interventions gynécologiques mais ce n'était pas le cas avant, car les gants n'étaient pas aussi fins. Nombre de vétérinaires ne pouvaient se résoudre à perdre de la sensibilité tactile, indispensable aux interventions sur le placenta, les ovaires ou l'utérus.



©INRA - Bertrand Nicolas

Chèvres Saanen.

Un autre professeur marquait presque tous les élèves parce qu'il était redouté, c'était monsieur Drieux, aux colères mémorables heureusement exceptionnelles. Il enseignait l'inspection des viandes. Ancien professeur d'anatomopathologie, il était très compétent. Je me souviens que ses examens étaient redoutables parce qu'il ne fallait absolument pas passer à côté d'une lésion. Par exemple, la tuberculose miliaire était particulièrement délicate à diagnostiquer ; il fallait sectionner systématiquement tous les ganglions du poumon en fines rondelles de saucisson, et surtout ne rien laisser passer car une lésion caséuse est souvent de la taille d'une tête d'épingle. Si l'on passait à côté de l'une d'elle, on était recalé à l'examen, automatiquement. Cette rigueur se comprenait bien en raison de la lourde responsabilité des vétérinaires sanitaires. Et à cette époque, tout praticien de campagne pouvait être conduit à devenir vétérinaire-inspecteur à un moment ou un autre de sa vie.

J'ai apprécié nombre d'autres professeurs de l'École d'Alfort, ils étaient presque tous excellents car la sélection a toujours été impitoyable. Nos présences étaient contrôlées par des "signantes" qui dissuadèrent de manquer des cours. Il y avait alors très peu de photocopies, ce que nous regrettions vivement. L'abondance des cours et des cliniques nous laissait insuffisamment de temps pour étudier. À partir de 1968, les photocopies ont été plus nombreuses et souvent rédigées par les enseignants eux-mêmes, mais les amphithéâtres se sont rapidement désertifiés.

Je voudrais encore dire un mot d'un très brillant professeur agrégé d'anatomie pathologique, monsieur André Parodi. Nous étions charmés par son aisance lors de ses cours ou de ses exposés en salle de travaux pratiques, tellement ils

étaient éblouissants d'intelligence. Je me souviens de ses conférences sur le cancer : tout paraissait d'une limpidité et d'une rationalité stupéfiante, ce qui me surprend encore, vu toutes nos méconnaissances d'aujourd'hui. En salle d'autopsie, il avait l'art de nous subjuguier littéralement en nous faisant revivre, de façon incroyable, l'animal étendu devant nous. Il analysait toutes les lésions et les reliait entre elles. Qui pourrait imaginer avoir du plaisir à aller dans une morgue d'animaux ? Il parvenait à ce tour de prestidigitation. Il nous illustrait tous les degrés des lésions que nous allons rencontrer en clinique. Il expliquait leur étiologie et leur pathogénie, il en rappelait les symptômes, le traitement, la prophylaxie. Ensuite, devant un animal malade, nous pouvions revisualiser les lésions suspectées, ce qui nous permettait de beaucoup mieux comprendre le véritable état de l'animal et facilitait le diagnostic et le pronostic.

Enfin, je voudrais honorer la mémoire d'un grand maître de clinique médicale, le professeur Michel Fontaine. Il était clair et posé. Il avait l'art de nous démontrer qu'un cas clinique apparemment simple et facile pouvait cacher une maladie grave. C'était un grand professeur de médecine interne et son vade-mecum a accompagné toute ma génération. Je me souviens qu'un jour, on nous amena un chien à contrôler avant une intervention de chirurgie esthétique pour ablation d'une petite grosseur dysharmonieuse à l'épaule. Après une séance de maïeutique approfondie de la propriétaire suivie d'une radiographie pulmonaire, nous découvrîmes que le chien buvait énormément ! Près de vingt litres d'eau par jour ! Il mangeait normalement et gambadait sans effort, pourtant sa radio révéla un véritable lâcher de ballon de tumeurs dans les deux poumons. Après un diagnostic

différentiel avec un diabète sucré, une néphrite chronique, une potomanie psychogène... il fut déduit que la polydipsie provenait clairement d'une forte insuffisance de sécrétion d'hormone antidiurétique hypophysaire, responsable de la réabsorption de l'eau au niveau rénal. L'origine était donc très probablement une tumeur post-hypophysaire primitive. Il s'ensuivit que le chien faisait un diabète insipide dû à l'insuffisance de sécrétion de cette hormone, provoquée par une tumeur primitive post-hypophysaire avec métastases pulmonaires et ganglionnaires. Ce bref exemple illustre la qualité de l'enseignement clinique professé alors que nous ne disposions pas des méthodes d'investigation de la médecine humaine : scanner, IRM, dosages hormonaux...

Nous pouvons maintenant aborder votre expérience de médecine vétérinaire !

Quand je pratiquais mon métier de clinicien, j'en retirais l'immense satisfaction de pouvoir guérir. C'est le côté magique et fascinant de la médecine. J'ai exercé en clientèle rurale et urbaine environ un an. Cela faisait suite à trois années de clinique à l'École. J'aimais la médecine subtile et complexe, et la chirurgie que je trouvais spectaculaire. Nous apprenions les bases du geste chirurgical chez les petits carnivores. La césarienne se pratiquait couramment chez la chienne et la vache mais peu de vétérinaires se hasardaient alors à endormir profondément une truie ou une jument de peur des accidents d'anesthésie. Faute de chirurgie, il était fréquent que des truies parturientes décèdent à la suite d'une torsion de l'utérus, impossible à réduire autrement. J'étais sensibilisé à ce problème car un cas semblable avait eu une issue fatale dans la ferme de mes beaux-parents. Jeune remplaçant, confronté à une telle pathologie, je fus fort embarrassé. Je ne parvenais pas à faire progresser l'expulsion des porcelets avec le traitement classique d'injection d'ocytocine. Le diagnostic de torsion utérine s'imposait. Demandant l'avis du praticien que je remplaçais, il me déconseilla fortement d'opérer mais ne me proposa pas de solution de rechange. Ce cas clinique devint pour moi un vrai problème de conscience. Si je ne faisais rien, la mère et ses petits allaient mourir. Si je faisais une césarienne : le pronostic était sombre et ma responsabilité directement engagée. L'attente de ma seconde visite avait largement laissé le temps à l'ocytocine d'agir ; l'éleveur comprit la gravité de la situation. Il savait que des truies étaient décédées à la suite de torsion de l'utérus, qui est particulièrement long chez la truie en raison de l'abondance des petits (8 à 12). Au cours du trajet, j'avais imaginé une stratégie d'intervention limitée. Je confirmai l'évidence du diagnostic et lui proposai de faire une laparotomie avec détorsion manuelle, c'est-à-dire d'endormir l'animal avec un tranquillisant, ouvrir la paroi abdominale pour introduire une main gantée dans la cavité abdominale, détordre la corne utérine, puis faire progresser manuellement les porcelets vers l'extérieur, tout en les récupérant par le vagin de l'autre main. C'était osé mais évitait les risques de complications de la césarienne chez la truie. Cette approche ne nous avait jamais été enseignée, bien que le professeur d'obstétrique, monsieur Lagneau, ait été remarquable. Touché par ma franchise, l'éleveur m'encoura-

gea à tenter l'opération. Elle réussit et il n'en croyait pas ses yeux. Lui et sa femme furent contraints de nourrir les porcelets au biberon, avec un lait de truie en poudre que je leur donnai : les mécanismes endocriniens préparatoires de la montée laiteuse n'avaient pas eu le temps de s'enclencher. La mère et ses petits furent sauvés. Une certaine complicité reconnaissante s'ensuivit, que n'apprécia guère le véto que je remplaçais. Un vétérinaire remplaçant était responsable de tous ses actes médicaux, même sans avoir soutenu sa thèse qui n'était obligatoire que pour s'installer.

Une différence importante entre la médecine vétérinaire et la médecine humaine était notre grande marge d'intervention : nous ne pouvions pas faire appel à des spécialistes qui n'existaient pas, et encore moins en cas d'urgence ; mais nous n'avions pas la lourde responsabilité d'intervenir sur un être humain. Une autre différence était l'obligation de pratiquer une médecine économique car la marge bénéficiaire des éleveurs était fort réduite. En région laitière, notre travail ressemblait souvent à celui du médecin urgentiste, sans le secours de l'hôpital. Chaque jour, nous étions confrontés à une ou plusieurs urgences : accouchement, météorisation, fièvre de lait, mammite colibacillaire, renversement de matrice, tétanie d'herbage... les éleveurs attendaient de nous d'être efficaces à un prix d'intervention très modéré. Tout arrêt de production laitière leur coûtait cher : c'était leur principale source de revenus. Nous étions de toute façon toujours trop chers. Leur marge sur un veau malade d'entérite avec déshydratation disparaissait vite après traitement. Un porc, une poule ou un lapin malade pouvait se révéler contagieux pour tout l'élevage : il fallait agir vite. Le métier n'était pas facile mais gratifiant pour un jeune véto. Au cours des stages successifs, les praticiens nous initiaient à cette médecine de terrain dont nous avons appris la théorie à l'École. Faire un remplacement dans un cabinet de plusieurs véto était très formateur car on profitait des conseils de chacun. De telles associations étaient encore rares à cette époque mais j'ai eu la chance d'en profiter à Rennes, en exerçant dans une clientèle mixte, pendant les trois mois de deux étés successifs. Chaque véto possédait son domaine d'excellence. Nous étions de service le jour et d'urgence une nuit sur trois. Il fallait que l'animal soit très rapidement rétabli, trois jours en moyenne pour les cas graves. Sinon, on était vite déconsidéré et le client ne nous rappelait plus. Une pneumonie de vache laitière était soignée en trois à cinq jours, avec de fortes doses de pénicilline. Il ne fallait pas faire attendre une délivrance placentaire sous peine d'infection, mais pas non plus intervenir trop tôt à cause des risques d'hémorragies. Une mammite devait être guérie rapidement, l'éleveur dépendant trop du lait pour vivre. Dans la mammite colibacillaire, le lait devient en quelques heures comparable à de l'eau blanchâtre et la température de l'animal peut s'élever à plus de 41°C. Si l'on n'intervient pas en urgence, l'animal peut mourir rapidement de septicémie : une prolifération explosive de colibacilles entraîne une brutale intoxication par les endotoxines sécrétées. Ces challenges étaient stimulants. Les cas chroniques étaient toutefois rarement soignés chez les animaux de rente qui finissaient vite à l'abattoir. Les paysans ne pouvaient pas faire de sentiment, à la différence des clients en

Brebis Ile-de-France et ses petits.



Vache Normande.



©INRA - Catherine Madzak

médecine canine où la dimension affective est primordiale et l'aspect économique moins préoccupant. La médecine des petits carnivores permet de soigner des cas médicaux compliqués. Actuellement, tous les praticiens de médecine canine ont la possibilité de faire des radios et leur petit labo d'analyses apporte des renseignements devenus indispensables. Récemment, j'assistais chez un jeune confrère intéressé par la radiologie interventionnelle, au cas d'un chat accidenté qui présentait à la fois, une fracture du fémur et un pneumothorax avec perforation de l'un des poumons. Il l'a sauvé grâce à deux opérations chirurgicales successives, thoracique puis orthopédique. Autrefois, nous n'osions pas nous aventurer dans la chirurgie thoracique, autrement qu'expérimentalement à l'École, avec l'aide d'un chirurgien spécialisé en médecine humaine. Le niveau actuel de certains internes vétérinaires en chirurgie est devenu impressionnant, grâce à leur formation de perfectionnement en hôpital. Un jour, à l'INRA, j'ai eu l'occasion de recruter un tel chirurgien qui avait travaillé dans de grandes équipes de l'AP-HP. Il était motivé pour faire de la recherche, en dépit des pertes financières considérables qu'il allait subir. Malgré tous mes efforts, je ne suis pas parvenu à lui obtenir un poste. On était loin des Trente Glorieuses !

En clientèle, il fallait demeurer attentif aux risques de complications. Après un accouchement ou une délivrance placentaire incomplète, il pouvait s'ensuivre des problèmes de métrites puis de stérilité, de corps jaunes persistants, de pneumonie ou même de septicémie. Une pathologie grave pouvait se cacher derrière un symptôme anodin. Une chienne qui ne voulait pas manger pouvait présenter une infection de l'utérus (un pyomètre) qui nécessitait une forte antibiothérapie pour enrayer une septicémie, ou une intervention chirurgicale rapide... Elle pouvait encore présenter une grossesse nerveuse (pseudogestation) avec lactation ou des troubles digestifs ou hépatiques... J'ai eu la chance d'être formé par d'excellents praticiens et cela m'a souvent été utile par la suite. Il fallait écouter attentivement les

précieuses observations des propriétaires, elles étaient souvent déterminantes pour le diagnostic. Mais il fallait aussi être vigilant pour ne pas se laisser entraîner sur de fausses pistes. Un examen approfondi restait indispensable même si l'éleveur s'impatientait de nous voir appliquer "le" traitement. Il devinait parfois le diagnostic, encore fallait-il s'en assurer. Inversement, voyant notre jeunesse, certains vieux paysans nous tendaient des pièges sur l'âge des chevaux, par exemple... pour vérifier à leur manière nos compétences ou bien gardaient, volontairement ou non, une information capitale. En cas d'urgence, il convenait de se hâter tranquillement de peur de négliger un symptôme crucial tel qu'une déchirure de matrice, une hémorragie interne, une hypothermie ou une hyperthermie, ou parfois une mauvaise manœuvre obstétricale pratiquée puis cachée par l'éleveur. Un diagnostic différentiel entre plusieurs maladies était indispensable pour ne pas se laisser abuser par une première impression. Une bonne intuition ne suffisait pas. Il fallait de la méthode et de la rigueur. Examiner soigneusement l'animal, surtout si le diagnostic paraissait assez évident et que l'on était pressé par d'autres visites qui attendaient. Ces règles capitales de sémiologie étaient appliquées...

La "fièvre de lait" peut être considérée comme un véritable cas d'école de pathologie rurale, tellement nous la rencontrons souvent en région laitière. On l'appelait aussi fièvre vitulaire mais elle n'a rien à voir avec la fièvre puerpérale, par exemple, qui est une infection grave après la parturition. C'est en fait une hypocalcémie et non une hyperthermie, qui a lieu juste après l'accouchement. Elle est spectaculaire par sa symptomatologie et par sa guérison. La vache, grande laitière, est épuisée en calcium par ses gestations et lactations successives : un jour, l'éleveur la retrouve par terre, comme paralysée. Il panique s'il n'a jamais entendu parler de cas identiques. Elle ne peut pas se relever. Si l'on n'intervient pas, l'hypothermie s'aggrave rapidement et l'animal meurt. Quand on arrive, il faut d'abord poser le diagnostic sans se tromper car certains traitements peuvent être contradictoires



et provoquer le décès de l'animal. Il convient de ne pas confondre avec une paralysie due à une compression de nerf à la suite d'un accouchement par extraction forcée, surtout avec la vèleuse, ni avec une tétanie d'herbage, ou une hémorragie interne... En général, une forte laitière paralysée quelques jours après vêlage doit faire songer systématiquement à la fièvre de lait. L'administration de calcium et de magnésium confirmera le diagnostic. La prise de température est indispensable pour apprécier le pronostic car une hypothermie avancée prouve que la vache a attendu et signe la gravité de son état. L'injection intraveineuse de calcium chez une vache en grande hypothermie peut l'achever et impliquer gravement la responsabilité du vétérinaire. De plus, on ne peut pas pratiquer à l'étable le dosage sanguin du calcium et du magnésium et toute perte de temps aggraverait le pronostic. Par ailleurs, il ne suffit pas de perfuser du calcium et du magnésium. Il faut aussi, ô mystère de l'art vétérinaire, gonfler la mamelle, quartier par quartier, aussi tendue qu'un ballon de football. On introduit la longue canule stérile profondément dans chaque trayon et on gonfle avec une poire ou une bombe. Si on ne le fait pas, la vache ne se relève qu'au bout de longues heures angoissantes pour le paysan qu'on ne reverra plus! Ce geste empirique est le résultat d'observations anciennes, bien avant que l'on comprenne l'étiologie hypocalcémique de cette maladie métabolique. On se moquait sottement à l'École des vétérinaires "empiriques", l'équivalent des rebouteux et des guérisseurs chez les humains. Après le gonflage de la mamelle, on repart tranquillement se laver les mains, puis on revient en donnant négligemment un petit coup de pied dans les fesses de la vache qui se relève alors instantanément. Il y a un côté magique à soigner une fièvre de lait. On se sent vraiment utile et on est fier de son métier. Tous les vétérinaires pratiquent encore cette technique empirique du gonflage de la mamelle. Personne ne savait clairement comment elle fonctionnait mais sans ce geste, le traitement n'était pas aussi efficace. Par la suite, les firmes pharmaceutiques ont simplement remplacé la poire par une bombe de gaz stérile. Cette pratique qui interpellait les vétérinaires, n'avait pas d'explication véritable. Elle me donnait envie d'analyser les mécanismes physiopathologiques impliqués, mais je n'en avais pas les moyens. J'ai enfin obtenu l'explication que je recherchais depuis des années en suivant les cours du DEA d'endocrinologie du professeur Alfred Jost, à la faculté des sciences de Paris. Il ignorait les fièvres vitulaires mais son enseignement possédait l'explication de l'efficacité de nos traitements. Par la suite, il fut nommé professeur au Collège de France et m'invita plusieurs fois à donner des séminaires sur les mécanismes de contrôle de la croissance fœtale puis sur la trophoblastine. Il devint secrétaire perpétuel de l'Académie des Sciences. En 1965, on découvrait une nouvelle hormone, la thyrocalcitonine sécrétée par la glande thyroïde, en plus de l'hormone thyroïdienne (la thyroxine) et de l'hormone parathyroïdienne (la para-

thormone). En gonflant la mamelle, on crée un arc réflexe à partir des nerfs mammaires. À travers la moelle épinière, on stimule les nerfs thyroïdiens qui provoquent la décharge sanguine de thyrocalcitonine. En augmentant le calcium ionisé du sang, elle abaisse le seuil des contractions neuromusculaires, ce qui permet à l'animal de se relever.

Comment, à partir de cette école qui formait essentiellement des vétérinaires praticiens, êtes-vous entré dans le monde de la recherche ?

Cela s'est imposé à moi progressivement. Le métier de vétérinaire ne m'intéressait pas à des fins mercantiles. L'argent n'avait pas pris la place d'aujourd'hui. Un besoin impératif de mieux comprendre a été l'une des motivations profondes qui m'ont conduit à désirer faire de la recherche. Une insatisfaction résultait de certains cas cliniques incomplètement résolus qui me poussaient à approfondir mes investigations. L'exercice quotidien de la médecine vétérinaire m'apportait de grandes joies mais aussi beaucoup de questionnements. Certains animaux étaient guéris sans que je sache toujours bien ce qui s'était passé, car les analyses biologiques complémentaires étaient onéreuses et réservées à quelques cas complexes et rentables. Notre objectif principal était l'efficacité de traitements bon marché, 10 à 100 fois moins coûteux qu'en médecine humaine. Nous disposions d'antibiotiques majeurs, à large spectre comme la pénicilline, la streptomycine, les tétracyclines. Les antibiotiques mineurs étaient onéreux. Nous ne pouvions pas nous permettre d'attendre les résultats du laboratoire avant de soigner les animaux atteints d'infection aiguë. C'est seulement à la suite d'échecs thérapeutiques par antibiorésistance, que nous demandions l'identification précise du germe et son antibiogramme, parfois même un autovaccin, pour soigner certaines mammites contagieuses à répétition. Il existait aussi des cas de maladies où nous étions terriblement dépourvus. Par exemple, on connaissait mal les groupes sanguins des bovins : quand un animal présentait une grave anémie à la suite d'une maladie parasitaire sanguine, comme la babésiose, l'équivalent de la piroplasmose des chiens ou des chevaux, il restait dangereux de pratiquer une transfusion sanguine entre membres proches de la même famille faute des tests de compatibilité sanguine adéquats. L'objectif primordial en clientèle rurale étant l'efficacité du traitement, cela nous conduisait souvent à soigner plusieurs éventualités pathologiques à la fois. Le client était satisfait et se souciait comme d'une guigne de l'agent causal. J'allais ressentir toute ma vie cette frustration intellectuelle : je refusais de travailler ainsi. J'étais encouragé dans cette voie peu lucrative de la Recherche par mon épouse qui a montré son désintéressement en maintes occasions.

La clinique me passionnait mais j'étais contraint de choisir. Les stages et les remplacements m'ont permis d'assimiler les cours théoriques et pratiques enseignés à l'École. Mon expérience clinique m'a été précieuse tout au long de ma carrière et de ma vie personnelle. Elle a souvent servi de références à mes connaissances médicales ou de base pour mes investigations. La fréquentation du milieu rural et de ses problèmes

d'élevage a été utile pour mieux orienter ma recherche vers les besoins agronomiques. La pratique de la médecine habitue aussi à décloisonner complètement les disciplines universitaires. En face d'un animal malade, on fait appel aussi bien à l'anatomie, la physiologie qu'à la microbiologie, la parasitologie, l'alimentation, la génétique, la biochimie...

Quels ont été vos premiers contacts avec l'INRA ?

Après mon DEA d'endocrinologie en 1966, je rédigeai ma thèse de doctorat vétérinaire sur "La prolactine placentaire ou l'hormone de croissance et de lactation du placenta". L'activité de cette hormone avait été mise en évidence chez la souris et la purification réalisée chez l'homme. On ignorait son existence dans les autres espèces. Je m'étais lancé le défi de réaliser une bonne thèse pour prétendre faire de la recherche; mes travaux reçurent un prix de l'ENVA et de la faculté de médecine de Paris.

Comme je désirais un poste de chercheur, le professeur de physiologie de l'École d'Alfort, Henri Le Bars qui dirigeait ma thèse, me recommanda à l'INRA au professeur Charles Thibault. Notre entretien dura plus d'une heure durant laquelle ce dernier testa mes motivations. Il voulait vérifier qu'il ne s'agissait pas d'une toquade de jeune vétérinaire qui repartirait dès les premières difficultés rencontrées. Il avait besoin d'étoffer ses équipes de physiologie des poissons et de physiologie de la laine, des fourrures et des toisons. Devant mon peu d'enthousiasme pour ces domaines, il se résigna à m'envoyer voir le directeur du laboratoire de physiologie de la lactation, Robert Denamur qui me questionna abondamment sur mon parcours, mes centres d'intérêt, mes motivations pour la recherche, sur la nouvelle hormone du placenta que j'étudiais. On lui avait promis un poste et il appréciait ma formation vétérinaire.

Les directeurs de laboratoire justifiaient auprès du chef de département leur besoin de personnel supplémentaire. On était dans une période faste pour les instituts. Durant les Trente Glorieuses, la recherche française a bénéficié d'une forte croissance, favorisée par de Gaulle à partir des années 1960. On était loin des politiques récentes prétendument en faveur de la recherche mais qui l'asphyxient de plus en plus. Le poids de l'administration restait modéré. Elle ne s'enflait pas constamment, telle la grenouille de La Fontaine, au détriment du personnel des labos. Elle était encore vraiment contrôlée par les chercheurs. L'influence du politique était positive et notre mission claire. On ne rencontrait pas dans les instituts les problèmes de survie des chercheurs. En plein essor, le laboratoire de physiologie de la lactation a profité pendant dix ans d'un taux d'expansion inimaginable aujourd'hui, de près d'un poste par an !²

L'INRA était en pleine croissance. C'est pendant cette période de prospérité qu'ont été créés les centres de recherches animales à Theix, près de Clermont-Ferrand, et à Nouzilly, près de Tours. Ils complétaient le dispositif de Jouy; il faut avouer que l'on partait de bien bas.

Pendant plus de six mois, à chacune de mes visites en attendant le poste promis, nous en profitions avec Robert Denamur pour discuter divers points scientifiques de ma thèse. J'appréciais ses connaissances encyclopédiques, sa

rigueur, ses doutes. Cette attente devenait initiatique, à la manière des compagnons du Tour de France, comme j'ai pu le constater avec mon fils aîné. Elle permettait de vérifier la véritable motivation du postulant. Nous n'étions pas à l'époque actuelle des dirigeants d'entreprises aux "coups tordus", le management était en général loyal. Nous avions confiance et pouvions facilement nous concentrer sur notre travail. Durant cette année 1966, j'ai été à la fois moniteur de travaux pratiques de physiologie animale à la faculté des sciences de Paris, enseignant de sciences naturelles en classe terminale et étudiant en DEA. Presque tous les après-midi, nous avions quatre heures de travaux pratiques d'endocrinologie et suivions le matin des cours de divers certificats. Fin 1966 et début 1967, je rédigeais ma thèse de doctorat vétérinaire. Je vivais de quelques remplacements bien rémunérés et de l'aide de mon épouse qui travaillait. Je suis entré à l'INRA le 2 mai 1967, comme agent contractuel scientifique (ACS). Robert Denamur m'avait décrit des expériences, non publiées, qu'il avait réalisées chez la brebis gravide et qui suggéraient la sécrétion d'une hormone lactogène placentaire, à partir du milieu de la gestation. L'ablation de l'hypophyse, donc la suppression de la prolactine et de l'hormone de croissance, n'empêchait pas une croissance mammaire d'environ 50%. Ces données étaient précieuses pour la rédaction de ma thèse et Robert Denamur m'autorisait à en faire état sous forme de communication personnelle. Je lui en étais reconnaissant. Je pouvais lui poser quantité de questions et tester à chaque fois de nouvelles idées. Nos discussions étaient très stimulantes. J'étais heureux de découvrir un vrai spécialiste de physiologie de la lactation. Il était très apprécié par Alfred Jost, Charles Thibault et Hubert Clauser qui avaient tous accepté de faire partie du jury de sa thèse de doctorat d'État (ès-sciences naturelles) sur la "Contribution à l'endocrinologie comparée de la lactogénèse". Cette thèse principale avait été complétée par une seconde dont le sujet avait été proposé par la faculté sur "Le contrôle du corps jaune chez les ruminants domestiques". C'était l'usage de soutenir deux thèses dont la seconde était davantage bibliographique, mais la sienne fut expérimentale. D'ordinaire, les professeurs d'école ou d'université se comportaient en mandarins et restaient distants des étudiants, ce n'était pas du tout le cas de Robert Denamur.

Quels diplômes étaient alors exigés pour faire une thèse de doctorat d'État ?

Les agronomes (Robert Denamur, Jacques Labussière, Claude Delouis) et les vétérinaires (Jack Martinet, Guy Pétrissant, Guy Kann), avaient été obligés de passer tous les certificats d'une licence (bac+4) pour être autorisés à soutenir une thèse d'État. Heureusement en 1966, une réforme intelligente n'exigeait plus la licence complète mais seulement un DEA (dernière année du Master actuel) pour les médecins, véto, pharmaciens et ingénieurs. Il était cependant conseillé de suivre les certificats correspondants à la spécialité universitaire choisie; ces équivalences nous paraissaient légitimes vu les diplômes déjà obtenus. Un certificat de biochimie générale était considéré comme quasiment

² Robert Denamur a pu ainsi recruter successivement: Jacques Labussière, Guy Pétrissant, Claude Delouis, Philippe Richard, Guy Kann, moi-même, Louis-Marie Houdebine, Jean Djiane, Michèle Bousquet-Ollivier et Eve Devinoy.



Robert Denamur 1968.



indispensable pour faire de la recherche, ce qui équivaldrait aujourd'hui à un gros module de biologie moléculaire. À cette époque, nous étions dans les dispositions suivantes : les problèmes d'emploi ne se posaient pas pour ceux qui voulaient travailler. Un jeune véto trouvait facilement des remplacements et les candidats chercheurs étaient peu nombreux en raison des sacrifices financiers que cela entraînait. En cas d'échec dans la recherche, il était toujours possible de redevenir praticien. Les jeunes avaient confiance dans l'avenir. Nous entrions comme chercheurs rapidement après nos études. Nous avons une véritable progression de carrière. La situation était bien plus favorable qu'aujourd'hui.

Quelle était la nature des problèmes agronomiques étudiés dans votre laboratoire de physiologie de la lactation ?

Les pénuries de la guerre et de l'après-guerre ont longtemps marqué profondément les esprits. Les objectifs agronomiques du secteur animal de l'INRA étaient donc l'augmentation des productions, principalement de la viande et du lait. Pour atteindre ces buts, on estimait que nos connaissances sur la biologie des animaux d'élevage étaient insuffisantes. Les études sur l'élevage, la génétique, la nutrition, la reproduction, la pathologie et les technologies des produits animaux y étaient développées au sein de grands départements spécialisés. Le département de physiologie animale s'était concentré sur les recherches de physiologie de la reproduction, au sens large, dont la physiologie de la lactation.

Augmenter la production laitière revenait pour un physiologiste à mieux comprendre chacune des étapes de la physiologie de la lactation. Le but était de les améliorer, en diffusant les découvertes à travers l'enseignement, les publications, les congrès, les instituts techniques d'élevage et les éleveurs. Notre mission apparaissait claire, ce qui n'est pas toujours le cas aujourd'hui pour un jeune chercheur et même un directeur de recherche. Les modèles expérimentaux de choix étaient les ruminants : la vache, la

chèvre, et surtout la brebis pour sa facilité de manipulation et son plus faible coût. Les principaux stades physiologiques de la lactation sont le développement de la glande mammaire c'est-à-dire la croissance et la différenciation du tissu mammaire (mammogénèse), l'apparition du lait dans les alvéoles mammaires (lactogénèse), la montée laiteuse au moment de la parturition et l'entretien de la production laitière (galactopoièse), les conditions de l'éjection du lait, lors de l'allaitement et de la traite, participant au maintien de la sécrétion. Chacune de ces étapes dépend d'équilibres hormonaux complexes et partiellement variables selon les espèces. À chaque stade physiologique, elles favorisent ou freinent les processus de développement de la glande mammaire et la sécrétion du lait c'est-à-dire la synthèse de ses protéines, de son sucre, le lactose ou des sucres complexes du colostrum, de ses graisses et de leur excrétion ; ces régulations hormonales initient ou inhibent la synthèse des caséines (α , β , κ), de la lactalbumine, de la β -lactoglobuline, des enzymes du lactose comme la lactose synthétase...

Quelles sont les hormones qui contrôlent la lactation ?

Les hormones qui agissent sur le développement mammaire sont les œstrogènes et la progestérone (stéroïdes ovariens), le cortisol et la cortisone (stéroïdes surrénaliens), des hormones protéiques (la prolactine, l'hormone de croissance et l'hormone lactogène placentaire), des hormones peptidiques (l'ocytocine d'origine post-hypophysaire et l'adrénaline d'origine surrénalienne). Le cortisol et la cortisone amplifient la synthèse du lait alors que la progestérone la freine. L'ocytocine permet l'éjection du lait alors qu'une hormone de stress, l'adrénaline, l'inhibe. Les équilibres hormonaux qui contrôlent le développement mammaire diffèrent selon le stade, le nombre de gestation et l'espèce. Une gestation supporte simultanément une lactation chez la vache et la chèvre mais pas chez la brebis. Après l'accouchement, la montée laiteuse se fait plus ou moins bien, ce qui affecte la lactation. Cette dernière diminue selon l'importance de la sécrétion de progestérone, elle-même régulée par d'autres hormones. Des perturbations endocrines peuvent donc affecter tous les stades physiologiques de la production laitière.

La prolactine est l'hormone indispensable à toute lactation. À chaque traite et chaque tétée, sa sécrétion est stimulée. Elle joue un rôle déterminant dans la montée laiteuse ; en effet, le blocage de sa sécrétion par injection d'un médicament, la bromocriptine, au moment de la parturition, inhibe complètement la lactation des ruminants. D'ailleurs, ce produit ou ses dérivés sont utilisés pour tarir une lactation dans la plupart des espèces dont la femelle, et chez les chiennes qui présentent des grossesses nerveuses. La bromocriptine que j'ai abondamment utilisée au cours de nombreuses expérimentations est commercialisée en médecine humaine sous le nom de Parlodel. C'est un dérivé d'une moisissure, l'ergot de seigle. Il sert aussi à bloquer la sécrétion de prolactine dans les cas d'adénome de l'hypophyse. Nos études ont montré que durant la gestation, ce médicament n'entraîne pas d'anomalies fœtales apparentes chez la brebis. La bromocriptine découple l'action lactogène

de la prolactine de celle de l'hormone lactogène placentaire dont la sécrétion n'est pas affectée par ce produit. Elle permet aussi de désaturer les récepteurs à la prolactine pour les quantifier. Des différences substantielles existent entre les propriétés de l'hormone lactogène placentaire humaine et celle de ruminants ainsi qu'entre les hormones de croissance de ces espèces. L'administration intramusculaire d'hormone de croissance hypophysaire bovine augmente de 20 à 30% la production laitière chez les ruminants, alors que la prolactine n'a pas cet effet. L'hormone de croissance est l'hormone limitante de la lactation chez la vache, la chèvre et la brebis. C'est cette propriété que voulait exploiter Monsanto, en 1984, en produisant une hormone de croissance recombinante pour augmenter la production laitière des vaches. Cette société avait aussi l'intention de produire, par transgénèse dans le lait de ruminants, d'autres protéines recombinantes plus complexes pour servir de médicaments.

Comment étudiez-vous la lactation à l'échelle de la cellule ?

Étudier une fonction physiologique à des fins agronomiques conduit à l'analyse des régulations des mécanismes cellulaires, dans leurs relations inter-organes, aux niveaux intercellulaires et intracellulaires, au niveau du génome, de la synthèse des protéines du lait, de leur excrétion...

Pour des raisons agronomiques, notre laboratoire privilégiait les études sur animaux de rente mais s'intéressait aussi à des modèles plus simples pour mieux appréhender la complexité biologique: la lapine, la souris, la rate ou le cobaye aux nombreuses références bibliographiques disponibles. Nous prenions également en compte les données physiopathologiques humaines. Dans notre laboratoire, nous privilégions les cultures *in vitro* en fragments d'organes par rapport aux cultures de lignées cellulaires. Elles étaient considérées comme bien plus proches des conditions physiologiques naturelles. En effet, les lignées de cellules isolées perdent des spécificités de régulation à la suite de la privation de leur environnement cellulaire et acquièrent des propriétés d'immortalisation, lors des nombreux repiquages successifs. Des fragments frais de glande mammaire étaient découpés, à la taille d'une tête d'épingle, puis cultivés par 10 ou 15 morceaux sur des grilles, dans des petites boîtes de Pétri. Ces cultures organotypiques permettaient l'étude d'un mélange de cellules mammaires dans un environnement hormonal contrôlé. Robert Denamur refusait catégoriquement la facilité de l'usage des lignées cellulaires; elles étaient pourtant abondantes à cause des nombreuses études de cancérologie. On peut dire que cette stratégie était à l'opposé de celle d'aujourd'hui où l'on est davantage préoccupé par des résultats rapides facilement publiables, que par l'utilisation de conditions de culture plus physiologiques.

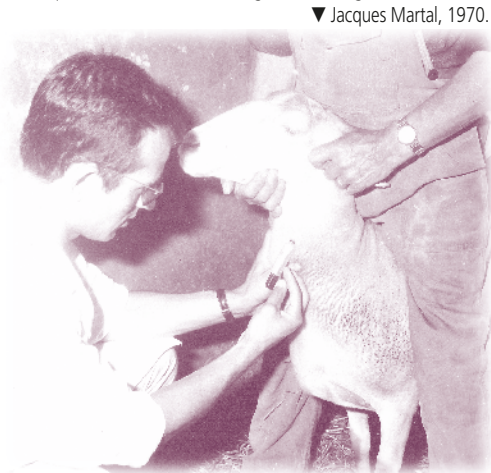
Comment était organisé votre laboratoire de physiologie de la lactation ?

Robert Denamur distribuait à chacun un pan entier de recherche, ce qui nous permettait d'être entièrement responsables et de nous épanouir. Il avait défriché le thème

par diverses expériences préliminaires. La physiologie de la lactation constituait un énorme domaine aux multiples applications agronomiques potentielles. Elle avait été moins étudiée que la physiologie de la reproduction. L'essentiel des travaux avait été réalisé chez les rongeurs et n'était transposable que de manière très partielle aux animaux de rente. Robert Denamur étudiait les équilibres endocriniens de la lactation parallèlement chez deux espèces, la brebis et la lapine. Il avait mis Jacques Labussière sur l'étude des mécanismes de la traite chez la brebis, la vache et la chèvre et Jack Martinet sur l'étude de l'hormone d'éjection du lait, l'ocytocine. Il avait demandé à Philippe Richard, neurophysiologiste, d'aller compléter sa formation en électrophysiologie chez madame Fessard, professeur réputée à l'Institut Marey et à l'École des Hautes Études, dans le but d'analyser les structures cellulaires du contrôle nerveux central et périphérique de la stimulation de l'ocytocine. Plus tard, Michèle Ollivier-Bousquet étudia l'influence de cette hormone sur le trafic intracellulaire des protéines du lait.



▲ Jacques Labussière, 1958. Dosage ADN de la glande mammaire.



▼ Jacques Martal, 1970.

Pierre Gaye avait mis au point la plupart des techniques biochimiques de dosages et de purification utilisées au laboratoire avant de se concentrer sur l'étude des mécanismes de synthèse des protéines du lait à l'échelle cellulaire. Louis-Marie Houdebine, chimiste et biologiste de formation, étudiait avec Eve Devinoy la régulation hormonale de la transcription des gènes des protéines du lait. Il deviendra plus tard un expert français réputé de la transgénèse animale et des OGM. Guy Pétrissant avait été vétérinaire à la campagne pendant plus de quinze ans et s'était complètement recyclé dans la biochimie des acides nucléiques: il avait isolé, à partir de tissu mammaire de brebis, l'un des premiers ARN de transfert de mammifères (*ARNt*). Ces ARNt apportent les acides aminés à l'ARN messenger (*ARNm*) pour fabriquer les protéines. Les connaissances de Guy Pétrissant dans la purification des protéines et des acides nucléiques profitaient à tout le laboratoire. En endocrinologie, Robert Denamur a longtemps buté sur l'impossibilité de doser avec précision les hormones protéiques du sang. La radio-immunologie a révolutionné ce domaine de la médecine et de la physiologie. Cette méthode est spécifique et extrêmement sensible, au milliardième de gramme (10^{-9} g ou ng). Elle est basée sur la précision de la radioactivité et la spécificité des anticorps. Elle nécessite une hormone hautement purifiée que l'on marque et une hormone non radioactive qui sert de standard. On réalise une compétition entre l'hormone radioactive et l'hormone inconnue (et/ou l'hormone étalon) vis-à-vis d'un immunosérum à forte dilution. La détermination sérique de la prolactine a été confiée à Guy Kann. L'hormone étant pure, résistante et très immunogène, il a réussi rapidement à la doser dans de nombreuses situations physiologiques. Robert Denamur me demanda ensuite de doser l'hormone de croissance par la même méthode. Claude Delouis étudiait, *in vitro*, en culture de fragments de tissu, les composantes hormonales nécessaires à la croissance mammaire et à la sécrétion lactée chez la lapine puis la brebis. Ses résultats précisèrent, de manière rigoureuse, ceux obtenus chirurgicalement par Robert Denamur chez l'animal entier. Jean Djiane se concentra sur la sensibilité du tissu mammaire aux hormones lactogènes et approfondit successivement ses analyses sur les récepteurs mammaires à la prolactine, à l'hormone de croissance et à l'hormone lactogène du placenta.

En quoi ont consisté vos premiers travaux au laboratoire de physiologie de la lactation ?

Dès mon arrivée en 1967, à la suite de ma thèse de doctorat vétérinaire et de mon DEA sur le même sujet, j'avais proposé à Robert Denamur d'essayer de caractériser l'existence probable d'une hormone lactogène placentaire chez les ruminants. Il avait refusé net en balayant ma proposition d'un revers de main: *Cela n'est pas mûr!* Sans autres explications, il voulait signifier que nous manquions de tests suffisamment précis pour suivre les étapes de la purification. Bien que franchement déçu, je savais que nous ne disposions que de méthodes lourdes, semi-quantitatives donc insuffisantes pour caractériser des centaines d'échantillons

à la sortie des colonnes de purification. On y était bien parvenu pour l'hormone lactogène placentaire humaine mais avec des moyens industriels dont nous ne disposions pas. Après son refus, j'ai proposé à Robert Denamur de faire de la chirurgie tellement je le voyais débordé. De plus, j'avais envie d'acquérir les techniques chirurgicales difficiles et originales qu'il pratiquait. Mais il repoussa ma proposition avec un sourire, comme il savait si bien le faire avec les techniciennes du labo: *Non merci Martal, vous êtes gentil mais vous ferez de la biochimie!* Je pâlis de mécontentement parce que la biochimie n'était pas ce que je préférais. Pourtant, ce fut la chance de ma vie! En effet, s'il avait accepté la proposition que je lui faisais, cela lui aurait rendu service mais m'aurait cantonné à un rôle de chirurgien. Alors qu'en m'obligeant à faire de la biochimie, il me permettait d'acquérir les méthodes nécessaires à de futurs travaux, notamment à l'isolement et la caractérisation de l'hormone lactogène du placenta de ruminant. On considérait volontiers à l'époque que les découvertes en biologie passaient nécessairement par la biochimie, comme aujourd'hui la biologie moléculaire est une porte obligatoire. Certains pourraient s'étonner de notre obéissance, mais je n'étais pas dans un état d'esprit rebelle. Quoique de nature indépendante, je respectais l'expérience de mes aînés. J'étais dans la reconnaissance de tout ce que j'avais l'occasion d'apprendre. J'étais heureux d'appartenir à une équipe à la pointe des savoirs. J'appréciais les découvertes scientifiques de Robert Denamur, elles m'impressionnaient. Je lui faisais confiance. Il était l'opposé d'un arriviste, il servait seulement sa curiosité et sa passion de comprendre. J'étais fier de servir, avec lui, la Connaissance de la Vie. François Jacob dira: *Le grand danger pour l'humanité n'est pas le développement de la connaissance. C'est l'ignorance.*

Mes premiers travaux consistèrent à mettre au point une méthode quantitative de production du lactose, chez la lapine. Cela apporta une approche déterminante pour la quantification des sécrétions lactées *in vitro*, en culture de tranches de glande mammaire de lapine et de brebis. Ce sujet m'a initié à des méthodes d'isolement et de dosages des sucres. Il était destiné à l'étude des effets des hormones lactogènes et de leur mode de régulation de la lactogénèse. Puis, j'ai été contraint d'abandonner rapidement cette thématique car, comme cela arrive souvent en recherche, une partie importante des perspectives de mon sujet avait été défrichée en quelques années par des équipes anglo-américaines, très performantes. Elles ont démontré que la synthèse du



Jacques Poly.

lactose, qui est sous le contrôle d'une enzyme, la lactose synthétase, est directement dépendante de la synthèse d' α -lactalbumine. La lactose synthétase est constituée, en réalité, d'une enzyme non spécifique de la glande mammaire que l'on retrouve dans le foie et d'autres organes, la galactosyltransférase, qui transfère du galactose à un sucre plus ou moins complexe. Dans la glande mammaire, elle ajoute le galactose au glucose pour former le lactose, en présence d'un co-facteur, l' α -lactalbumine. Cette protéine du lait n'a donc pas qu'un rôle nutritif, comme on le croyait alors, mais aussi un rôle physiologique clé car le lactose est un facteur important de régulation de l'osmolarité du lait avec le calcium et le phosphore, le sodium et le potassium. La synthèse de cette protéine est sous l'action de la prolactine et, ce que je démontrerai plus tard avec Claude Delouis, de l'hormone lactogène du placenta. Curieusement, l' α -lactalbumine présente 85% d'identité structurale avec une enzyme de la salive, le lysozyme. Elle permet d'orienter la synthèse de la galactosyltransférase vers la synthèse du lactose. Or, l'intolérance au lactose de nombreuses populations africaines et asiatiques pose des problèmes de consommation du lait dans des pays régulièrement sujets à la faim alors que d'autres présentent une surproduction du lait. Ceci explique que, beaucoup plus tard, plusieurs programmes de recherche sur la transgénèse animale, avec Jean-Claude Mercier, Pierre Gaye, Solange Soulier, Jean-Luc Vilotte, ont essayé d'améliorer l'assimilation du lactose en augmentant, par génie génétique, la synthèse de l'enzyme de dégradation du lactose, la galactosidase.

Après l'étude du lactose, pourquoi avez-vous étudié l'hormone de croissance ?

En raison de l'importance de l'hormone de croissance dans le contrôle de l'entretien de la lactation, j'ai proposé en 1969 à Robert Denamur de mettre au point le dosage radio-immunologique de cette hormone. Nous pensions que cela allait être rapide car Guy Kann dosait déjà la prolactine par cette technique. D'abord, Robert Denamur m'a demandé, puisque je voulais me mettre à la radio-immunologie, de suivre le cours d'immunologie approfondie de l'Institut Pasteur, l'équivalent d'un DEA. Il considérait que personne n'était vraiment formé dans cette discipline au laboratoire, et qu'il était utile que quelqu'un maîtrise bien cette nouvelle technologie. Cela me convenait parfaitement, bien que ce cours fût réputé difficile. J'avais déjà eu envie de suivre cette formation prestigieuse à la sortie de l'École d'Alfort mais j'avais renoncé pour choisir le DEA d'endocrinologie. Aussi me recommanda-t-il auprès d'un professeur à l'Institut Pasteur, Germain Mocquot qui y enseignait la microbiologie laitière. Il était très difficile de suivre cet enseignement approfondi si l'on n'était pas recommandé, tellement il était convoité. En tant que véto, avec DEA et formation en biochimie, j'ai été accepté. C'était un cours intensif qui m'a énormément apporté dans de multiples domaines : en biochimie des anticorps, en immunité humorale et cellulaire, en physiopathologie. J'ai été beaucoup mieux armé pour comprendre et aborder les problèmes de radio-immunologie et ensuite l'immunologie de la gestation.

Il n'était évidemment pas question d'acheter un kit commercial de dosage de l'hormone de croissance (growth hormone, GH) parce qu'il n'existait pas chez les ruminants. Robert Denamur m'a obtenu de la GH ovine auprès du NIH (National Institute of Health). Malheureusement, l'hormone fournie était 50 fois moins pure que la prolactine. Il était plus difficile de la purifier car l'hypophyse en contient beaucoup moins que de prolactine. Elle restait contaminée à 5% par cette dernière qui était beaucoup plus immunogène. De ce fait, j'obtenais de meilleurs anticorps contre le contaminant prolactinique que d'anticorps contre l'hormone de croissance elle-même ! La GH radioactive, nécessaire à la sensibilité des dosages, était, elle aussi, contaminée par de la prolactine radioactive ; ce contaminant était plus stable que l'hormone de croissance elle-même. Enfin, les taux circulants de prolactine étaient 20 à 100 fois plus élevés que ceux de l'hormone de croissance, ce qui rendait le dosage de l'hormone de croissance imprécis, non spécifique et donc inutilisable. J'étais assez découragé devant autant de difficultés techniques accumulées. En raison de l'importance stratégique de cette hormone dans le contrôle de la production laitière, il était hors de question pour Robert Denamur d'abandonner la mise au point d'un tel dosage, même si cela devait prendre des années ! À force d'opiniâtreté, je suis parvenu à résoudre progressivement tous ces problèmes.

J'ai neutralisé avec de la prolactine les anticorps anti-prolactine contaminants les immunosérums anti-hormone de croissance. Avec des colonnes échangeuses d'ions adaptées à la purification de l'hormone de croissance radio-iodée, le contaminant prolactinique marqué a été éliminé, les conditions standard de radio-iodation ont été diminuées afin d'obtenir une meilleure stabilité de l'hormone marquée. Enfin, un dosage spécifique et très sensible de l'hormone de croissance a été obtenu. Il m'a permis d'étudier cette hormone, pour la première fois chez la brebis et la chèvre, dans de multiples conditions physiologiques liées à la lactation et à la gestation : au cours de la traite, durant le rythme nyctéméral, en fonction du stress, de l'alimentation, et ceci tout au long de la gestation et de la lactation ainsi qu'au moment de la montée laiteuse.

J'étais récompensé de ma persévérance en faisant plusieurs communications dans les comptes rendus de l'Académie des sciences de Paris qui était très cotés.

L'un des avantages des recherches sur les ruminants était leur originalité. Il fallait bien dépasser les multiples obstacles techniques en créant ses propres outils d'analyse mais les publications étaient plus faciles qu'en travaillant chez le rat ou dans l'espèce humaine. La compétition était moins grande. Nous n'avions pas de problèmes avec notre mission d'intérêt agronomique en travaillant sur des espèces d'élevage. Nos supérieurs étaient des chercheurs convaincus : ils comprenaient réellement les problèmes que nous rencontrions et nous encourageaient. Ils ne passaient pas leur temps à nous juger, à nous mettre en compétition ou à limiter nos moyens. Ils étaient vraiment partie prenante du projet qui était aussi le leur. Cette stratégie globale nous permettait de déboucher sur des résultats originaux, en raison de l'éloignement phylogénétique des espèces de référence et de l'étonnante diversité des voies qu'emprunte l'évolution. L'étude des quantités intégrées de production d'hormone de croissance, au cours de la lactation chez la

chèvre, démontrait pour la première fois une forte corrélation entre la décroissance de cette hormone et la baisse de la production laitière.

Je montrais aussi que la décharge de cette hormone était stimulée par la traite, en même temps que celle de la prolactine. J'observais encore un pic de sécrétion d'hormone de croissance à la mise bas. La spécificité rigoureuse du dosage était indispensable car des taux de quelques ng d'hormone de croissance coexistaient avec des concentrations 100 fois plus élevées de prolactine. Contre toute attente, je n'obtenais quasiment aucune augmentation de cette hormone au cours de la gestation. Nous étions surpris parce que cette hormone était essentielle au complexe lactogène chez les ruminants, composé de prolactine, d'hormone de croissance et de cortisol. L'absence d'élévation de l'hormone de croissance hypophysaire pendant la seconde moitié de la gestation confortait notre hypothèse principale de l'existence dans le placenta de ruminants d'une hormone lactogène placentaire à activité de croissance capable de remplir cette fonction quand l'hypophyse était enlevée et de manière complémentaire à cette glande dans les conditions normales de la gestation.

Vous étiez donc dans une unité homogène où toutes les personnes appartenaient à une même équipe coordonnée par un directeur qui avait ses conceptions. Quels étaient ces hommes qui constituaient l'âme de votre laboratoire ?

Robert Denamur était réservé mais de contacts faciles, allant d'emblée à l'essentiel. Il était ingénieur agronome (Montpellier) passionné de physiologie animale. Quand je suis arrivé au laboratoire, il venait de soutenir quelques années auparavant, à plus de quarante ans, sa thèse de doctorat d'État qui était alors le diplôme universitaire le plus élevé, indispensable à la poursuite d'une carrière de chercheur. On mettait souvent une dizaine d'années avant de soutenir cette thèse. En général, le sujet n'était défini qu'après plusieurs années de labo. Une bonne thèse devait ouvrir tout un champ de nouvelles perspectives qui devenaient souvent la base des sujets de recherche d'une équipe, voire d'un laboratoire. Elle n'avait rien à voir avec une thèse de 3^{ème} cycle qui se faisait en trois années, ni avec un PhD dont le sujet était très ciblé dès le départ. Elle pourrait sensiblement correspondre à une thèse d'université actuelle qui se fait en 4-5 ans, suivie rapidement d'une habilitation à diriger des recherches (HDR). Au début de l'année 1973, Robert Denamur décéda d'un AVC foudroyant, à l'âge de quarante-sept ans ! Sa disparition brutale fut un véritable drame pour tout le personnel du laboratoire, tellement il était aimé et admiré. C'était un brillant scientifique et un travailleur acharné, sa sympathie était communicative. J'ai rêvé pendant des années qu'il n'était pas vraiment mort et que nous allions le revoir... Ce deuil m'a fait découvrir que, si le travail est important, il faut apprendre à le maîtriser, et ménager ses efforts pour durer comme dans une course de fond.

Une solide complicité liait Robert Denamur à Jack Martinet, un vétérinaire qui, à l'origine, soignait les animaux du centre de Jouy. Ils avaient suivi les mêmes certificats à la faculté et

avaient mis au point des opérations chirurgicales délicates, chez la lapine et la brebis. Elles permettaient l'étude des équilibres endocriniens de la lactation chez les ruminants domestiques. Ce duo de personnalités contrastées étonnait : Robert Denamur anxieux, rigoureux, méticuleux, consciencieux, connaissant parfaitement sa bibliographie et Jack Martinet artiste, décontracté voire dilettante, exceptionnellement doué en chirurgie. Il osait emprunter de nouvelles voies chirurgicales : ablation de l'hypophyse chez la lapine et la brebis, sections de moëlle épinière et de nerfs mammaires, canulation de vaisseaux lymphatiques...

Pierre Gaye était le fidèle ami de Robert Denamur. Il l'avait accompagné dès les premières heures de ses recherches en physiologie : pour faire successivement de l'histologie, de la chirurgie puis de la biochimie approfondie. Ils avaient travaillé à Jouy dès la création du centre.

Extrêmement doué, d'un esprit d'une vivacité rare et d'une mémoire étonnante, Pierre Gaye maniait l'humour sans pareil. Il avait mis au point la plupart des techniques de biochimie pratiquées au laboratoire ; il les avait enseignées aux techniciennes³ qui les transmettaient à leur tour aux jeunes chercheurs que nous étions. Celles-ci savaient aussi créer une excellente ambiance.



Pierre Gaye avait mis au point les dosages des acides nucléiques (ADN, ARN, nucléosides solubles), ainsi que de sucres simples ou complexes. À mon arrivée au labo, il étudiait, dans différentes condi-

tions physiologiques, les ARN ribosomiaux du tissu mammaire qui correspondent à une étape clé de la synthèse protéique. Ensuite, avec Jean-Claude Mercier, il a réalisé l'une des premières séquences d'un peptide signal de protéines, celle de l' α -lactalbumine à une époque où les études peptidiques étaient faites de manière artisanale, à l'aide d'acides aminés radioactifs. On connaît aujourd'hui toute l'importance industrielle des séquences signal des protéines dans la production des protéines recombinantes par génie génétique. Nous nous sommes d'ailleurs heurtés à ce problème difficile lorsque nous avons voulu exprimer l'IFN γ , à un niveau élevé, à partir du colibacille *E. coli*, comme cela avait été réussi pour l'IFN α . Les solutions restent largement empiriques malgré l'enjeu industriel, le degré d'expression des protéines étant conditionné à la structure de chaque molécule. Avec Madia Charlier, Pierre Gaye a établi la première séquence d'ADN complémentaire de l'ARN messager de la trophoblastine puis celle de son gène. À la fin de sa très longue carrière d'autodidacte, la qualité de sa liste de publications valait largement celle de beaucoup de directeurs de recherche. Il a terminé ingénieur hors classe, titre qui était, à l'époque, réservé aux ingénieurs d'exception.

Guy Pétrissant était extrêmement travailleur, et lui aussi plein d'humour. Ses colonnes de purification étaient devenues légendaires. Elles fonctionnaient jour et nuit et certaines pouvaient mesurer près de 4m. Heureusement, les



Jacques Martal avec Mr et Mme Clauser.

³ Solange Soulier, Claudine Puissant, Monique Bonnard, Danièle Drouet, Nicole Chêne, Jacqueline Paly, Micheline Massoud.

plafonds étaient très hauts et il en installait même dans l'escalier. Lui-même était le premier arrivé au labo à 8h et le dernier parti douze heures après, sa journée ordinaire. J'aimais aller partager le thé de cinq heures avec lui. Il était secondé par une technicienne qui lui était toute dévouée, Monique Bonnard. À force d'opiniâtreté et d'une extrême rigueur, il est parvenu à identifier et purifier l'une des premières ARNt aminosynthétases, ces enzymes qui fixent les acides aminés aux ARNt au cours de la synthèse protéique. On ne connaissait pas encore les méthodes semi-industrielles actuelles pour réaliser la séquence d'un ARN ou d'un ADN. Les spécificités de la biochimie des acides nucléiques des mammifères étaient peu connues à l'inverse de celles des bactéries. On ne parlait pas de biologie moléculaire mais on en faisait. D'ailleurs, les projets initiaux de construction du bâtiment des biotechnologies de Jouy avaient été conçus autour de trois chercheurs de pointe en biochimie des acides nucléiques: Guy Pétrissant, Pierre Gaye et Jean-Claude Mercier. Il avait fallu près de dix ans à Guy Pétrissant pour purifier et caractériser l'ARNt de mammifère à la structure caractéristique en feuille de trèfle. Il était particulièrement apprécié par un grand professeur de biochimie spécialiste des acides nucléiques, M. Chapeville. Ce dernier était comme Guy Pétrissant vétérinaire, il avait rédigé pour les étudiants, avec Hubert Clouser, un traité de biochimie qui faisait autorité. C'était le moment de l'essor de cette discipline dans toutes les universités, à la suite du prix Nobel de physiologie et de médecine en 1965, décerné à l'équipe des trois pastoriens Jacques Monod, François Jacob et Etienne Lwoff.

Jacques Labussière était le "maître ès traite" comme nous disions en plaisantant. Extrêmement convivial, il était devenu le spécialiste français de la physiologie de la machine à traire et de la suppression de la traite des vaches du dimanche soir. Ingénieur agronome (Ensa Rennes), il a fini professeur émérite de zootechnie dans cette École. Il était très aimé de ses élèves pour ses cours vivants et approfondis, théoriques et pratiques, son enthousiasme communicatif et ses qualités humaines rares. Il m'a régulièrement invité tous les ans à faire des conférences dans ses cours de 3^{ème} cycle. Après le DEA de physiologie de la reproduction créé par Charles Thibault, le cours de Jacques Labussière était devenu l'un des meilleurs de France. Son grand ami au labo était Philippe Richard, de nature réservée et gentiment moqueur, travailleur et méticuleux. Neurophysiologiste, il est parvenu à décrypter, le premier chez un ruminant, les voies nerveuses complexes de la stimulation de la décharge d'ocytocine, dans le cerveau et au niveau de la moelle épinière. Il était devenu l'égal du meilleur neurophysiologiste mondial de la glande mammaire, le professeur britannique Tindall. Il a établi tout un atlas stéréotaxique des voies de l'ocytocine qui fait encore autorité aujourd'hui. Sa spécialité d'électrophysiologiste le positionnait un peu à part au sein des biochimistes et des endocrinologistes du laboratoire, en raison de notre ignorance dans ce domaine. Ce fut d'ailleurs toujours le cas à l'INRA des quelques grands neurophysiologistes comme Michel Dussardier, Jean-Paul Rousseau et Philippe Richard... qui finirent tous professeurs. Ils se sont souvent plaints de ne pas obtenir suffisamment de moyens

pour développer leur discipline. Philippe Richard est devenu professeur à la faculté des sciences de Strasbourg, dans la chaire de neurophysiologie du professeur Stutinsky.

Je ne peux développer ici les spécificités de chaque chercheur du laboratoire; beaucoup ont fini professeur à l'université ou dans une grande école, ou directeurs d'un laboratoire ou d'une équipe de recherche à l'INRA. Guy Pétrissant et Jack Martinet ont assuré la transition après le décès de Robert Denamur et avant l'arrivée d'Hubert Clouser. Louis-Marie Houdebine et Jean Djiane ont été successivement directeurs de la grosse unité de recherche de biologie cellulaire et moléculaire dans le bâtiment de biotechnologies de Jouy, Guy Kann, Michèle Ollivier-Bousquet et Eve Devinoy ont dirigé eux aussi une équipe de recherche.

Qu'a apporté à votre laboratoire l'arrivée de votre nouveau directeur, M. Clouser ?

Hubert Clouser était un grand scientifique qui imposait le respect par son intelligence, sa probité et son humanité. Je connaissais bien ses talents pédagogiques car j'avais eu la chance d'assister à ses cours sur les mécanismes d'action des hormones à la faculté d'Orsay. Il possédait une vaste culture scientifique mais aussi littéraire, artistique, philosophique et psychologique. Je l'ai toujours beaucoup apprécié et ai gardé une grande admiration pour lui. Il a été immédiatement accepté et respecté par tous les chercheurs du labo. Avant lui, la culture encyclopédique d'endocrinologie comparée de Robert Denamur était utile au labo pour une transposition correcte des résultats expérimentaux d'une espèce à une autre, dans de nombreux domaines tels que la physiologie, la chirurgie, la zootechnie ou la pathologie. L'étude des animaux de rente répondait parfaitement aux problèmes agronomiques de l'élevage. Hubert Clouser nous fit bénéficier de ses vastes connaissances de biochimie mais il semblait quelque peu réfractaire aux particularités d'espèces, de la femme au lapin, du mouton à la souris, de la rate à la vache, de la chèvre au cobaye. Beaucoup d'entre nous jonglaient facilement avec ce mode de pensée, particulièrement les vétérinaires mais aussi tous ceux qui avaient assimilé les cours de physiologie comparée de Charles Thibault ou d'Alfred Jost. Hubert Clouser n'a jamais vraiment cherché à s'adapter à la complexité de l'endocrinologie comparée qui ne l'intéressait guère. Cela semblait correspondre pour lui à d'"aimables curiosités". Cette attitude tranchait avec nos formations de cliniciens ou de physiologistes qui ne pouvaient ignorer les spécificités biologiques sous peine d'être confrontés à de grossières erreurs. Je me souviens à ce propos de l'indignation de Guy Pétrissant lors de l'expertise d'une publication d'un biologiste connu: croyant les hématies de mammifères dotées d'un noyau comme celles des oiseaux, il les avaient prises comme témoins d'ADN nucléaire.

Hubert Clouser nous apportait un tout autre regard: de formation physicochimiste, il était très intéressé par les récepteurs cellulaires. Il s'amusait à faire semblant de ne pas comprendre pour mieux nous pousser à faire émerger des concepts généraux à partir de nos cas particuliers issus de la biodiversité. C'était une véritable révolution copernicienne.

Nous devons faire abstraction de particularités importantes. Ce jeu intellectuel n'était pas toujours évident mais fécond. Il nous incitait à approfondir nos données pour mieux en dégager le côté fondamental. Nous étions habitués à nous méfier des généralisations hâtives de peur d'être conduits à des inepties. Nous découvriions notre ignorance devant tout son savoir. Cela nous incitait à beaucoup de modestie. Comme Socrate avec ses élèves, Hubert Clouser s'amusa à faire avec nous de la maïeutique. Il nous donnait l'impression de devenir plus intelligents. Il en émergeait parfois des idées lumineuses qui justifiaient totalement ce type d'approche. J'aimais ces spéculations qui débouchaient sur de nouvelles hypothèses permettant de rebondir sur de nouvelles interrogations et de nouvelles expériences. Hubert Clouser était un esprit original sans *a priori*, ce qui était très stimulant. Il abhorrait les recherches conformistes qui n'apportaient pas grand-chose à la compréhension des mécanismes du vivant. En vérité, Hubert Clouser insufflait, de manière discrète, sa profonde passion mécanistique communicative qui nous poussait à vouloir tout comprendre en termes moléculaires. Les préoccupations agronomiques ne le souciaient guère mais il jouait honnêtement le jeu de l'Institut. Il ne cherchait pas à nous détourner de nos modèles pourtant trop lourds par rapport à ceux qu'il employait : la souris, les tests pharmacologiques *in vitro* et les lignées cellulaires. Il gardait un regard un peu condescendant sur "nos" gros animaux qui lui donnaient des soucis de gestion, source d'agacements. Robert Denamur avait envisagé avec Hubert Clouser un rapprochement de leurs laboratoires dans le cadre d'un grand ensemble, voire un petit Institut, sur les mécanismes d'action des hormones qui étaient alors un thème très en pointe. Hubert Clouser était un spécialiste des hormones à effet rapide telles que l'adrénaline ou l'ocytocine et Robert Denamur avec Pierre Gaye, Louis-Marie Houdebine et Eve Devinoy, des hormones protéiques à effet lent, telles que la prolactine ou l'hormone de croissance. D'autres hormones à effet lent comme les hormones stéroïdiennes (la progestérone, la testostérone, les œstrogènes ou le cortisol) étaient très étudiées en France et dans le monde. Leur complexe hormone-récepteur parvient directement au sein du noyau et semblait relever d'un tout autre mécanisme d'action que celui des hormones protéiques qui restaient à l'extérieur de la cellule. Les mécanismes intracellulaires mis en jeu étaient manifestement différents des hormones à effet rapide qui utilisaient volontiers comme second messager l'AMP cyclique ou la voie des phospho-inositides, couplée à la voie calcique de la calmoduline. On ignorait le mécanisme d'action des hormones à effet lent au niveau cytoplasmique, on savait seulement qu'elles impliquaient de nouvelles synthèses protéiques. On connaissait de nombreux exemples de phosphorylations-déphosphorylations, activatrices ou inhibitrices, pour les hormones à effet rapide, mais on ignorait encore les systèmes de communication intracellulaire, comme les protéines JAK-STAT pour les hormones protéiques et les cytokines.

De sa manière tranquille, Hubert Clouser décomposait les puzzles des mécanismes d'action pour arriver à des systèmes moléculaires extrêmement sophistiqués. Il était d'une clarté et d'une logique qui séduisaient tous les étudiants.

Ses cours de biochimie étaient renommés. Il savait nous faire aimer cette discipline. Il a beaucoup contribué, en France, au développement de la biochimie, devenue indispensable à tous les domaines de la biologie. Hubert Clouser, qui reprenait un laboratoire dont les chercheurs étaient déjà expérimentés, a préféré influencer en douceur nos orientations. D'une nature subtile, il nous poussait insensiblement à mieux comprendre, à nous intéresser aux mécanismes d'action, à rechercher systématiquement des explications à tous les moindres faits observés. Il usait de toute sa gentillesse et de sa subtilité pour nous faire trouver, nous-mêmes, une réponse à nos propres interrogations. Il ne nous répondait jamais directement. Cela nous interrogeait. Il faisait volontiers des digressions par de petites histoires, présentant peu de relation évidente avec le sujet discuté. C'était souvent pour se détendre. En bon disciple de Freud -sa famille était originaire de Vienne- il avait l'art de nous renvoyer les questions que nous lui posions, tel le jeu de miroir des psychanalystes. Il avait l'habitude de se comporter en "Monsieur", il maintenait toujours une certaine distance et évitait toute familiarité ou tutoiement, même avec des chercheurs de son âge. Nous nous envoyons encore fidèlement chaque année nos vœux et ses cartes postales sont toujours de petits chefs-d'œuvre de subtilité, de sensibilité, de culture et de sagesse.

Il n'était pas un patron directif et nous faisait confiance. Il aimait discuter nos résultats au moment de leur rédaction. Il avait de l'ambition pour nous, encourageait les jeunes chercheurs dont je faisais partie, à publier dans de bonnes revues internationales et à présenter nos résultats dans des congrès. Avec lui, nous étions beaucoup plus dans l'explicatif que dans le descriptif. Il nous poussait vers la recherche fondamentale et la quête de résultats vraiment originaux, hors des différences d'espèces. Son approche était unique au sein du département de physiologie animale de l'INRA. Déjà d'un bon niveau, notre laboratoire a gravi un nouveau plateau scientifique grâce à lui, surtout à une époque où des chercheurs de l'INRA se heurtaient encore à une condescendance de la part de certains du CNRS. À travers sa propre réputation et ses ambitions pour nous, Hubert Clouser a largement contribué à la reconnaissance d'une parité de l'INRA avec les autres instituts de recherche. C'était sans doute ces aspects de prestige et d'excellence que visaient Charles Thibault et Jacques Poly en favorisant la venue d'un tel homme à la tête de notre laboratoire.

Il possédait aussi une facilité déconcertante pour rédiger, d'un style parfait, aussi bien en anglais qu'en français ou en allemand. Il écrivait soigneusement, d'une belle écriture appliquée de maîtresse d'école, avec une maîtrise totale de l'expression qui était d'emblée la définitive. Tel un esthète, il savait trouver le mot le plus juste. Ses ratures étaient si rares qu'il s'amusa à les corriger posément, avec sa belle règle d'écolier en acajou veiné. Il excellait à rédiger des synthèses impossibles à écrire, et, par quelques mots bien choisis, à ouvrir de nouvelles perspectives originales. Je me souviens qu'en 1980, après avoir soutenu ma thèse de doctorat d'État sur l'hormone lactogène placentaire, j'avais des interrogations sur ma future orientation. Hubert Clouser m'a alors rassuré de ces quelques mots : *Ne vous en faites pas*

Martal, tel que je vous connais, vous trouverez bien d'autres choses! Cette petite phrase d'encouragement me donna confiance pour toute ma carrière. Hubert Clouser était initié à la psychanalyse, ce qui est rare dans le monde scientifique. La confiance de cet homme que j'aimais a suffi à faire disparaître mes doutes. Trente ans plus tard, lorsque je lui rappelai ses propos réconfortants qui avaient tant comptés pour moi, conforme à sa modestie naturelle, il ne s'en souvenait absolument pas. Il était même confus que je puisse encore me souvenir de ses paroles. Aujourd'hui, quand je donne un cours, une conférence ou quand je participe à une discussion, je ne sais jamais ce que retiendront l'étudiant, le confrère, l'ami ou l'enfant. Cela fait partie des mystères de la relation. *À chacun sa réception!* disait Sartre.

Hubert Clouser connaissait parfaitement aussi bien les milieux universitaires que ceux de la recherche. Il dirigeait depuis des années plusieurs équipes du CNRS, à la faculté d'Orsay. Il présidait une commission renommée d'évaluation du CNRS, en endocrinologie. Il était sollicité pour participer au jury de la plupart des thèses impliquant des hormones. Son aval était en soi une référence. Très respecté, il n'élevait jamais le ton. Il ne s'imposait jamais par l'intimidation ou la

crainte comme tant d'autres. Ce n'était pas un mandarin, c'était un Sage. Lors des mouvements de 1968, il avait pris la défense des étudiants, à l'université d'Orsay. Ce n'était pas non plus par démagogie. Toujours courtois, il avait l'art de déceler les moindres faiblesses, sans jamais faire perdre la face à son interlocuteur. Son analyse était d'une perspicacité redoutable. Il savait s'imposer devant les plus grands mandarins de l'époque par la vivacité de son intelligence et la profondeur de sa pensée. Il connaissait personnellement quantité de chercheurs renommés de la plupart des institutions, dans de nombreuses disciplines scientifiques ou qui avaient été ses collègues ou ses élèves.

Il a toutefois très mal vécu les promesses non tenues de l'administration, faites pour l'attirer à l'INRA. Lui-même, d'une probité et d'une rigueur exemplaires, il ne supportait pas la moindre malhonnêteté, les mensonges, les esprits superficiels ou arrivistes. La gestion et l'administration ne l'intéressaient pas. C'était un grand scientifique! Le retard des crédits de travaux d'agrandissement de notre laboratoire avait entraîné plus d'une année de flottement qui avait été fatale à la venue de ses trois équipes de recherche. Chacune s'est progressivement adaptée à la perte de son

Mes travaux sur l'hormone lactogène placentaire (oPL)

En 1973, une Anglaise, Isabelle Forsyth met en évidence une activité lactogène à partir de co-cultures de fragments de glande mammaire et de placenta de chèvre. Claude Delouis confirme ces résultats chez la brebis par la même technique. À la suite de ces démonstrations convaincantes, je décide de purifier enfin ce facteur lactogène dont je supposais l'existence depuis 1966. Je bénéficie de l'aide d'une excellente technicienne, Nicole Chêne, qui vient de me rejoindre après avoir travaillé avec mon ami Pierre Gaye. D'une vive intelligence, elle est rigoureuse et très efficace, gentille et généreuse, avec un sens aigu de l'équité. Guy Pétrissant m'accompagne de ses conseils en biochimie préparative. Je choisis d'utiliser les nouvelles techniques de dosage radiorécepteur que Jean Djiane vient de mettre au point et nous collaborons. Cette méthode utilise, comme en radio-immunologie, une compétition entre une hormone radioactive et une hormone standard ou inconnue en présence, non plus d'anticorps, mais des récepteurs hormonaux fixés à la surface de membranes cellulaires. Cette nouvelle technique est aussi sensible et spécifique que le dosage radio-immunologique mais permet de quantifier une activité biologique : soit l'activité lactogène totale à partir de membranes de glande mammaire de lapine, soit l'activité de croissance à partir de membranes de foie de lapin, ces tissus ne contenant que des récepteurs caractéristiques de l'activité recherchée. Nous parvenons à isoler, à partir de placentas ovins, une hormone qui possède une double activité lactogène et de croissance, contrairement à l'hormone lactogène placentaire humaine (hPL, human Placental Lactogen) qui possède surtout une activité de type prolactine (PRL) tout en ayant une structure moléculaire proche de l'hormone de croissance humaine (hGH, human Growth Hormone). L'hGH présente ces deux activités biologiques alors que les hormones de croissance hypophysaires des ruminants (ovine oGH, bovine bGH) n'en présentent qu'une seule. Ensuite, je démontre une activité de croissance de l'hormone lactogène placentaire ovine (oPL) dans le test international standard de croissance du cartilage de conjugaison de l'épiphyse tibiale, chez des rats hypophysectomisés traités par l'hormone purifiée.

Parallèlement, avec Claude Delouis, nous démontrons l'activité lactogène de l'hormone purifiée en culture de fragments de glande mammaire. L'oPL stimule *in vitro*, comme la PRL, la croissance de la glande mammaire et sa différenciation, à la fois chez la lapine et la brebis. Elle permet une sécrétion de caséines, d' α -lactalbumine et de lactose. Elle stimule l'activité lactose synthétase. Les tests qualitatifs et quantitatifs que Robert Denamur nous avait fait mettre au point nous servent à la caractérisation biologique de cette nouvelle hormone. En associant plusieurs tests de membranes cellulaires, je démontre que la molécule d'oPL est bien bifonctionnelle; il ne s'agit pas de deux molécules aux propriétés physicochimiques équivalentes que nous n'aurions pas su séparer. Par ses propriétés, l'oPL se rapproche davantage de l'hGH (bifonctionnelle) que de l'oGH, de l'oPRL et de l'hormone lactogène placentaire humaine (hPL), monofonctionnelles dans ces tests. Cette double activité de l'oPL explique enfin pourquoi Robert Denamur observait une forte croissance mammaire chez des brebis gravides privées d'hypophyse, donc d'oPRL et d'oGH. La présence d'oPL associée à l'oPRL et à l'oGH chez la brebis gravide explique qu'au moment de la parturition, le développement de la glande mammaire soit quasi optimal (95%). Ceci est d'autant plus important que cette croissance conditionne les futures performances laitières. Pour démontrer une réelle capacité lactogène de l'oPL *in vivo* en l'absence de PRL, je suis parvenu à induire une lactation expérimentale chez des brebis traitées durant le dernier tiers de la gestation, en administrant de faibles quantités de cortisol et de la bromocriptine, cette drogue bloquant la sécrétion hypophysaire de la prolactine. Les faibles quantités de cortisol permettent d'éviter l'avortement des animaux tout en apportant une concentration d'hormone nécessaire au complexe lactogène chez les ruminants. Les traites servaient à enclencher la lactation.

leader incontesté. Un responsable d'équipe est devenu professeur, un autre, directeur de recherche, un dernier a été intégré dans un laboratoire de son choix. Si bien que le beau rêve d'Institut d'endocrinologie devenait caduque. Hubert Clauser parlait avec une certaine nostalgie de notre labo. Surtout après son départ pour l'INSERM où il n'a jamais été aussi bien accueilli et reconnu. Par principe, il avait tenu à quitter l'INRA, les promesses non tenues lui étaient insupportables. Il savait très bien défendre ses subordonnés mais répugnait à le faire pour lui-même. Tel Cyrano : *C'est moralement que je porte mes élégances*. Il était dans l'être et non le paraître. Toujours tourmenté, à l'esprit complexe, avec un sens aigu de l'éthique !

Il a énormément apporté à tous les chercheurs de notre laboratoire qu'il a aidés à s'élever à une dimension internationale. Il a beaucoup donné à l'INRA qui l'a payé d'ingratitude. Pour notre part, nous lui en sommes restés toujours reconnaissants.

Pouvez-vous expliquer pourquoi certaines espèces comme la vache et la chèvre présentent une lactation pendant leur gestation alors que d'autres non ?

Dans les conditions naturelles chez la brebis, la lactation est bloquée pendant la gestation, non par insuffisance d'hormones lactogènes (prolactine et oPL), mais par excès de progestérone, qui est sécrétée en quantité importante par le placenta. Nous comprenions enfin pourquoi la lactation n'était pas possible pendant la gestation chez la brebis. Des taux élevés de cortisol peuvent être abortifs, selon les espèces et le stade gestatif ; un cas d'avortement avait d'ailleurs été observé dans le groupe de brebis gravides à lactations expérimentales induites, malgré des doses modérées de cortisol. Il existe donc un seuil fragile où le cortisol, nécessaire à une lactation, peut provoquer l'avortement des brebis. En fait, dans cette espèce, le verrouillage de la lactation dans les conditions normales est assuré par la faible sécrétion de cortisol, renforcée par une forte production de progestérone placentaire, ce qui assure un bon développement mammaire en évitant les risques d'interruption de la gestation.

La vache et la chèvre ne présentent pas de production additionnelle de progestérone placentaire mais une sécrétion suffisante de cette hormone par le corps jaune. La concentration de cortisol autorise une lactation, tout en évitant l'avortement. Ainsi découvre-t-on combien les verniers de la régulation physiologique nécessitent des réglages subtils qui varient selon les espèces et les individus. Il est intéressant de souligner que, chez la femme, le placenta sécrète comme chez la brebis une production élevée de progestérone mais qu'une sécrétion trop faible peut provoquer des risques de fausses couches. Le placenta sécrète des corticoïdes dont l'action est cependant verrouillée par ces taux élevés de progestérone durant la grossesse normale. Remarquons encore que la traite provoque aussi la décharge d'une hormone hypophysaire, l'ACTH qui stimule à son tour la sécrétion surrénalienne de cortisol de manière discontinue.

En réalité, dans la nature, pour économiser les réserves de la mère et limiter les risques d'avortement, le cas général est

celui de la brebis et de la femme, c'est-à-dire l'absence de lactation pendant la gestation. La vache et la chèvre font figure d'exception, sélectionnées pour leurs aptitudes laitières. Tous ces travaux débouchèrent sur la soutenance de ma thèse de doctorat d'État en Sciences biologiques dont le titre résume le contenu ⁴.

Il était conseillé d'essayer de réunir dans son jury de thèse les meilleurs spécialistes du domaine : bien qu'ils soient sans complaisance, leur présence était un gage de reconnaissance de la valeur du travail. En exergue, j'avais emprunté cette belle citation de Jeanne Léon-Blum ⁵ qui résume notre métier de chercheur qu'elle connaissait bien. Elle avait elle-même soutenue sa thèse de sociologie avec Edgar Morin, à l'âge de 78 ans !

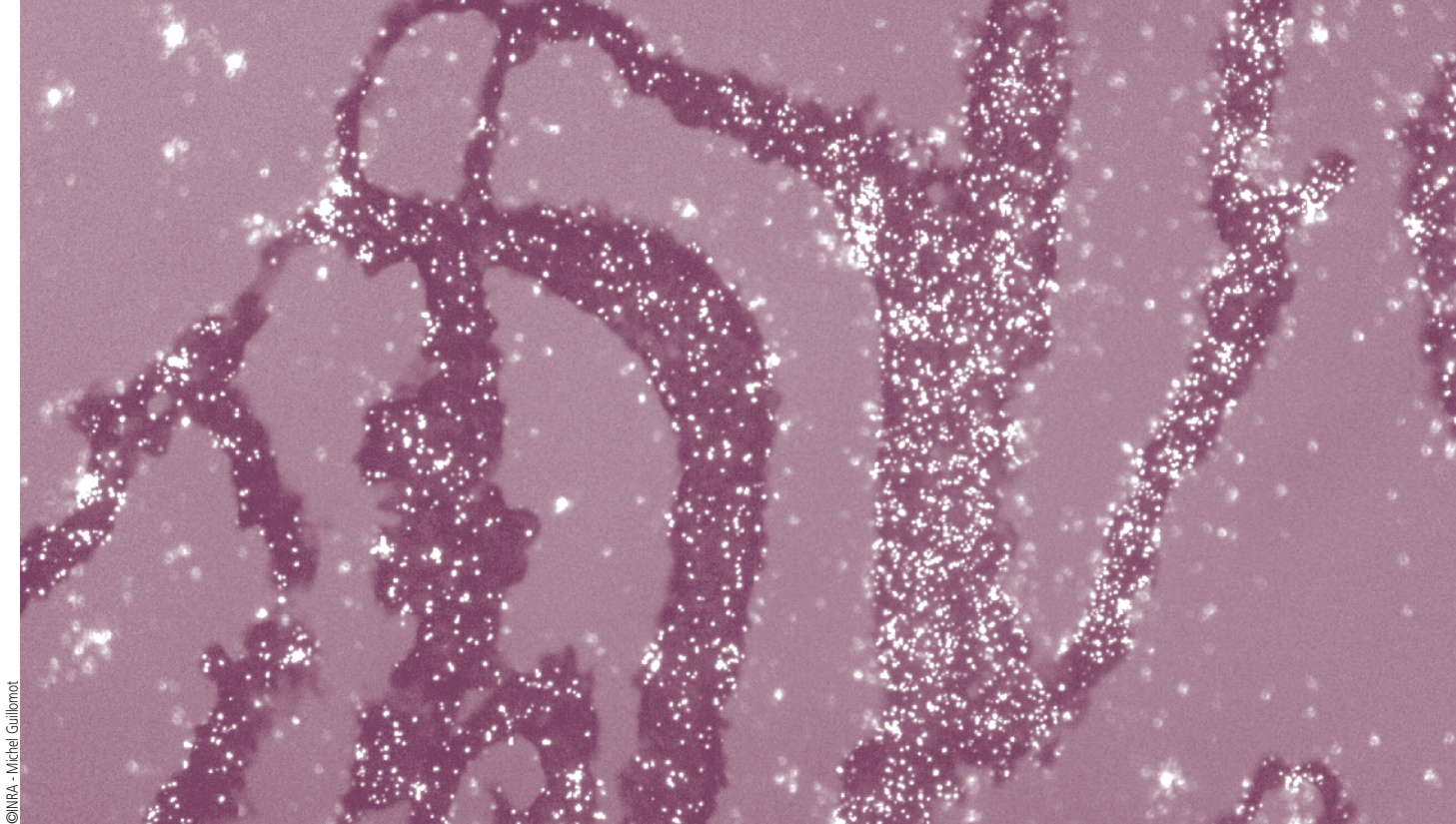
Quelles sont ces cellules géantes qui sécrètent l'oPL en si grandes quantités ?

Chez les ruminants, le placenta forme des sortes de gros boutons pression, appelés cotylédons. Il est dit placenta cotylédonnaire. Le cotylédon fœtal correspond au chorion (placenta) et le cotylédon maternel au développement de petites protubérances de l'épithélium utérin que l'on nomme caroncules. C'est au niveau de l'épithélium trophoblastique (ou chorionique, selon le stade gestatif) que l'on trouve les cellules géantes binucléées. Lorsque nous nous sommes intéressés, ces cellules intriguaient les histologistes depuis le début du XX^{ème} siècle. Le lieu de sécrétion de l'oPL était inconnu et posait un problème de production intéressant : cette hormone est sécrétée à des concentrations sanguines énormes, dix fois plus élevées que celles de la PRL pour son activité lactogène et 100 fois celle de l'oGH pour son activité de croissance. Dans le but de résoudre ce problème, j'ai préparé une hormone à un degré extrêmement pur dans le but de produire des anticorps rigoureusement spécifiques. Avec la collaboration d'un immunohistologiste de l'INRA internationalement réputé, Maurice Dubois, nous avons mis en évidence que ce sont précisément les cellules géantes qui produisent l'hormone lactogène placentaire, et non les nombreuses cellules cubiques de l'épithélium monostratifié du trophoblaste. Cette localisation a fait quelques bruits dans le petit monde des embryologistes. Maurice Dubois n'en était pourtant pas à son premier coup de maître car il avait notamment démontré, peu de temps avant, pour la première fois et à la surprise générale, que le pancréas produisait de la somatostatine, une hormone hypothalamique qui inhibe la production d'hormone de croissance dans l'hypophyse. C'était la première fois que l'on trouvait un facteur hypothalamique dans un tout autre tissu glandulaire. Depuis, on a démontré la présence de quantité de neurohormones dans de nombreuses glandes, dont le placenta qui n'est pourtant pas innervé. On a découvert aussi que l'ocytocine qui est produite par l'hypothalamus puis stockée dans l'hypophyse postérieure, est également sécrétée par le corps jaune !

Maurice Dubois se faisait appeler professeur, en raison de ses compétences. Il me déclarait d'un ton doctoral, en 1976, lors du voyage au congrès d'endocrinologie à Hambourg pour présenter nos travaux : *Vois-tu Jacques, il y*

⁴ "L'hormone lactogène placentaire : purification et propriétés physicochimiques, immunologiques et biologiques. Étude de son rôle dans les mécanismes de contrôle de la gestation".

⁵ De Jeanne Blum : "Acceptons avec joie que l'anneau forgé dans la douleur prenne sa place anonyme dans la chaîne, comme ceux qui le précèdent et ceux qui le suivent" (1979).



©INRA - Michel Guillemot

Synthèse par le trophoblaste ovin d'un interféron embryonnaire: la trophoblastine.

a le savoir, le savoir-faire et le faire savoir. Il faut savoir faire les 3 ! Bien qu'assez distant d'ordinaire, il tenait à souligner en me tutoyant que nous étions confrères, car il était fier de faire partie des rares vétérinaires de l'INRA. Nous avons publié en 1978 nos résultats dans une revue spécialisée reconnue. Ils ont été confirmés et développés par un chercheur anglais en microscopie électronique, le Dr Wooding qui étudia par la suite la migration des cellules géantes du trophoblaste vers l'endomètre. Elles déversent leurs produits de sécrétion directement dans les vaisseaux sanguins.

Quel grade de recherche aviez-vous à la fin de votre thèse d'État ?

Entré à l'INRA en 1967 comme agent contractuel scientifique, je passais mon concours d'assistant de recherche en 1969, étais titularisé en 1970, puis passais mon concours de chargé de recherche en 1973. Inscrit sur la liste d'aptitude à la maîtrise de recherche en 1976, je devenais maître de recherche (DR2) en 1980, juste après ma thèse. En 1988, j'étais nommé directeur de recherche de 1^{ère} classe.

Nous définissions nous-mêmes progressivement notre sujet à partir de nos propres recherches et en rapport avec notre mission à l'INRA. Ce n'était pas facile. En revanche, déjà recruté grâce au concours d'assistant, nous bénéficions d'un salaire et ne subissons pas la pression actuelle des concours après la thèse. En revanche, celui qui ne parvenait pas à réaliser une thèse suffisamment valable avait sa carrière compromise.

Comment a débuté votre sujet sur le signal embryonnaire de gestation ?

Charles Thibault avait créé un DEA de physiologie de la reproduction, à la faculté des sciences de Paris (Jussieu), et y enseignait la physiologie comparée de la reproduction. On ne connaissait pas la nature du signal embryonnaire d'initia-

Les cellules géantes du trophoblaste

Elles migrent en sécrétant une enzyme, l'activateur du plasminogène qui transforme le plasminogène du sang en plasmine. Cette protéase est extrêmement active, à large spectre, elle peut dégrader le collagène, activer des molécules d'adhésion intercellulaire comme la fibronectine, ou des enzymes comme la collagénase... C'est de l'activateur du plasminogène (AP) que l'on injecte pour limiter les conséquences d'un début d'infarctus en solubilisant le thrombus grâce à la plasmine formée. Lors de son implantation, le blastocyste la sécrète chez les ruminants mais aussi chez la femme, la souris ou la truie. Lors du développement de la placentation chez la femme, l'AP est produit au cours de l'invasion de la muqueuse utérine par le trophoblaste. Cette pénétration du placenta est d'intensité variable selon les espèces. La plasmine formée joue un rôle déterminant dans la capacité de migration des villosités placentaires, elle est associée à d'autres types de protéases, les métalloprotéinases. L'AP favorise encore la ponte ovulaire et la régression des corps jaunes, cycliques et gestatifs. Notons que la pénétration du placenta dans l'utérus est limitée par l'intervention d'inhibiteurs enzymatiques spécifiques de l'AP et des métalloprotéinases. Toutes ces enzymes sont sous le contrôle d'hormones, de facteurs de croissance et de cytokines. Leur régulation intime est fort complexe. Soulignons que les cellules cancéreuses métastatiques migrent également grâce à ces enzymes correspondant à la dérégulation de leurs gènes, selon le degré d'évolution de la maladie.

tion de la gestation chez les ruminants. Il me demanda, en 1973, si je voulais orienter mes recherches dans cette direction, car il supposait que la prolactine placentaire pouvait jouer un rôle déterminant dans l'établissement de la gestation. Ce challenge m'intéressa car je connaissais le rôle de la prolactine dans les mécanismes de maintien du corps jaune. Ils avaient été particulièrement étudiés par Robert Denamur; et par ailleurs, je maîtrisais les problèmes de pathologie vétérinaire liés aux infertilités dues aux corps jaunes persistants qui bloquent l'ovulation chez les bovins. J'avais besoin d'aide supplémentaire car les nouvelles expériences allaient faire appel à un tout autre registre de méthodes que celui des études que je menais sur la physiologie de la lactation. Pour mieux me convaincre et m'aider, Charles Thibault me proposa spontanément davantage de moyens humains en m'offrant l'aide d'étudiantes normaliennes en cours de DEA, Monique Saunier, puis, l'année suivante, Catherine Loudes. Cet exemple illustre d'ailleurs à la fois la curiosité

Connaît-on l'évolution des familles de gènes des hormones lactogènes: PL, PRL et GH ?

On se souvient de la théorie de biogénétique d'Ernst Haeckel considérant que "l'ontogenèse récapitule la phylogenèse", établie à la suite d'études d'embryologie comparée. L'évolution de l'embryon passerait par des stades de développement rappelant ceux de l'Évolution des espèces. Cette théorie énoncée en 1874 a gardé une part de pertinence. Il suffit d'observer au microscope électronique à balayage l'anatomie d'un embryon de mouton à 22 jours pour voir les ébauches des membres antérieurs et postérieurs. La segmentation des somites donnera les vertèbres. Cela rappelle les anneaux des vers de terre ou la métamérie des mille-pattes, des crustacés ou des insectes. On aperçoit aussi les vestiges de fentes branchiales. On voit clairement les similitudes des stades de développement des embryons quelle que soit leur espèce. Sous loupe binoculaire, on peut observer que l'embryon baigne dans son liquide amniotique qui rappelle le stade aquatique de l'Évolution. André Adoute développe dans notre ouvrage "L'embryon chez l'homme et l'animal" l'extraordinaire conservation des "gènes de développement", les gènes homéotiques Hox. L'ancêtre commun de l'homme et de la souris possède déjà un complexe Hox très élaboré constitué d'au moins 7 gènes, extrêmement similaires à ceux de la mouche drosophile dans le nombre et la disposition.

La structure hybride de certaines hormones placentaires illustre également la biologie évolutive du développement telle que celle des PL (Placental Lactogen) qui rappelle l'évolution des GH (Growth hormone) et des PRL (Prolactine); ou encore celle de la Gonadotrophine chorionique qui possède des activités similaires à la LH et la FSH.

On trouve déjà chez les poissons des GH et des PRL bifonctionnelles. Les GH présentent des activités de type PRL et les PRL des propriétés de type GH. En réalité, la PRL des poissons joue un rôle clé dans le contrôle de l'osmorégulation, c'est-à-dire dans l'adaptation des poissons à l'eau de mer ou à l'eau douce. L'émergence des poissons Agnates est estimée à plus de 500 millions d'années (Ma) alors que celle des mammifères placentaires à environ 70 Ma. Les molécules de PRL et de GH sont donc bien antérieures aux PL. En raison des duplications successives de leurs gènes que l'on retrouve par comparaison des séquences moléculaires, le peptide primordial de cette superfamille GH-PRL a été évalué à 25 ou 50 acides aminés et daterait de plus de 500 Ma.

À partir des comparaisons de structures des GH, des PRL et des PL, je proposais dans ma thèse une phylogenèse de ces molécules. En tenant compte des fréquences de mutations des acides aminés selon l'atlas des protéines de M. Dayhoff, je m'étais amusé à déduire un archétype moléculaire commun à la superfamille des GH, des PRL et des PL, à partir des archétypes de chacune de ces familles. Dans les années 80, j'ai voulu déterminer la séquence primaire de l'oPL mais nous nous sommes heurtés, avec Jean-Claude Huet, à une séquence N-terminale bloquée, ce qui est très rare dans cette superfamille de GH, de PRL et de PL. De plus, nous disposions d'une quantité trop faible de matériel purifié pour analyser sa structure complète à partir d'un séquenceur d'acides aminés. Depuis, la séquence a été réalisée à partir de l'ADNc de l'oPL par un groupe américain. En fait, au cours de leur évolution, ces molécules d'hormones ont davantage muté que leurs propres récepteurs. À travers les études de phylogénie moléculaire corrigées par les données paléontologiques, on parvient à des hypothèses assez stupéfiantes sur l'évolution des récepteurs de ces familles de molécules. Certaines cytokines, comme l'interleukine-10 qui jouerait un rôle clé dans la tolérance immunologique du fœtus par exemple, présentent un récepteur proche de celui des GH. Les récepteurs aux PL apparaissent d'origine hybride. Ils comprennent une sous-unité correspondant au récepteur des PRL et une autre à celui des GH, d'après les travaux récents de Jean Djiane. Le récepteur de la PRL présente environ 30% d'homologie avec celui de la GH et 25% avec celui de certaines cytokines, comme l'érythropoïétine, la célèbre EPO connue en sport pour augmenter la synthèse des globules rouges, et les performances des cyclistes...

scientifique de Charles Thibault et son sens pratique. À la suite des résultats obtenus, il m'invita à donner un séminaire chaque année dans son enseignement de 3^{ème} cycle. J'ai donc conduit ce deuxième sujet de recherche parallèlement, avec l'aide d'étudiants successifs de 3^{ème} cycle dont Marie-Christine Lacroix et Madia Charlier. Il aboutit à la découverte de la trophoblastine en 1979, dont l'approfondissement sera à la base des travaux de ma future équipe de recherche.

Qui était pour vous Charles Thibault ?

Je l'ai particulièrement côtoyé à la fin de sa vie et je lui ai facilité son travail à la station pendant sa retraite. Je lui vouais estime, respect et reconnaissance. Il avait été le pionnier de la physiologie animale à l'INRA. Instituteur à l'origine, il avait fait ses études en travaillant et il avait gravi progressivement tous les échelons universitaires. C'était un ancien élève du professeur Pierre-Paul Grassé, auteur du célèbre traité de zoologie. C'est lui qui avait créé la station de physiologie animale à Jouy⁶.

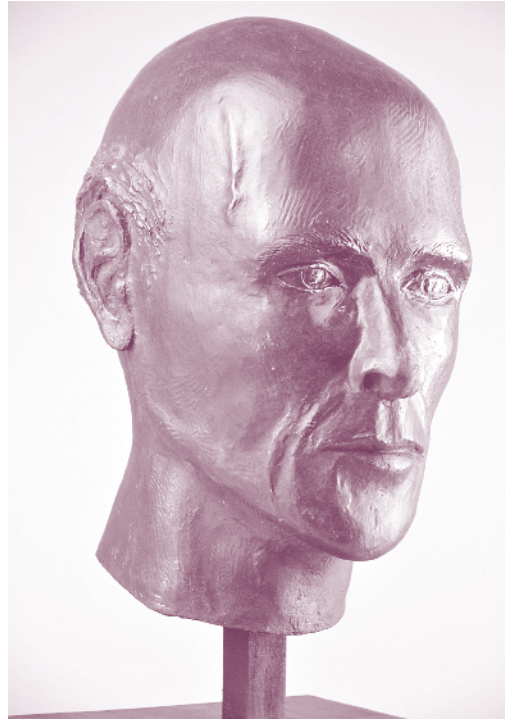
Il bouillonnait d'idées en tout domaine. Il avait réalisé la première fécondation *in vitro* (FIV) d'embryons de mammifères en 1954 et la transplantation des embryons de lapins obtenus après FIV en 1959, avec la collaboration de Louis Dauzier et Suzanne Torrès. La FIV humaine ne fut réalisée que vingt ans plus tard : en 1978 par Robert Edwards en Angleterre puis en France par René Frydman et Jacques Testart, à l'hôpital Bécère de Clamart, avec la naissance d'Amandine, premier bébé français en 1982. Charles Thibault possédait une largeur de vue remarquable, une vivacité d'esprit et une intuition étonnante. Sa curiosité restait toujours en éveil. Son intelligence était à la fois analytique et synthétique, et sa mémoire prodigieuse. Il possédait une autorité et un charisme naturels, doublés d'une puissance de travail et d'une efficacité impressionnantes. Pas de circonlocutions avec lui, il allait droit au but. Il avait un point de vue sur tout. Très attaché à la méritocratie dont il était issu, il avait horreur des passe-droits. Vigilant à la pluridisciplinarité des équipes, il voulait des chercheurs réellement motivés par les problèmes agronomiques. Il était bien dis-

⁶ En 1958, la station comprenait notamment Charles Thibault (DR), Robert Ortavant (MR), Louis Dauzier (CR), Robert Denamur (CR), François Du Mesnil du Buisson (CR), Michel Dussardier (CR), Jean Rougeot (CR), Geneviève Guntz (AR), Jack Martinet (AT), Pierre Mauléon (AR), Suzanne Torrès (AR), Michel Courot (ACS), Jacques Labussière (ACS), Pierre Gaye (ATP, agent technique principal), Paul Pétrequin (ATP), Jacques Pont (ATP), Micheline Gérard (agent technique), Solange Soulier (aide de laboratoire).

posé au recrutement de polytechniciens, de normaliens ou d'agrégés mais exigeait que chacun fasse ses preuves en recherche, sans favoritisme d'école ! ...

De fort tempérament, il n'hésitait pas à rencontrer les décideurs pour mieux les convaincre. Cela lui avait bien réussi. Il leur demandait une aide précise afin qu'il puisse assumer la mission qu'ils lui avaient confiée. Il n'était absolument pas arriviste malgré ses nombreuses responsabilités. Ses positions étaient affirmées, ce qui l'avait conduit, plusieurs fois, au seuil de la rupture. Il avait démissionné de certaines hautes fonctions, comme celle de la présidence du CNRS en 1981 face aux exigences de Jean-Pierre Chevènement, ministre de la Recherche. Habile de ses doigts, menuisier, photographe ou plombier à ses heures, il vouait une admiration à son père, artisan ébéniste, qui avait été choisi pour réaliser les équipements pilotes intérieurs, en loupe d'orme, des premières voitures Renault. Il était toujours attentif à répondre aux besoins de l'agriculture. Ce n'est qu'à force de bricolages successifs qu'il réussit enfin la FIV chez la vache, 30 ans après celle de la lapine, en changeant notamment les conditions de température. Il savait ce que la persévérance veut dire ! Bien que très intéressé par la compréhension des mécanismes cellulaires et moléculaires, il n'hésitait pas à orienter ses recherches vers des mises au point technologiques. Dans son sillage, Nicole Crozet, avec son unité de recherche sur la biologie de la fécondation, obtint à son tour, dans les années 1990 à la station de physiologie animale, les premiers agneaux puis les premiers chevreaux par maturation et fécondation *in vitro*. Il existe souvent des décalages importants entre des pratiques empiriques efficaces et la compréhension de leur fonctionnement. La FIV a permis de produire des centaines de milliers d'enfants alors qu'on est loin d'en avoir compris tous les mécanismes cellulaires et moléculaires. Par exemple, on n'a découvert qu'après 1990 les protéines de la membrane pellucide (les ZP3) entourant l'ovule qui servent de récepteur au premier spermatozoïde fécondant. La liaison avec des protéines de la tête du spermatozoïde provoque des vagues de calcium qui entraînent une modification physique de la membrane pellucide : cette dernière devient alors imperméable aux autres gamètes, ce qui empêche la polyspermie, c'est-à-dire la fécondation par plusieurs spermatozoïdes qui rendrait l'œuf anormal. D'une connaissance encyclopédique, Charles Thibault allait au fond des choses. Son enseignement de la reproduction était approfondi. Il était secondé par Marie-Claire Levasseur, d'un dévouement sans pareil. Ingénieur agronome, elle lui assurait une veille bibliographique de toute la biologie de la reproduction chez les mammifères et l'homme. Cette collaboration exceptionnelle l'a beaucoup aidé à la création de son cours de DEA de physiologie comparée de la reproduction, sans cesse réactualisé. Il maintenait en parallèle ses expérimentations personnelles, la direction d'étudiants, sa participation à de nombreux jurys de thèse, sa présence à de multiples réunions scientifiques et administratives. Ils ont cosigné quantité d'ouvrages de physiologie de la reproduction. Certains sous-estimaient l'énorme travail critique, d'analyse et de synthèse réalisé par Marie-Claire. Lors de réunions sur l'avancement du personnel, en tant que coordinateur du groupe physio, j'ai eu à défendre sa fonction singulière d'IR

Charles Thibault (sculpteur : Joël Gallé, dessinateur à Jouy-en-Josas).



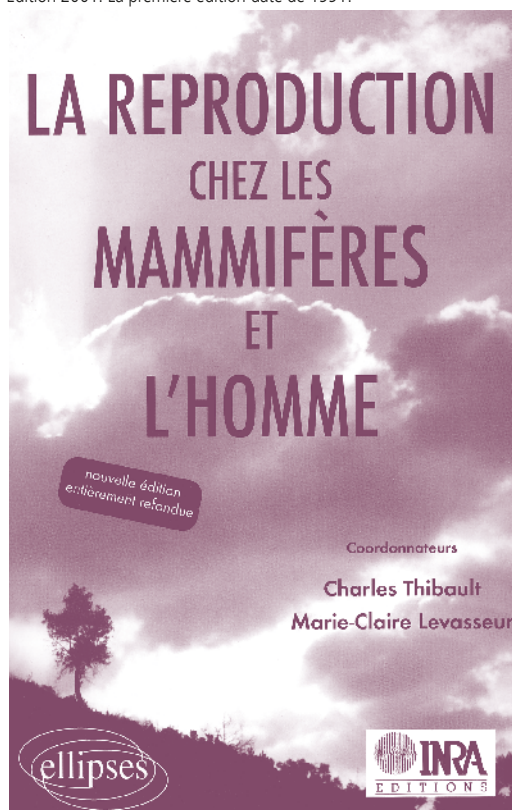
Charles Thibault, Marie-Claire Levasseur et Pierre Piganol.



en documentation. Plus tard, privés d'une aide comparable, les successeurs de Charles Thibault au DEA abandonnèrent l'enseignement d'un champ aussi vaste.

D'une grande rigueur, Charles Thibault ne se départissait jamais d'un solide bon sens. Il considérait normal d'envisager aussi bien les applications agronomiques que médicales. Il allait dans les fermes discuter avec les éleveurs, comprendre leurs véritables problèmes et il essayait de les prendre en considération dans les programmes de recherche. Il avait visité tous les domaines expérimentaux animaux de l'INRA et plusieurs élevages de brebis de Roquefort. Ses premières études à la bergerie nationale de Rambouillet lui avaient fait rencontrer de jeunes agronomes comme Robert Ortavant, Louis Dauzier, Jean Rougeot... Grâce à son charisme, il les avait recrutés à l'INRA.

Quand j'ai travaillé avec lui sur les diverses versions de son traité sur la "Reproduction chez l'homme et les mammifères", il discutait les moindres détails, même les mécanismes biochimiques intracellulaires qui étaient loin de ses spécialités. Il supprimait tout mot non indispensable. Il contrôlait même les espaces des mots. Il était obsédé par la clarté et la simplicité, sans renoncer à illustrer la complexité des phénomènes. Il rédigeait en priorité pour les étudiants. Il imposait à chaque auteur, la même quantité restreinte de pages, calculée à l'avance, à laquelle il était hors de question de déroger. L'ouvrage devait être limité à un seul volume. Charles Thibault exigeait que les jeunes candidats chercheurs en physiologie animale connaissent bien les animaux de rente qui devaient devenir leur sujet d'étude. Il les soumettait tous à des épreuves pratiques de zootechnie en présence de Pierre Charlet, professeur à l'INA, dont la sévérité avait angoissé quantité de chercheurs selon Claude Delouis et Jacques Labussière. À plus de quatre-vingts ans, Charles Thibault exprimait encore une modernité d'opinions qui nous étonnait. Il affirmait ses convictions de toute son auto-



rité naturelle. Il savait trouver intuitivement des arguments percutants. Extrêmement travailleur, il était exigeant pour lui et les autres. La dédicace qu'il m'a faite de mon exemplaire du traité sur la reproduction est un exemple de ses très rares compliments : *C'est en persévérant comme vous l'avez fait depuis des années dans l'étude d'une fonction que l'on peut apporter des connaissances nouvelles précises ainsi qu'en témoigne la qualité des chapitres auxquels vous avez contribué dans cet ouvrage, soyez-en félicité et remercié.*

D'une grande intégrité, il avait été révolté par les essais de clonage reproductif humain. Il était outré que l'on puisse effectuer des injections intracellulaires de spermatozoïdes humains dans des ovules, quasiment sans expérimentation animale préalable. Il s'insurgeait contre les risques de transmission de gènes anormaux aux générations futures par l'emploi de tels procédés. Très sensible aux baisses de fertilité, il leur faisait jouer un grand rôle dans les multiples causes d'extinction des espèces au cours de l'Évolution. Il avait défendu, en tant qu'expert scientifique catholique, les méthodes contraceptives auprès du Vatican. Il avait aussi été consulté comme expert, par le Sénat, lors des discussions juridiques sur les définitions de la nature d'un embryon ou à propos des expérimentations animales. Il était partisan de l'usage des cellules souches pour la thérapie régénérative (ou clonage thérapeutique) à condition que les études soient bien encadrées. Il suivait de près la bibliographie sur les anomalies observées lors du clonage somatique et n'hésitait pas à convoquer les chercheurs travaillant sur le sujet, tels que Jean-Paul Renard. Il était convaincu de tout l'intérêt de nos recherches sur l'implantation embryonnaire animale, utiles aussi pour mieux comprendre les 75% d'échecs dans l'espèce humaine.

Il proclamait vigoureusement la nécessité d'expérimenter sur l'animal avant toute application chez l'homme. Il contestait vivement les résultats obtenus *in vitro* non vérifiés sur l'animal entier, et jugeait sévèrement beaucoup de publications. Quand il analysa les effets d'un facteur de croissance, le TGF- β 1, sur le développement des embryons bovins *in vitro* dans le but de s'affranchir des méthodes de co-cultures, il confirma ses résultats par transfert *in vivo* des embryons et s'assura du taux réel de gestations et de la normalité des nouveau-nés. Ces expériences étaient longues et coûteuses mais moins productrices de publications.

Quand Charles Thibault avait assumé la présidence du CNRS, il considérait qu'il n'avait pas à bénéficier d'un traitement complémentaire de celui qu'il percevait déjà en tant que professeur d'université. De même, alors qu'il était atteint d'une pneumopathie due à l'amiante contractée à la faculté, il s'indignait que les pensions d'invalidité ne soient pas égales pour tous mais indexées sur le niveau statutaire des agents, *comme si toutes les vies n'avaient pas une égale valeur!* s'exclamait-il.

Excellent gestionnaire, Charles Thibault restait un scientifique passionné de recherche et toujours en quête de nouvelles connaissances. Ses nombreuses fonctions d'administration de la recherche n'avaient pas fait de lui un "technocrate de la science". Sa gouvernance, comme on dit pompeusement actuellement, était orientée vers l'intérêt aussi bien de la science fondamentale que de l'agronomie. Il considérait qu'il était indispensable à la créativité d'apporter une certaine sérénité aux chercheurs dont il savait par expérience que le métier était difficile. Il se moquait volontiers des innombrables publications qui n'apportent pas grand-chose. L'un de ses critères était très simple : *Est-ce que ces résultats méritent d'être enseignés à mes étudiants de DEA?* Il était hostile à la tendance actuelle de juger essentiellement la qualité d'un chercheur par le nombre des publications ou la cote des journaux. Il considérait qu'il fallait réellement lire les publications et se méfier de la bibliométrie. Il favorisait les décisions les plus proches de la "paillasse" et n'aimait pas la bureaucratie envahissante. *Mon métier est celui de chercheur,* déclarait-il volontiers. Il était offusqué de voir de bons chercheurs désertir leur métier pour se réfugier dans une fonction d'administration de la recherche.

Pour ma part, je n'ai eu aucune difficulté à quitter ma fonction de directeur de la station, en 1998. Beaucoup s'étonnaient de me voir partir volontairement. Certains m'en voulaient même. J'étais passionné de recherche et j'acceptais de m'appliquer la règle anti-mandarin qui consistait à passer la main après douze ans d'exercice, comme au CNRS ou à l'INSERM, sans chercher à la contourner en reconstituant un labo ou une équipe. L'"avoir", le "pouvoir" et le "faire-valoir" n'ont jamais été pour moi des valeurs essentielles.

À la retraite, Charles Thibault était chaque jour présent à son bureau de 10h à 17h. Il continuait sa bibliographie. Il écrivait ou recevait des scientifiques qui voulaient discuter avec lui. C'est à la station qu'il a rédigé et coordonné son traité. Il m'a demandé d'écrire deux chapitres en collaboration avec deux médecins spécialistes, Pierre Leymarie, professeur de biochimie médicale à Caen et Bassam Haddad, professeur de gynécologie-obstétrique à Créteil. Il avait édicté cette

règle : un biologiste et un médecin par chapitre. Pour favoriser les visites, Charles Thibault m'avait proposé d'installer la photocopieuse de la station à côté de son bureau, malgré le bruit des passages : il laissait sa porte ouverte et chacun pouvait en profiter, sans abuser. Pendant tout le temps où je fus directeur de la station, il adopta une attitude de réserve, tel un Sage, consultable dans les cas délicats. Son rôle de pionnier dans de nombreux domaines scientifiques, ses diverses fonctions et les honneurs obtenus n'avaient pas entamé sa simplicité de chercheur. Ce fut un honneur pour moi de lui avoir maintenu des conditions de travail agréables jusqu'à la fin de sa vie. En août 2003, il avait 84 ans, la canicule eut raison de sa santé. Il venait de subir une thoracotomie aux suites douloureuses et les séances de respiration assistée restaient très contraignantes. À Jouy, Charles Thibault se sentait aimé, reconnu et respecté.

Pourquoi le domaine de Brouëssy était-il stratégique pour vos recherches ?

Sous l'impulsion de Charles Thibault et de Robert Denamur, nous avons longtemps conservé la tradition d'utiliser des brebis et des chèvres pour nos recherches fondamentales ou finalisées. La plupart des très nombreux travaux réalisés *in vitro* et *in vivo* dans le laboratoire de physiologie de la lactation puis dans l'unité d'endocrinologie de l'embryon que je dirigeais ont été obtenus grâce au domaine de Brouëssy. Ces études exigeaient d'être au courant des avancées scientifiques dans toutes les autres espèces dont l'espèce humaine. Dès la création du centre de Jouy, Charles Thibault s'était démené pour convaincre Jean Bustarret, alors inspecteur général, de la nécessité absolue de travailler sur des espèces d'élevage pour réaliser des recherches zootechniques. Ceci n'était pas évident dans les milieux universitaires qui considéraient avec condescendance les animaux de rente, la souris étant évidemment beaucoup plus pratique. Le coût d'achat et d'entretien d'un domaine expérimental a toujours inquiété les décideurs. Pourtant, il était assez logique de posséder une ferme expérimentale avec du personnel qualifié pour réaliser des recherches utiles à l'élevage. Nous considérions que pour obtenir durablement la qualité et le nombre des animaux nécessaires aux expérimentations, il fallait impérativement un élevage "fermé" à toute entrée d'animaux provenant d'élevages extérieurs, et capable de fournir à tout moment les renseignements sur les antécédents zootechniques : génétiques, physiologiques et pathologiques. La rentabilité ne se mesurait pas comme pour une ferme ordinaire mais par la qualité et la quantité des travaux scientifiques produits.

Quand nous avons manqué de chèvres à Brouëssy pour les études de maturation ovocytaire poursuivies par Laurence Gall, nous avons eu recours à des chèvres achetées à l'extérieur de l'INRA. Elles avaient été obtenues dans de relatives bonnes conditions par Bernard Moret, l'ingénieur responsable des installations expérimentales de Jouy. Tous les inconvénients redoutés ont été tour à tour constatés : prix surévalués, manque d'homogénéité des animaux, absence consternante de données sur les antécédents, animaux infertiles ou ayant eu des problèmes de reproduction, maladies

contagieuses détectées sérologiquement qui nécessitaient des frais supplémentaires de dépistage sanitaire systématique pour protéger les autres animaux des installations expérimentales ainsi que les personnels animalier et scientifique. Certaines chèvres étaient porteuses de fièvre Q, d'autres de chlamydie ou de brucellose... Certaines avaient contracté le virus du sida de la chèvre, le CAEV (virus caprin de l'arthrite et de l'encéphalite). D'autres étaient porteuses de mammite contagieuse. Une fois, il avait fallu se garantir contre des brebis provenant d'un autre élevage de l'INRA contaminé par la tremblante, une encéphalopathie spongiforme à prions qui est cependant nettement moins grave que celle de la vache folle. Inutile de dire qu'assurer les garanties sanitaires dans un élevage fermé comme à Brouëssy, sans nouveaux entrants, correspondait à des précautions élémentaires. Ces règles sanitaires qui avaient protégé notre élevage pendant près de cinquante ans, ont été abandonnées après mon départ de la direction de la station, contre l'avis de mon successeur, Guy Germain.



©INRA - Bertrand Nicobis

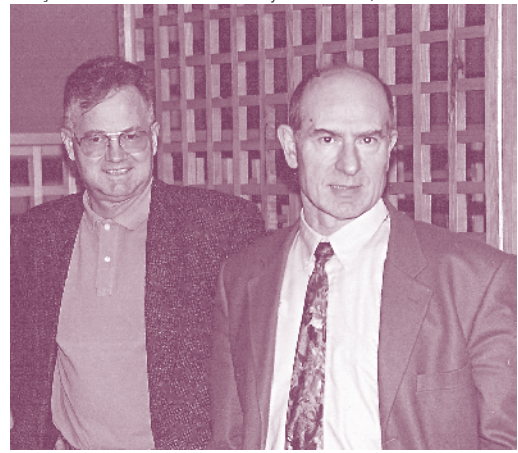
Prise de sang sur une brebis.

À partir de 1998, dans un climat de pénurie générale, en dépit des déclarations politiques tapageuses en faveur de la recherche, une compétition intense s'instaura entre les coûts croissants des bovins clonés dans le domaine expérimental de Bressonvilliers et les besoins de rénovation de certaines installations du domaine de Brouëssy. Cela entraîna l'abandon progressif de ce dernier par le chef du département de la Physiologie, Philippe Chemineau, à la suite du lobbying efficace des équipes travaillant sur le clonage, en raison de l'insuffisance de moyens financiers apportés. Chacun espérait, en vain, une manne en échange de la vente du domaine de Brouëssy. Ce choix était d'autant plus regrettable que ce domaine était la propriété de l'INRA; ce qui n'était pas le cas de Bressonvilliers qui appartient à l'armée. De plus, il était quasiment autofinancé et cela permettait la production des travaux de recherche sur le modèle ovin pour toute la région Ile-de-France et en particulier pour ceux de la plateforme inter-instituts de recherche en radiologie interventionnelle. Cette tendance s'est accompagnée de la transformation de l'abattoir, qui permettait une grande partie de l'autofinancement des animaux expérimentaux, en "tuerie", antichambre de l'équarrissage. Des carcasses parfaitement consommables étaient alors systématiquement jetées. Ces choix technocratiques ont été pris après mon départ, sous la pression des contraintes budgétaires et de l'absence de travaux de rénovation de l'abattoir, amélioration exigée par les services d'inspection vétérinaire chargés d'appliquer les nouvelles normes sanitaires européennes. Ces décisions ont eu un effet désastreux sur le personnel animalier, habitué à soigner avec affection ses animaux ainsi que sur les bouchers qui se sont retrouvés rétrogradés dans un statut de simples "tueurs". La composante humaine n'avait pas été prise en considération. Le coût des recherches sur animaux expérimentaux s'envola et le nombre des protocoles s'effondra. Toutes ces conséquences avaient pourtant été clairement annoncées. Les vues à court terme avaient prévalu. Charles Thibault, consterné, m'avait appuyé de toute son autorité, à tous les niveaux de la hiérarchie, mais sans effet. Dans les années 2000, Charles Thibault tint à faire une démarche en haut lieu pour alerter la direction sur la diminution du nombre d'agronomes et de vétérinaires à l'INRA dans le secteur animal et sur la disparition progressive des troupeaux expérimentaux dont ceux de Brouëssy; ce qui allait nécessairement compromettre l'identité et l'avenir de l'Institut. J'ai souvenir qu'il nous dit être ressorti déprimé de cet entretien et avoir eu l'impression d'avoir été poliment écouté mais certainement pas entendu.

Comment les vaches des installations expérimentales de la physio ont-elles disparu ?

Charles Thibault avait également défendu le maintien de vaches dans les installations expérimentales de la station de physiologie à Jouy. Elles ont servi, en 1978, à la mise au point des techniques de transfert d'embryons bovins par l'équipe d'Yvan Heyman, de Jean-Pierre Ozil et de Jean-Paul Renard, et ensuite aux travaux de congélation et de transplantation embryonnaire. François Du Mesnil du Buisson dirigeait alors la station. En 1984, cette équipe recevait des demandes insistantes de gynécologues pour utiliser leurs protocoles

Photo du haut : Jacques Martal avec Yvan Heyman.
Photo du bas (de gauche à droite) : Robert Ducluzeau, François Du Mesnil Du Buisson et Raymond Février, 2002.



de congélation des embryons bovins à des fins de reproduction humaine. Or, aucune donnée humaine n'était alors disponible. Par ailleurs, l'équipe américaine de Brinster et Palmiter venait d'obtenir des souris géantes, par injection du gène d'hormone de croissance. C'est dans ce contexte que fut créé le Comité national d'éthique français. C'était aussi l'époque où, la médiatisation aidant, ce sujet avait été abordé en direct à 20h30, dans une émission scientifique de Laurent Broomhead sur une chaîne TV du service public. Un contrat de la DGRST (ministère de la recherche et de la technologie) fut obtenu pour la mise au point d'une méthode de sexage des embryons bovins, à partir des vaches des installations expérimentales de la station. Il comprenait notamment une collaboration inter-institutions: entre l'Institut Pasteur avec Marc Fellous, le CEA avec Marcel Vaiman, la station INRA de pathologie à Nouzilly avec Alain Paraf et la station physio avec Corinne Cotinot, Yvan Heyman, François Du Mesnil du Buisson, Claude Delouis... tous étant personnellement impliqués dans ce projet.

Progressivement, en raison des fortes pressions financières et des difficultés de plus en plus grandes pour obtenir des contrats permettant l'autofinancement des vaches, nous avons été contraints de renoncer aux bovins. En 1986, avant mon arrivée à la direction de la station, il y eut un énorme déficit budgétaire. Il était dû en grande partie à des retards d'annuités provenant du renouvellement du contrat précédent. Quand Charles Thibault s'est retiré à la station, il obtint de Pierre Mauléon des crédits pour réaliser des expériences sur l'effet d'un facteur de croissance sur

Comment avez-vous découvert la trophoblastine, ce signal embryonnaire de gestation ?

Comprendre les mécanismes d'enclenchement d'une gestation est nécessaire à une bonne maîtrise de la reproduction. L'infertilité de certains animaux, les mortalités embryonnaires précoces ou tardives et les avortements correspondent à des coûts importants pour l'éleveur. Le passage d'un état de cycles sexuels réguliers à l'état de gestation bouleverse tout l'organisme. Nous nous sommes concentrés sur l'étude du contrôle endocrinien du début de la gestation. Dans l'espèce humaine, le signal embryonnaire de reconnaissance maternelle de la grossesse est une hormone, la gonadotrophine chorionique humaine ou hCG. Elle est proche de la LH, l'hormone hypophysaire responsable de l'ovulation et du maintien du corps jaune cyclique. Sécrétée par le placenta dans le sang et dans l'urine, l'hCG est utilisée pour le diagnostic précoce d'une grossesse, comme avec le "G test"; elle permet physiologiquement la transformation du corps jaune cyclique en corps jaune gestatif, sécréteur de progestérone indispensable à la gestation. Chez les ruminants, la CG n'existe pas mais la progestérone reste indispensable. La nature du signal embryonnaire antilutéolytique était inconnu. On avait cependant démontré que le transfert d'embryon ovin ne pouvait être réalisé qu'au plus tard le 12^{ème} jour du cycle, ce qui signifiait que le signal embryonnaire devenait indispensable à partir de ce stade. Chez des brebis gestantes privées d'hypophyse, Robert Denamur avait démontré que la prolactine et la LH étaient nécessaires au maintien du corps jaune durant les 20 premiers jours de gestation alors qu'une seule des deux hormones était suffisante entre 30 et 40 jours. D'où la question que Charles Thibault m'a soumise : *La prolactine placentaire ne serait-elle pas le signal embryonnaire de reconnaissance maternelle de la gestation des mammifères ?* L'hypothèse était séduisante pour moi qui venait de purifier l'oPL. La régression du corps jaune cyclique (ou lutéolyse) s'étend du 12^{ème} au 16^{ème} jour du cycle ovarien (J12-J16), compté à partir du jour de l'ovulation (J0), période durant laquelle les niveaux plasmatiques de la progestérone s'effondrent. J'ai donc choisi d'injecter de l'oPL hautement purifiée dans l'utérus de brebis, à partir du 12^{ème} jour du cycle ovarien, dans le but de tester si cette hormone était capable de prolonger la vie du corps jaune et sa sécrétion de progestérone. L'administration intra-utérine d'oPL à travers un cathéter démontra que cette hormone était incapable de bloquer la régression du corps jaune cyclique des brebis receveuses. De même, des injections témoins d'hCG pour mimer une éventuelle oCG restèrent sans effet. L'association d'hCG et de prolactine fut aussi inefficace. Des extraits placentaires, très riches en hormone lactogène placentaire et éventuellement en oCG, s'avèrent également sans effet. Il en résultait que l'hormone lactogène placentaire n'était pas le signal embryonnaire de gestation recherché.

Après avoir mis au point ce modèle chirurgical, j'ai réalisé, de J12 à J17 chez des brebis cycliques, des injections intra-utérines d'homogénats d'embryons âgés de 14-16 jours, correspondant à la période de présence du message antilutéolytique. Elles permirent de prolonger, pendant plus d'un mois, la durée de vie du corps jaune cyclique. En revanche, les homogénats d'embryons âgés de 21-23 jours restèrent inactifs. Le signal embryonnaire antilutéolytique était donc présent pendant une courte période critique de J12 à J22, mais l'effet pouvait persister plus d'un mois. Pour connaître la nature biochimique du signal, j'ai traité les homogénats actifs de 14-16 jours par une protéase très puissante, la pronase. Après injections intra-utérines, ces homogénats traités ou chauffés perdaient leur activité. Le signal était donc de nature protéique, mais différent de la prolactine et de la LH. Cette protéine antilutéolytique était très probablement d'origine trophoblastique, car à 15 jours, la taille du bouton embryonnaire par rapport à la forme de ruban du trophoblaste était infime. En effet, à 14 jours, ce dernier mesure près de 14 cm contre quelques mm pour le bouton embryonnaire. De plus, en raison de la longueur des cornes utérines et du corps utérin qui sécrètent l'hormone lutéolytique, la prostaglandine F-2 α (PGF-2 α), la production de la protéine antilutéolytique devait être abondante pour bloquer son effet. J'ai donc dénommé en 1979 ce signal embryonnaire antilutéolytique : la trophoblastine.

le développement embryonnaire bovin *in vitro*. Il garda des moyens de recherche jusqu'au départ à la retraite de son ingénieur d'étude, Micheline Gérard. Avec une étudiante Brigitte Marquant-Le Guenne, il simplifia considérablement les conditions de culture *in vitro* des embryons bovins par l'ajout de TGF- β 1 recombinant qui permettait de s'affranchir des systèmes contraignants de coculture de cellules d'oviductes ou d'endomètre, ce qui fut publié en 1989. Ainsi FIV, développement embryonnaire *in vitro* et transfert embryonnaire pouvaient être exécutés simplement. Il était convaincu qu'"une technologie ne se développe que si elle est facile à réaliser".

Encore aujourd'hui dans les biotechnologies de la reproduction, l'ajout de sérum de veau fœtal aux cultures d'embryons reste systématique pour assurer une bonne survie, malgré les risques sanitaires potentiels ainsi que la complexité et la variabilité de ce composant. Grâce à des études fondamentales conduites avec Nicole Chêne sur la nature des facteurs de croissance et des cytokines produits en début de gestation dans l'utérus et dans le trophoblaste de vache,

j'ai pu proposer des facteurs candidats pour s'affranchir du sérum de veau fœtal. Avec la collaboration de Daniel Tainturier, professeur de physiopathologie et de biotechnologies de la reproduction à l'ENV de Nantes et d'un étudiant colombien en thèse, Alberto Neira, nous avons récemment expérimenté avec succès un milieu synthétique de culture d'embryons bovins, sans sérum de veau fœtal : nous ajoutions trois à cinq facteurs de croissance recombinants dans un milieu synthétique de base. Les données obtenues sur la brebis furent extrapolées aux bovins mais, cette fois, une thèse, deux publications majeures et un brevet furent réalisés grâce à des installations de bovins extérieures à l'INRA.

Ce type d'étude fondamentale de physiologie exigeait-il beaucoup de brebis ?

Des centaines de brebis donneuses d'embryons et de brebis receveuses ont été nécessaires entre les années 1973 et 1978. Par la suite, nous sommes parvenus à pratiquer beaucoup plus d'études *in vitro*, plus économes en animaux.

À partir de 1973, des brebis du domaine de Brouëssy étaient disponibles car après de nombreuses hypophysectomies, Robert Denamur avait découvert la composition des hormones hypophysaires nécessaires à la fois au complexe lactogène et au contrôle du corps jaune durant le cycle sexuel, la gestation et la lactation. Tous les chercheurs du labo pouvaient s'appuyer sur ces données. En fait, mes travaux sur la mise en évidence du signal embryonnaire de gestation prolongeaient ceux de Robert Denamur sur le contrôle du corps jaune gestatif. Nous étions obligés d'opérer des brebis donneuses d'embryons qui étaient ensuite recyclées pour d'autres travaux expérimentaux sur la glande mammaire ou réciproquement. Les brebis receveuses d'embryons utilisées étaient souvent des animaux multipares car nous avions le souci de gérer au mieux le troupeau expérimental. La plupart des animaux restaient consommables, ce qui en réduisait largement le coût. L'inspection des viandes de l'abattoir était faite par des vétérinaires sanitaires totalement indépendants de l'INRA. Au cours de réunions de labo, nous étions vigilants à utiliser le mieux possible les brebis en préservant le troupeau d'élevage qui permettait leur renouvellement. Ces animaux étaient donc connus et quasiment autofinancés, car leur alimentation provenait des cultures du domaine. Le coût des expériences sur brebis était réparti sur l'ensemble des parts-chercheur du département pour faciliter notre mission agronomique.

Comment pouviez-vous étendre le concept de trophoblastine à la vache ?

Il fallait d'abord confirmer que la trophoblastine était effectivement sécrétée par le tissu trophoblastique et non par le bouton embryonnaire. J'ai utilisé pour cela un modèle de vésicules embryonnaires que venait de mettre au point Yvan Heyman à la station à partir d'embryons bovins sphériques ou ovoïdes, âgés de 12 jours. Il consistait, sous une loupe binoculaire, à découper avec une lame de rasoir le bouton embryonnaire. Les fragments de trophoblaste mis en culture présentaient la propriété de cicatriser en 24 heures en for-

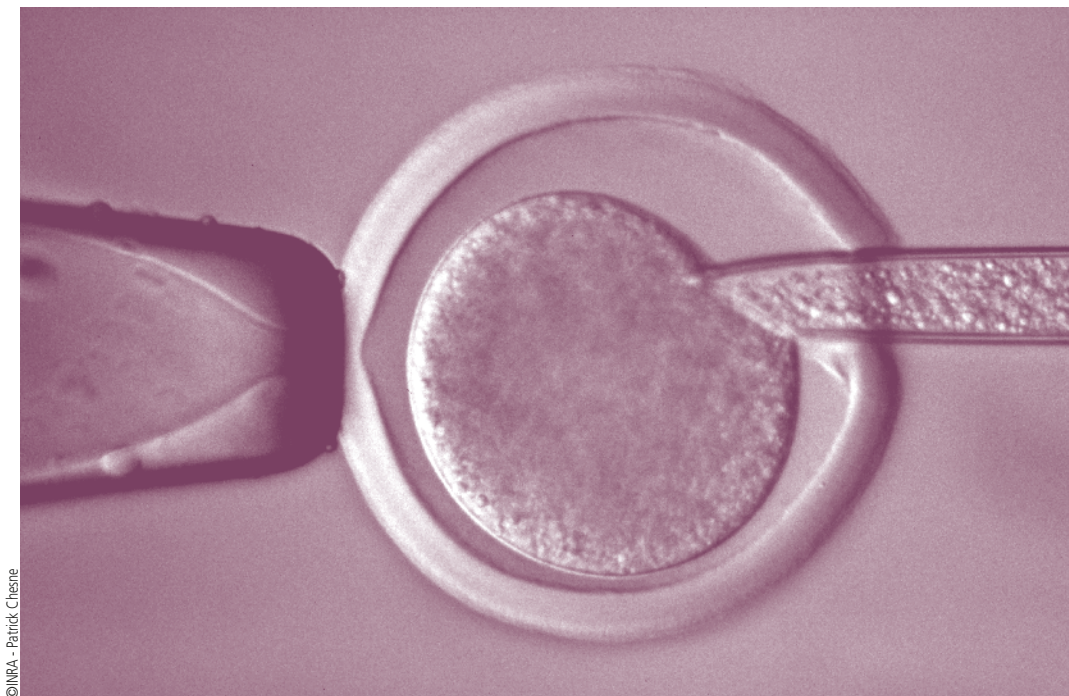
mant de petites vésicules. Plus tard Yvan Heyman se distingua encore par l'obtention de veaux clonés et j'eus le plaisir d'être de son jury de concours d'ingénieur hors classe qu'il passa brillamment. Nous avons transféré des vésicules bovines dans l'utérus de vaches receveuses au 12^{ème} jour du cycle, à travers le col utérin qui reste ouvert à ce stade. Avec Madia Charlier, ce modèle fut transposé à la brebis. Nous respectons la synchronie du développement embryonnaire et du stade cyclique des receveuses. La sécrétion de progesterone a été ainsi prolongée dans les deux espèces et donc les trophoblastines ovine et bovine étaient bien sécrétées par le trophoblaste, le bouton embryonnaire n'étant pas indispensable à l'émission du signal. Cultivés *in vitro* en présence d'un acide aminé radioactif, des fragments de trophoblaste synthétisent des protéines radioactives que l'on peut analyser par migration dans un champ électrique. L'une d'elle, assez majoritaire, était présente dans des tissus âgés de 12 et 17 jours mais absente à 25 jours. Nous observons donc la même cinétique d'expression que la trophoblastine.

Comment a été constituée votre première unité de recherche ?

Ma situation scientifique était la suivante: j'avais été invité en 1980 à présenter mes travaux sur la trophoblastine en Australie puis aux États-Unis à une Gordon Conference, réunion communément considérée "à la Frontière de la Science", donc regroupant des recherches pionnières en divers domaines. En 1984, j'étais invité aux USA par les laboratoires Monsanto pour exposer mes travaux sur l'hormone de croissance et sur l'hormone lactogène placentaire, car ils commençaient à s'intéresser vivement aux hormones de croissance recombinantes. Le but officiel était d'augmenter la production laitière des bovins. Ils faisaient le raisonnement suivant: bien que l'on soit dans certains pays en surproduction de lait, si l'on parvenait, grâce à l'hormone de croissance, à augmenter la production laitière des vaches d'environ 25 à 30%, économisant le quart du nombre des animaux, l'opération restait donc largement rentable.



Gordon Conference sur la prolactine de 1988.



©INRA - Patrick Chesne

Clonage chez le bovin.
Énucléation d'un ovocyte
(retrait de la plaque métaphasique
et du globule polaire) avant introduction
et greffe du noyau donneur.

L'unique autre laboratoire européen, concurrent du nôtre, était celui dirigé par l'anglais A.T. Cowie mais les restrictions budgétaires drastiques de Mme Thatcher avaient largement contribué à en décimer les chercheurs. Notre expérience sur la physiologie de la lactation et surtout sur l'hormone de croissance était prisée. En 1984, j'étais aussi convié à une autre Gordon Conference sur la prolactine pour mes travaux concernant les cellules géantes binucléées qui sécrètent à la fois de l'hormone lactogène placentaire et de l'activateur du plasminogène, et enfin à un congrès international sur la reproduction où je présentai nos nouveaux résultats sur la trophoblastine. Là, mes trois concurrents américains Bill Thatcher, Fuller Bazer et Mike Roberts m'invitèrent à visiter leurs labos de Gainesville, à l'université de Floride. Ils m'offraient le voyage et l'hébergement. Nous avons beaucoup appris au cours de nos échanges. L'ensemble de mes compétiteurs s'avéraient dix fois plus nombreux que nous et disposaient d'au moins vingt fois plus de moyens : en matériels, en finances et en collaborations. Mon avance allait vite fondre comme neige au soleil.

De retour en France, j'ai pris rendez-vous à l'INRA avec le directeur scientifique des productions animales, Pierre Mauléon que je connaissais un peu, pour lui demander conseil et soutien. Je disposais des aides précieuses de Nicole Chêne et de Madia Charlier. J'étais prêt à accepter d'arrêter mon premier sujet sur l'oPL qui commençait à s'essouffler car il nécessitait de déterminer la structure de la protéine, travail à plein temps, fort coûteux, laborieux, dont j'ignorais les techniques. De plus, un accès facile à un séquenceur d'acides aminés était nécessaire. Il fallait encore préparer plusieurs centaines de mg d'hormone hautement purifiée. Les approches actuelles de clonage d'ADN et de RT-PCR n'existaient pas encore. Je proposais donc de me concentrer sur l'identification moléculaire de la trophoblastine. Ce n'était pas facile car elle était produite en très faible quantité par l'embryon, à une concentration du dixième de

milligramme. Cela n'avait plus rien à voir avec celle de l'oPL que je purifiais à partir de kilos de placenta. De plus, les trois laboratoires américains concurrents s'étaient spécialisés, l'un sur la vache, l'autre sur la brebis et le troisième sur la biochimie de la trophoblastine. Chacun était composé de neuf personnes renouvelables grâce à leur système si performant de postdoc, de doctorants et de "grants".

Heureusement, Pierre Mauléon comprenait bien les enjeux de mon sujet car il était physiologiste. À l'INRA de Tours, il avait étudié le corps jaune de brebis, en compétition avec Robert Denamur. Connaissant mes travaux à l'occasion des concours de maître de recherche, il décida de me soutenir. Il réunit à Jouy, en présence de Charles Thibault, les deux chefs de département de la Physiologie animale, René Ozon, professeur à l'université et Michel Courot, directeur de recherche à Nouzilly. Ils me proposèrent l'aide de trois jeunes chercheurs, isolés, de la station de physiologie animale : Gilles Charpigny, ACS, bio-chimiste en cours de thèse, Michel Guillomot, CR au CNRS, spécialiste du trophoblaste en microscopie électronique et une CR INRA, Sylvaine Camous qui avait fait beaucoup de radio-immunologie. J'obtins aussi leur promesse de me donner un poste de CR pour Madia Charlier qui allait soutenir sa thèse de 3^{ème} cycle sur "Les sécrétions *in vivo* et *in vitro* des vésicules trophoblastiques".

Avec l'accord des chercheurs concernés, ma première équipe de recherche était née. Nous l'avons surnommée IDEF (implantation et développement embryonnaire et fœtal), plus tard nous la rebaptisons unité d'endocrinologie de l'embryon (UEE). Ces noms étaient importants parce qu'ils définissaient les objectifs principaux de l'unité de recherche. J'avais accepté d'arrêter mes études de physiologie de la lactation au profit de celles de physiologie du début de la gestation. C'était un glissement conceptuel très important, j'y étais bien préparé par mon second sujet de recherche sur la trophoblastine. Quelques années plus tard, Pierrette

Reinaud une excellente technicienne, nous rejoignit. Les chefs de département exigèrent en contrepartie que je quitte mon laboratoire de physiologie de la lactation pour m'intégrer à la station de physiologie animale, traditionnellement centrée sur la physiologie de la reproduction. Ce fut une concession difficile pour moi, et pour Nicole Chêne, de quitter le laboratoire de physiologie de la lactation auquel nous étions très attachés. Cette restructuration partielle de la station de physiologie animale apportait une orientation plus théorique que désirait René Ozon, spécialiste de l'activation de l'ovocyte au moment de la fécondation. Le rôle clé de la trophoblastine dans le contrôle de l'implantation et de la survie embryonnaire plaisait à Michel Courot, davantage tourné vers des thématiques agronomiques.

Qu'est devenu le laboratoire de physiologie de la lactation ?

Avant son départ pour l'INSERM, Hubert Clausser rédigea en 1981, avec la contribution des chercheurs du labo, une vaste synthèse sur les "régulations prolactiniques" qui fut intégrée dans un rapport général du chef de département, Robert Ortavant, intitulé: "Regards sur les Recherches en Physiologie animale". Puis nous fûmes très affectés par les décès soudains de Guy Pétrissant, foudroyé par un infarctus massif, et de Jack Martinet par un AVC. Louis-Marie Houdebine termina, en 1993, l'ouvrage collectif de synthèse, commencé avec la collaboration de Jack Martinet, sur "La Biologie de la lactation", édité en commun par l'INRA et l'INSERM. Il en réalisa une version anglaise en 1999 avec l'aide d'un chercheur américain, H. Head, qui avait passé une année sabbatique dans notre labo. Tous les anciens du labo de physiologie de la lactation y ont apporté leur contribution: j'ai traité avec Nicole Chêne "Placenta et lactation". Cela clôturait bien nos travaux en commun sur l'hormone lactogène placentaire. Nicole Chêne était passée ingénieur peu après avoir soutenu brillamment sa thèse d'université, en 1987, sur les "Relations structure-fonction d'hormones à activité lactogène et de croissance en vue d'application à l'étude de la somatomammotrophine chorionique ovine (oCS)", autre nom plus exact mais trop compliqué de l'oPL. J'étais heureux de sa promotion professionnelle bien méritée en raison de ses nombreuses qualités et de ses résultats originaux.

Le laboratoire de physiologie de la lactation fut rapidement dissous au profit de la création d'une grosse unité de biologie cellulaire et moléculaire dont Louis-Marie Houdebine prenait la tête en 1988, dans le nouveau bâtiment des biotechnologies de Jouy. Pierre Mauléon, soutenu par Jacques Poly, avait été le principal coordinateur de cette belle construction de l'architecte De Buren, et du regroupement des chercheurs de Jouy, de l'Institut Pasteur, du CEA et de la station de pathologie de Thiverval-Grignon.

Vous avez bien connu Pierre Mauléon, pouvez-vous nous en parler ?

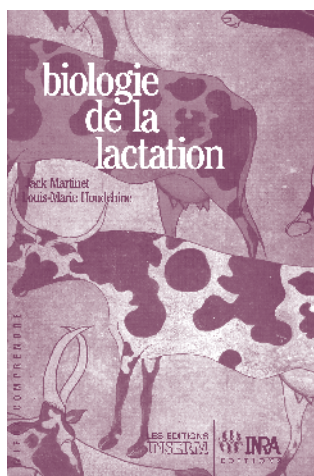
Pierre Mauléon, devenu directeur scientifique de l'INRA, avait gardé l'écoute d'un bon nombre de chercheurs et de

Pierre Mauléon et Micheline Massoud, 2003.



techniciens de tous niveaux. Son poste était prestigieux mais très astreignant. Jacques Poly s'entendait bien avec Pierre Mauléon qu'il connaissait depuis longtemps et lui faisait confiance, ils se tenaient réciproquement très informés. Remarquablement efficace, Pierre Mauléon savait résoudre des situations délicates sans se laisser impressionner par les rigidités administratives. Comme Jacques Poly et Charles Thibault, il considérait que c'était à l'administration d'être au service de la recherche et non l'inverse. Pierre Mauléon avait été longtemps chercheur et privilégiait systématiquement notre mission de recherche. Par exemple en 1985, j'avais un besoin impératif d'une chaîne HPLC pour purifier la trophoblastine, gros investissement d'environ 40 000 euros. Au cours de l'un de ses passages à Jouy, je lui ai expliqué notre problème et il a su trouver le financement nécessaire! Totalement dévoué à la cause de l'INRA, Pierre Mauléon possédait un vaste réseau relationnel aussi bien en France qu'à l'étranger. Il mettait ses convictions, son dynamisme, tout son travail et son enthousiasme au service de la recherche agronomique. Il savait s'opposer aux velléités d'une administration de plus en plus prégnante. Un directeur de laboratoire pouvait s'adresser à lui dans des situations inextricables, aussi bien pour des questions de personnel que pour des problèmes scientifiques ou administratifs. Et bien surprenant s'il ne parvenait pas à dénouer les situations. Très intelligent et intuitif, large d'esprit et clairvoyant, il était l'un des rares à bien connaître les problèmes agronomiques français et européens.

Il était convaincu qu'il fallait encore élever le niveau scientifique de l'INRA par rapport aux autres instituts de recherche, en développant, par exemple, la biologie moléculaire, mais sans abandonner les challenges agronomiques. Il a désiré s'appuyer sur des universitaires reconnus, comme les professeurs René Ozon et Jean-Paul Rousseau, pour restructurer des laboratoires. Certaines décisions ont été difficiles à accepter, elles ont parfois entraîné une amertume tenace. Curieusement, il semblait être davantage apprécié à Jouy



qu'à Tours d'où il était issu. Il est vrai qu'il refusait de cultiver l'esprit de chapelle et essayait de rester le plus impartial possible dans ses décisions. Il connaissait un très grand nombre de chercheurs et leurs travaux car il présidait les concours de directeurs. Il avait fait créer à l'INRA le titre de directeur de recherche émérite dont il a lui-même bénéficié, plus tard. Ensuite, l'administration de l'INRA, qui agit avec la pugnacité d'une structure pérenne jamais évaluée, a quasiment supprimé cette opportunité d'honorer des chercheurs d'excellence qui méritent le respect et qui veulent encore servir scientifiquement leur Institut. Charles Thibault lui-même, pourtant professeur émérite de l'université, se plaignait de l'ambiguïté de sa propre situation administrative à l'INRA. Il considérait comme normal de justifier auprès de responsables son activité scientifique de "retraité bénévole" mais il désirait que s'ensuive un contrat clair et non une situation permanente de chercheur toléré.

Par la suite, l'administration, ayant pris plus d'emprise sur la recherche, limita cette possibilité. Remarquons que cette attitude est assez contraire aux grandes déclarations politiques en faveur de l'intérêt stratégique pour des entreprises de garder une mémoire précieuse à travers la présence de seniors. Leur maintien varie d'ailleurs considérablement d'une structure à l'autre de la Fonction publique. Par exemple, ces cas sont statutairement prévus à l'Observatoire de Paris, et l'existence de DR1 ou de PR1 émérites n'est pas rare au CNRS, à l'université ou à l'AP-HP. Il ne s'agit évidemment pas de laisser utiliser ces seniors d'exception pour faire pression sur les autres salariés dans le but de les obliger à partir à la retraite plus tard. Mais dans une situation de pénurie de compétences et d'excès de travail des actifs, il semblerait judicieux d'essayer de garder, le plus longtemps possible, des capacités non remplacées, voire non remplaçables. Par malheur, Pierre Mauléon a été frappé par un accident vasculaire cérébral qui a handicapé sa marche. Certaines personnes qui ne le connaissaient guère, manifestaient ostensiblement leur désapprobation de voir un retraité ternir l'image de ce prestigieux centre. Comble d'ingratitude, ils pouvaient être de fiers occupants du beau bâtiment des biotechnologies pour lequel Pierre Mauléon avait tant œuvré. La conception définitive, l'organisation et la venue des équipes dans cet ensemble de laboratoires s'étendant sur 3000 m² étaient avant tout le fruit du labeur et des qualités de gestionnaire et de diplomate de Pierre Mauléon. Ce bel édifice a été inauguré en 1988 par François Mitterrand. L'administration l'a baptisé 10 ans plus tard du nom de Jacques Poly, oubliant de rendre hommage à Pierre Mauléon.

Comment êtes-vous parvenus à caractériser ce signal embryonnaire qui était produit en quantité si infime ?

Ce fut une belle histoire collective de travail en équipe qui a nécessité le talent coordonné de beaucoup d'acteurs enthousiastes. Il n'était pas évident de parvenir à identifier ce message à une époque où la biologie moléculaire était loin de posséder les moyens actuels. J'avais repéré avec Madia

Charlier qu'une protéine majoritaire *in vitro* en électrophorèse présentait les caractéristiques cinétiques de production de la trophoblastine : cette protéine radiomarquée et synthétisée par le trophoblaste était produite par les embryons âgés de 12 et 17 jours mais absente de ceux de 23 jours. Nous l'appelions alors protéine B en raison de sa position de migration en électrophorèse par rapport aux autres protéines trophoblastiques. Elle présentait un poids moléculaire apparent de 20 000 daltons et un point isoélectrique d'environ 5,5 : elle était donc nettement acide. Nous venions d'établir les bases nécessaires pour envisager sa purification par chromatographie liquide à haute performance HPLC.

Cette protéine était-elle la trophoblastine ?

Comment l'avez-vous purifiée ?

C'était notre hypothèse mais il convenait de la vérifier. Il nous fallait purifier de grandes quantités de cette protéine B pour l'injecter *in vivo* et voir si elle était capable de maintenir le corps jaune et sa sécrétion de progestérone. Ce projet devait passer par un nombre considérable d'étapes dont nous avons heureusement minimisé les difficultés. Je décidais d'essayer d'abord de purifier cette protéine par HPLC. Gilles Charpigny connaissait bien cette technique mais on ne l'employait pas encore pour purifier des molécules actives et fragiles. La nature des colonnes et des processus de purification était complètement à reconsidérer car les colonnes hydrophobes paraissaient trop agressives pour conserver l'activité de la protéine. Nous ne disposions d'aucun test biologique *in vitro* en 1984, et ne pouvions obtenir que des traces radioactives du produit à partir des embryons, les méthodes de biologie moléculaire comme la RT-PCR n'existant pas encore. Pourtant, l'originalité et l'intérêt de la découverte d'un signal embryonnaire nous poussaient à tenter ce challenge. À cette époque, la nécessité d'obtenir des contrats n'était pas aussi vitale qu'actuellement et devant l'ampleur de la tâche, il n'était pas question de se disperser. Je considérais que nous avions déjà tellement avancé en découvrant l'existence de ce signal protéique antilutéolytique dont les caractéristiques physicochimiques étaient probables que le besoin de purification s'imposait absolument. Je venais de purifier et caractériser l'hormone lactogène du placenta. Cela me donnait confiance mais tout était à réinventer pour purifier la trophoblastine. En raison des risques importants de dénaturation du signal embryonnaire par la technique d'HPLC, il m'a paru indispensable de trouver une méthodologie plus douce de purification en la testant au moyen d'une molécule modèle. J'ai proposé à Gilles Charpigny d'utiliser l'oPL que je connaissais parfaitement et dont nous disposions du dosage de ses deux activités par radiorécepteurs. Des conditions non dénaturantes de purification par HPLC purent ainsi être déterminées à l'aide de colonnes de filtration sur gel et de chromatographie échangeuses d'ions, techniques que j'avais déjà utilisées à plus grande échelle. Nous espérions que la méthode mise au point pourrait permettre de conserver l'activité de la trophoblastine. C'était un pari risqué qui a été gagné grâce au talent et à la rigueur de Gilles Charpigny. Quand il comença à travailler avec moi, il ne lui restait plus que deux

ans pour passer une thèse de troisième cycle avant d'espérer passer le concours de chargé de recherche. Notre challenge était difficile mais jouable et il était très motivé. À partir de traces de protéine B synthétisée en présence de méthionine radioactive, il parvint à déterminer les meilleures conditions de purification basées sur les propriétés biochimiques de poids moléculaire et de charges que nous avions établies. Il passait un temps considérable à multiplier les délicates mises au point. Je le pouvais régulièrement à avancer plus vite car le temps nous était compté. Je m'étais engagé vis-à-vis de Pierre Mauléon et des chefs de département à lui faire soutenir sa thèse. Je lui disais souvent qu'il fallait "transformer l'essai", ce qu'il caricatura par un dessin humoristique sur un terrain de rugby. Ceci donne un aperçu de nos relations managériales amicales. L'ensemble de ses résultats constitua sa thèse de 3^{ème} cycle soutenue en 1986⁷. Parallèlement aux nombreux essais de chromatographie, il mit au point avec Pierrette Reinaud, un procédé original de culture d'embryons âgés de 14 jours, dans un milieu synthétique, compatible avec la production et la purification de la protéine B. Dans leur milieu de culture, ils employèrent de la polyvinylpyrrolidone, ce qui n'était pas l'usage, pour s'affranchir du sérum de veau foetal et de la sérumbumine qui risquaient d'adsorber ou de contaminer le facteur recherché. Ce polymère de haut poids moléculaire, neutre, hydrosoluble, était facile à exclure des colonnes échangeuses d'ions et assurait une bonne pression oncotique pour l'embryon. Ce milieu facilita beaucoup le succès de la purification par HPLC. Gilles Charpigny obtint quelques centaines de microgrammes de protéine B, suffisants pour en analyser la séquence terminale en acides aminés; ce qui nous fit faire de grands progrès.

Comment avez-vous découvert que ce message embryonnaire était un interféron ?

J'ai demandé à deux spécialistes réputés de l'INRA qui disposaient d'un séquenceur de protéines, Jean-Claude Pernollet et Jean-Claude Huet, d'essayer de déterminer la séquence N-terminale en acides aminés (AA) de la trophoblastine présumée. Installés à l'INRA de Versailles, ils avaient l'habitude d'analyser des protéines végétales. Ils connaissaient bien et appréciaient notre labo de la lactation. Cette opportunité d'identifier une nouvelle protéine animale piqua leur curiosité et ils acceptèrent de se détourner momentanément de leurs objectifs pour nous aider, malgré nos moyens financiers incapables de supporter les coûts de séquençages. Comme la protéine était extrêmement bien purifiée, ils purent en déterminer jusqu'à 45 AA, ce qui était une belle performance. Nous les avons associés à la publication des résultats. Ce genre de "troc" est fréquent en recherche et nous permet de compenser des budgets de fonctionnement insuffisants. À notre grande surprise, d'après les banques de données consultées, la séquence terminale de cette protéine embryonnaire révéla une homologie d'environ 55% avec les interférons α (IFN α) et même de 70% avec des IFN rares, les IFN oméga (ou IFN ω dans l'ancienne nomenclature). Ces résultats inattendus nous intriguèrent mais orientèrent nos travaux de manière capitale.

Ils nous paraissaient étranges car, par définition, des interférons sont des molécules antivirales induites par une infection virale. Or, les embryons paraissaient parfaitement sains en culture et l'état sanitaire du troupeau de Brouéssy était irréprochable. Les conditions stériles de culture et la méticulosité de Pierrette Reinaud rendaient une infection virale improbable. Y avait-il eu une grossière erreur? Un énorme artéfact? Le milieu de culture était synthétique et les embryons se cultivaient très bien. Les expériences avaient été reproduites plusieurs fois, à partir d'embryons différents. Gilles Charpigny et Pierrette Reinaud étaient parfaitement fiables ainsi que les deux Jean-Claude de Versailles. Leur expérience et leur sérieux excluaient toute faute de leur part. De plus, notre protéine n'avait pas pu être contaminée par des interférons lors du séquençage: l'appareil n'était utilisé que pour des protéines végétales, et les produits avaient été déposés sur des supports neufs. Mais on n'avait jamais vu d'activité hormonale chez un IFN!

Ce mystère était-il le simple fruit du hasard? Et dans ce cas, quelle en était la signification? Les molécules avaient-elles un ancêtre commun, comme entre l' α -lactalbumine et le lysozyme? Fallait-il prêter une importance à ces identités de structure qui ne concernaient qu'un tiers de la séquence totale de la molécule? Nous recommençâmes les cultures, les purifications, les analyses plusieurs fois. Le pic majeur de protéine B analysé était encadré de deux pics mineurs dont les séquences révélèrent qu'ils étaient des variants de la protéine B. Ces isoformes ne différaient que de quelques AA et confirmèrent tous les résultats précédemment obtenus. Nous les avons publiés dans une revue internationale début 1988, après avoir toutefois déposé un brevet au nom de l'INRA.

Cette protéine embryonnaire possède-t-elle les activités antivirales des interférons ?

Une façon simple et sûre d'éliminer certains doutes sur la nature interféronique de la protéine B a été levée en collaborant avec un chercheur expert en interféron, Claude La Bonnardière du laboratoire de virologie de l'INRA à Grignon. Il testa rapidement des échantillons de ces trois isoformes de la protéine B et trouva qu'elles possédaient toutes la forte activité antivirale caractéristique des interférons, de l'ordre de 10⁸ Unités Internationales par mg de protéine.

De plus, cette protéine embryonnaire présentait une activité antivirale sur des cellules infectées d'origine ovine, bovine, porcine, murine, féline et humaine, son activité passait donc la barrière d'espèces. Sa propriété antivirale nous permit dorénavant des dosages extrêmement sensibles, de l'ordre de 15 picogrammes (10⁻¹² g). Nous venions de franchir une nouvelle étape décisive. Il apparaissait que cette molécule était produite naturellement par le trophoblaste, de manière constitutive, c'est-à-dire non induite par un virus à la différence de l'ensemble des autres interférons (α , β , γ , ω). Nous avons cependant encore du mal à comprendre les liens entre une protéine potentiellement antitutéolytique et ses propriétés antivirales. Il fallait encore vérifier la localisation trophoblastique de la production de la protéine B purifiée, et analyser sa séquence complète pour la comparer à celle des autres IFN.

⁷ "Purification par HPLC de deux messages embryonnaires de nature protéique: l'hormone lactogène placentaire et la trophoblastine".

Pouvait-on observer au microscope cette protéine embryonnaire à activité d'interféron ?

Je fabriquaï chez le lapin des anticorps contre la protéine B et Michel Guillomot la localisa par immunofluorescence dans la couche monostратifiée des cellules cubiques de l'épithélium du trophoblaste, en dehors de la partie qui recouvre l'embryon. Cela illustrait clairement une production de protéine par l'embryon entre le 9^{ème} et le 21^{ème} jour de gestation qui disparaissait ensuite. Nous retrouvions toutes les caractéristiques de la cinétique de sécrétion de la trophoblastine, résultat très encourageant pour entreprendre les longues étapes suivantes.

Cette protéine avait-elle les propriétés de la trophoblastine ?

Pour démontrer rigoureusement qu'il s'agissait bien du signal embryonnaire recherché, il fallait la produire en quantité suffisante pour l'injecter par voie intra-utérine à des brebis en cycle sexuel; était-elle capable de bloquer la régression du corps jaune et de maintenir sa sécrétion de progestérone? C'était donc un vaste programme. Nous avons d'abord mis au point un test antilutéolytique *in vitro* original, correspondant à l'inhibition de la sécrétion d'une hormone lutéolytique, la prostaglandine F-2 α , produite par des cellules utérines de brebis en cycle. Pierrette Reinaud cultiva des cellules épithéliales provenant d'utérus de brebis cycliques au 12^{ème} et 15^{ème} jour. Pendant le cycle ovarien, la production utérine de PGF-2 α est quasiment nulle à J12 mais élevée à J15 car la régression du corps jaune est en cours. L'adjonction de la protéine B réduisit fortement la production de PGF-2 α par les cellules épithéliales utérines âgées de 15 jours. De plus, en présence d'ocytocine qui provoqua *in vivo* la sécrétion de PGF-2 α , la protéine B inhiba ses effets. Ces expériences *in vitro* d'inhibition de la sécrétion de PGF-2 α confortèrent notre hypothèse que la protéine B pouvait être la trophoblastine. Une nouvelle étape décisive de l'étude de ce signal embryonnaire venait donc d'être franchie.

Comment pouviez-vous analyser la séquence complète de cette protéine ?

Fort de tous les résultats précédents, j'ai demandé à Pierre Gaye s'il voulait bien encadrer Madia Charlier pour isoler l'ADNc (ADN complémentaire) de l'ARNm (ARN messenger) de la trophoblastine. Madia Charlier était ravie de s'initier à la biologie moléculaire. Pierre Gaye venait de terminer ses travaux avec Jean-Claude Mercier sur la caractérisation de la séquence du peptide signal de l' α -lactalbumine, le moment était opportun. Nous ne disposions pas de la facilité des kits et des techniques moléculaires actuelles. Il dut fabriquer, avec Madia Charlier, une banque d'expression d'ADNc des ARNm du trophoblaste de 16 jours puis sélectionner un clone contenant l'ADNc de la trophoblastine et en déterminer la composition nucléotidique. À l'aide d'une sonde nucléotidique synthétique, établie à partir de la séquence d'AA N-terminale que nous avons déterminée, un clone contenant l'ADNc de la trophoblastine présumée fut sélectionné parmi 300 000 bactériophages recombinants.

Avec Nicole Chêne, Micheline Massoud et Madia Charlier.



La structure complète d'un ADNc de la trophoblastine fut réalisée en janvier 1988. La séquence en AA déduite était parfaitement identique à la séquence N-terminale déterminée par séquençage. D'après la séquence complète en AA de la trophoblastine présumée et des IFN ω bovins connus, l'identité structurale était de 72% pour une séquence complète de 172 AA. L'homologie des structures complètes était donc confirmée entre les IFN les plus proches et la protéine B. De plus, introduit dans des cellules d'ovaires de hamster, l'ADNc isolé était fonctionnel et permettait d'exprimer une activité antivirale.

Nous pouvions franchir du même coup trois nouvelles étapes clés: la visualisation de l'ARNm de la protéine B par hybridation *in situ* dans le trophoblaste d'embryon, l'isolement du gène de la trophoblastine présumée et la production par génie génétique de la protéine.

Comment avez-vous obtenu suffisamment de cette protéine pour la tester *in vivo* ?

Ce fut encore un ensemble d'étapes laborieuses. Nous devions injecter de la protéine B à un groupe conséquent d'animaux en cycles pour reproduire l'effet de la trophoblastine. En 1989, disposant de l'ADNc de la trophoblastine présumée, j'avisais Pierre Mauléon de nos difficultés technologiques pour la production, par génie génétique, de cette protéine car nous ne disposions ni des fermenteurs nécessaires, ni du savoir-faire, ni des financements. Devant les résultats déjà obtenus, il accepta volontiers d'entamer des négociations pour nous avec la société de biotechnologie strasbourgeoise Transgène. Il réussit à convaincre son directeur, Jean-Pierre Lecocq, en lui faisant valoir que l'INRA l'aidait pour la production de leurs lapins transgéniques, grâce à l'atelier de la station physio, animé par Micheline Massoud. Pour notre part, nous nous engageâmes à réaliser la purification de la protéine à l'échelle pilote ainsi qu'à fournir l'ADNc et le suivi des essais d'expression de la molécule. C'était encore une nouvelle aventure où chaque stade avait ses embûches. Jean-Pierre Lecocq était un ancien élève, surdoué, du professeur de biologie moléculaire de Strasbourg, Pierre Chambon et possédait des qualités humaines rares. Il

avait créé ce fleuron des biotechnologies françaises qu'était devenue Transgène. Il fut malheureusement l'une des victimes de l'Airbus du Mont-St-Odile... En 1990, nous avons obtenu des litres de protéine B à partir de l'expression de son ADNc en levures, avec la collaboration d'un scientifique de Transgène, Eric Degryse. Gilles Charpigny s'était chargé de la purification de la molécule à cette échelle semi-industrielle, à l'aide de grosses colonnes préparatives d'HPLC. Il parvint à préparer la protéine recombinante à un très haut degré de pureté et d'une grande stabilité. Une nouvelle étape clé était franchie, nous permettant de disposer de plusieurs grammes de protéine embryonnaire recombinante qui se conserva plus de dix ans sous forme lyophilisée.

Cette protéine à activité antivirale possédait-elle l'activité *in vivo* de la trophoblastine ?

J'ai administré par voie intra-utérine à des brebis en cycles la protéine B recombinante qui provoque le maintien de la sécrétion de progestérone par le corps jaune. La trophoblastine était donc à la fois un signal embryonnaire à activité hormonale et un interféron à activité antivirale. Nos efforts et nos risques étaient largement récompensés par l'originalité de cette découverte. Pour compléter ces travaux, Pierre Gaye et Madia Charlier clonèrent le gène de la trophoblastine grâce à l'ADNc, vérifièrent rigoureusement toutes les données structurales obtenues et complétèrent nos informations sur ce nouvel IFN. L'ensemble des propriétés structurales, biologiques, antivirales et immunologiques de ce nouvel interféron l'ont fait dénommer, en 1992, par la commission internationale de nomenclature des interférons, "IFN τ ", en référence à son origine trophoblastique.

Vous avez démontré que la trophoblastine était à la fois un signal embryonnaire de reconnaissance de la gestation et un nouvel interféron, l'IFN-tau (IFN τ). Ces résultats surprenants ont-ils été facilement acceptés par la communauté scientifique ?

La classification de la trophoblastine parmi les interférons fut assez facilement reconnue en raison du nombre considérable d'arguments accumulés, de la convergence de nos

résultats avec ceux des équipes américaines et anglaises concurrentes et du savoir-faire de Mike Roberts qui siégeait au comité international de nomenclature des interférons. Le passage de la nomenclature de "trophoblastine" en "IFN τ " eut l'avantage d'unifier la terminologie mais masqua l'antériorité de notre découverte. Le concept d'interféron à activité hormonale pénétra davantage les sciences vétérinaires que la médecine humaine, qui était moins concernée. Il fallut des années pour faire admettre qu'il s'agissait bien d'une nouvelle famille d'interférons, et que ce n'était pas qu'un simple variant parmi la vingtaine d'IFN α déjà connus, partiellement utilisés en thérapeutique. Un article de synthèse que j'écrivis en 1998 sur les IFN τ dans la revue *Biochimie* y contribua largement.

L'existence spécifique de cet IFN chez les ruminants et son expression temporaire au cours du développement de l'embryon a longtemps fait occulter ses capacités d'action. L'absence d'IFN τ chez l'homme, et les risques de réactions allergiques encourus par l'emploi d'une molécule d'origine animale en thérapeutique, selon le sacré principe de précaution, disqualifia *a priori* l'intérêt de la molécule en médecine humaine. On emploie pourtant des médicaments souvent extrêmement toxiques en virologie, en cancérologie ou en immunologie, et l'IFN τ s'est révélé dans de nombreux tests nettement moins toxique que l'IFN α humain sur des cellules humaines. J'avais des projets pour trouver une molécule "humaine" ou "humanisée" capable de remplacer l'IFN τ mais mon départ à la retraite ne m'a pas donné l'opportunité de les réaliser.

Les équipes concurrentes anglo-américaines de Gainesville et de Tony Flint contribuèrent largement à faire connaître l'IFN τ par leurs communications dans les congrès et les revues internationales. La démarche scientifique des Américains avait été très différente de la mienne. J'étais parti à la recherche d'une molécule support du signal embryonnaire antitélolytique d'établissement de la gestation. De leur côté, ils avaient analysé systématiquement, par électrophorèse bidimensionnelle, l'ensemble des sécrétions trophoblastiques des embryons ovins et bovins. Ils avaient caractérisé une protéine majoritaire qui a été appelée successivement protéine X, oTP ou bTP (puis IFN τ). Ils n'excluaient pas qu'elle puisse correspondre à la trophoblastine. Elle présentait les mêmes caractéristiques que la protéine B. Ils produisirent



Réunion de laboratoires franco-anglais à Reading, en 1979. Hubert Clauser au centre à côté du célèbre Dr A.T. Cowie, directeur du laboratoire anglais de la lactation à Reading, on peut reconnaître au premier rang de gauche à droite : Jean-Marie Houdebine, Guy Kann, Jack Martinet, Michèle Ollivier-Bousquet, Claude Delouis et Isabelle Forsyth. Au troisième rang : Jean Djiane à côté de Jean Fèvre, Micheline Massoud, Jacques Martal. Au quatrième rang : Marie-Christine Lacroix, Jacques Labussière et derrière lui Kais Al-Gubory.

des quantités suffisantes de la protéine X, rebaptisée oTP ou bTP, dans le but d'injecter des extraits partiellement purifiés à des brebis ou des vaches cycliques et obtenir le maintien du corps jaune. Mais le nombre d'impuretés des préparations rendait impossible toute conclusion rigoureuse concernant les effets propres de la protéine étudiée. Ils n'injectèrent leur première oTP recombinante donc dépourvue de tout contaminant embryonnaire qu'en 1993, alors que cela faisait deux ans que nous avions déposé notre brevet sur la trophoblastine recombinante.

Loin d'être trop chagriné par cette compétition harcelante, j'étais assez rassuré de voir que nous obtenions des résultats comparables par des voies différentes. Pendant plus de vingt années, nos travaux se sont croisés, complétés et se sont confortés mutuellement, sans nous contredire. Malgré l'existence de l'unité d'endocrinologie de l'embryon et mes nombreuses collaborations extérieures, nous ne disposions pas de la force de frappe scientifique des Américains: en moyens humains, en argent, en organisation, en efficacité. À chaque nouveau contrat, par exemple, ils pouvaient recruter de jeunes postdoctorants capables d'apporter immédiatement leurs connaissances et leur expérience sur tout un ensemble de nouvelles techniques acquises dans d'autres excellents laboratoires amis. De notre côté, nous étions obligés de les rechercher par des collaborations externes sinon, quand elles étaient indispensables, de ne les acquérir qu'après plusieurs années de mise au point. Les Américains ont une culture extraordinaire d'échanges faciles de leurs techniques, favorisée par leur langue commune, et les relations tissées de longues dates entre les divers labos lors de contrats et d'échanges de postdoctorants, aux USA, et avec le Canada, la Grande-Bretagne et l'Australie.

Comment avez-vous organisé vos recherches pour rester compétitif ?

Dans mon labo, j'ai essayé de bien coordonner nos efforts et nos capacités en fonction des talents de chacun. J'étais attentif à maintenir une forte motivation. Je pratiquais un management amical qui est, à mon avis, beaucoup plus efficace sur le long terme en recherche, malgré ses faiblesses, que le management autoritaire avec rivalité interne et pratique de la crainte, si largement prôné aujourd'hui. J'ai bénéficié d'excellents collaborateurs, parfois à fort caractère, mais à qui je laissais volontairement une grande marge d'autonomie. Tous étaient très motivés, ils aimaient leur métier. Je ne voulais surtout pas qu'ils deviennent des super techniciens au service de l'unique projet du directeur de labo, ce que l'on voit pourtant fréquemment. Je voulais que chacun puisse s'épanouir en développant sa propre thématique, intégrée au projet collectif. Cela présentait parfois une certaine apparence de divergence qui pouvait dérouter l'observateur superficiel. Mais chaque chercheur était responsable de son propre projet. Nous étions secondés par des techniciennes et techniciens remarquables: labo, secrétariat, installations expérimentales, services. On ne dira jamais assez tout ce que nous leur devons. Tous les agents étaient également respectés, ils n'étaient pas des pions comme certains aujourd'hui. Entretenir de bonnes relations

En quoi consiste l'activité hormonale de cet IFN τ ?

Cette protéine embryonnaire est directement produite par le trophoblaste durant seulement une dizaine de jours, c'est la période cruciale de l'implantation. Comme on l'a déjà souligné, le contrôle de la sécrétion de progestérone est capital pour une gestation réussie.

Au milieu de chaque cycle, le corps jaune régresse provoquant l'effondrement du taux sanguin de progestérone. Les œstrogènes sécrétés par le follicule préovulatoire s'élèvent, ce qui enclenche le comportement des chaleurs et l'ovulation. Cette phase, appelée lutéolyse, est provoquée par la sécrétion pulsatile de prostaglandine F 2α (PGF 2α), produite par l'épithélium de la muqueuse utérine (l'endomètre). En l'absence de ces pics de décharges de PGF 2α , la lutéolyse ne peut avoir lieu et la progestérone est maintenue, c'est la situation de la gestation.

Chez des brebis témoins cycliques, j'ai injecté de la sérumalbumine bovine (BSA) par voie intra-utérine, du 10^{ème} au 17^{ème} jour, à l'aide d'un cathéter posé chirurgicalement. On constate que la concentration de progestérone s'effondre, et on peut doser dans le sang les nombreux pics de décharges de PGF 2α (ou de PGFM, son métabolite).

Chez les brebis expérimentales qui reçoivent de l'IFN τ recombinant ovin (roIFN τ) dans des conditions rigoureusement identiques aux précédentes, on constate que les concentrations plasmatiques de progestérone sont maintenues alors que les fortes décharges de PGF 2α disparaissent.

L'IFN τ bloque donc, comme la trophoblastine, la régression du corps jaune; ce qui permet le maintien de la progestérone. Il agit en inhibant la sécrétion pulsatile de PGF 2α . Le corps jaune cyclique s'est transformé en corps jaune gestatif. Avec l'IFN τ , nous avons donc mimé l'un des mécanismes fondamentaux de la régulation endocrinienne du début de la gestation.

Il est intéressant de comparer les équilibres hormonaux pendant le cycle œstrien et le début de la gestation ainsi que leurs nombreuses boucles de régulation. D'abord, le maintien du corps jaune dépend aussi de deux hormones hypophysaires, la LH et la PRL, elles-mêmes contrôlées par des hormones sécrétées par l'hypothalamus. Les pics de PGF 2α sont induits par la sécrétion pulsatile d'ocytocine produite par le corps jaune. Cette synthèse d'ocytocine (OT) d'origine lutéale est initiée au cours du cycle œstrien à la fois par le pic ovulatoire d'œstrogènes et la production de progestérone du corps jaune cyclique formé après l'ovulation.

Au niveau du noyau de la cellule endométriale, l'IFN τ inhibe la transcription des ARNm des récepteurs à l'OT (ROT); ce qui bloque leur expression à la surface des cellules de l'épithélium utérin. Il s'ensuit que l'ocytocine lutéale ne peut plus se fixer sur l'endomètre et stimuler la sécrétion pulsatile de PGF 2α . L'IFN τ rompt donc la boucle endocrinienne OT-PGF 2α en empêchant, par manque de ROT, que l'ocytocine atteigne sa cible utérine. Par la suite, la PGF 2α n'est plus sécrétée de manière pulsatile et ne peut plus provoquer la régression du corps jaune.

Nous ignorons complètement pourquoi l'Évolution des espèces a sélectionné un interféron chez les ruminants pour moduler l'équilibre endocrinien des conditions de l'établissement de la gestation. La sélection naturelle a utilisé l'une des nombreuses propriétés des interférons qui consistent à pouvoir stimuler ou inhiber l'expression de nombreux gènes. On sait que le transport des animaux provoque facilement des décharges utérines de prostaglandine F 2α qui sont capables d'entraîner des contractions utérines directement et indirectement via les divers récepteurs utérins du myomètre. Chez la femme, la boucle PGF 2α -OT lutéale n'existe pas entre l'utérus et l'ovaire, à la différence de la plupart des animaux. Mais, à la suite des travaux réalisés chez la brebis, on considère que cette boucle existe à l'intérieur de l'ovaire, entre les grandes cellules et les petites cellules du corps jaune. Cette régulation intra-ovarienne se rajoute à la boucle classique: stress-hypothalamus-hypophyse-ocytocine et hormones de stress-surrénales-contractions utérines-ovaires... Comme pour d'autres espèces, les données obtenues chez la brebis ont permis de mieux comprendre les mécanismes de la fertilité féminine.

était du temps passé mais certainement pas perdu. Le lit de la motivation se fait dans le respect de l'autre, selon le principe de réciprocité de Confucius. Une saine ambiance favorise l'efficacité. J'essayais d'être attentif à la carrière de chacun car elle conditionne son bien-être au travail; ce qui était le plus difficile parce que les possibilités de l'Institut ont fortement décliné. Je complétais le champ des compétences internes par des collaborations extérieures qui reposaient sur l'expertise, l'efficacité et la facilité relationnelle conduisant souvent à la naissance d'une fidèle amitié. En dépit de moyens financiers modestes, nous avons des collaborations



fructueuses. Nous déployions souvent des trésors de persévérance. Le fait d'être fonctionnaire et d'avoir la tranquillité de nos revenus nous permettaient d'aborder des sujets risqués de manière plus sereine.

Vous aviez découvert qu'un facteur immunologique et antiviral avait aussi une fonction d'hormone. Existe-t-il d'autres cas en biologie ?

Ce cas d'interféron à activité hormonale est unique parmi les interférons. Les interférons font partie de la famille des *cytokines* qui sont des régulateurs intercellulaires, longtemps considérées comme des facteurs hématologiques ou immunologiques. On connaît aujourd'hui un certain nombre d'autres cytokines impliquées en physiologie. À côté de l'IFN τ , citons un facteur inhibiteur de leucémie, le LIF, décrit à partir de 1992 comme indispensable à l'implantation de l'embryon. Une cytokine clé de l'inflammation, l'Interleukine-1 ou IL-1 participe de manière déterminante à l'implantation en inhibant l'expression du gène d'une protéine du mucus, la mucine ; ce qui favorise l'accolement du trophoblaste à la muqueuse utérine. Depuis, nous connaissons un grand nombre d'autres cytokines, décrites en immunologie ou en oncologie, qui participent à la régulation de mécanismes physiologiques de la reproduction. Si on les avait d'abord découvertes en endocrinologie, elles auraient certainement été décrites comme des facteurs de croissance ou des hormones quand elles sont sécrétées dans le sang. Ces résultats ont ouvert la voie à une autre façon de comprendre l'endocrinologie : les facteurs de régulation entre les cellules n'étaient pas seulement des hormones ou des facteurs de croissance mais aussi des cytokines. Les immunologistes de la reproduction ont largement contribué à l'extension de ce nouveau concept. En France, à l'INRA, la plupart des biologistes de la reproduction et du développement n'ont reconnu que tardivement l'importance des cytokines en physiologie et en élevage, ce qui entraîna l'affectation de peu de moyens de recherche sur ces sujets. Je n'ai pas pu obtenir un profil de poste pour S. Zourbas,

brillante étudiante qui avait fait une excellente thèse sur les cytokines et la gestation. En 1996, à l'occasion d'un congrès de biotechnologies de la reproduction en Nouvelle-Zélande où j'avais été invité, j'ai attiré l'attention sur le rôle des cytokines dans le contrôle de la gestation car elles étaient susceptibles de réduire ou d'aggraver la mortalité embryonnaire ; j'ai eu l'opportunité de faire une revue sur le sujet. Quelques années après, on observait une véritable explosion du nombre de travaux sur l'implication des cytokines dans la physiologie de la reproduction chez les ruminants et l'homme, par des équipes anglaises, américaines, canadiennes qui avaient complètement intégré notre point de vue. Elles ne citaient que rarement notre revue, ce qui est malheureusement classique. Ces concepts pénétrèrent alors beaucoup mieux les milieux scientifiques français et envahirent de nouveaux champs de la biologie. Pendant des années, chaque fois que je donnais des cours en 3^{ème} cycle, en faculté de médecine ou de sciences, dans des grandes Écoles ou encore à l'Institut européen d'agronomie de Saragosse, je constatais que les notions d'immuno-endocrinologie restaient encore quasi nouvelles pour les étudiants. Ils découvraient un monde passionnant et complexe comme la Vie ! Il faut convenir que cette discipline qui s'appuie sur l'immunopathologie et l'endocrinologie, fait appel à des modes de pensée différents qui rebutent souvent ceux qui n'y sont pas préparés par une formation médicale.

La trophoblastine, alias IFN τ , existe-t-elle dans les autres espèces de mammifères ?

On pouvait le supposer puisque tous les mammifères placentaires sécrètent de la progestérone dès le début de la gestation et que le corps jaune cyclique devient gestatif. Mais il n'en est rien. Nous n'avons trouvé de l'IFN τ que chez les ruminants.

Nous l'avons pourtant recherché, par diverses approches, chez de nombreuses espèces, dont l'espèce humaine. Avec la collaboration de Patrick Chardon de l'unité INRA-CEA "radiobiologie et étude du génome", Nicole Chêne a pu démontrer l'absence du gène d'IFN τ sur le chromosome humain porteur de l'ensemble des gènes de la famille des interférons de type I (α , β , ω). Nous l'avons recherché aussi dans les embryons de porc en collaboration avec Claude La Bonnardière du laboratoire de virologie-immunologie. L'embryon sécrète bien une activité antivirale au moment de l'implantation mais ce n'est pas l'IFN τ . Nous avons démontré, avec des immunosérums spécifiques anti-IFN, que l'embryon porcin produisait un IFN γ et un IFN proche du type α que François Lefèvre, du même labo, identifia comme un nouvel IFN trophoblastique, qu'il appela IFN δ . On ne connaît toujours pas clairement leurs fonctions.

Vous nous disiez qu'une gestation peut-être considérée comme une greffe qui réussit avec des tissus à moitié étrangers, provenant du père. Y a-t-il des liens avec l'IFN τ ?

En effet, l'embryon peut être considéré comme ce que l'on appelle une allogreffe (du grec *allos* qui signifie "autre") à

la différence d'une autogreffe dont les tissus proviennent du même individu. Théoriquement la greffe d'un embryon ou d'un fœtus ne devrait pas prendre, c'est tout le paradoxe de la tolérance immunologique de la mère pour son fœtus. Toute une série de mécanismes immunologiques complexes sont mis en jeu pour éviter le rejet de l'embryon puis du fœtus dans lesquels l'IFN τ est impliqué. C'est l'objet d'un chapitre de notre livre sur "L'embryon chez l'homme et l'animal". J'ai commencé, dès 1989, une étroite collaboration avec Gérard Chaouat, gynécologue et pastorien, directeur de l'équipe INSERM "biologie cellulaire et moléculaire de la relation materno-fœtale". Surdoué, il présentait une clairvoyance, une intelligence et une mémoire exceptionnelles. Il fréquentait quasiment tous les congrès traitant d'immunologie de la gestation.

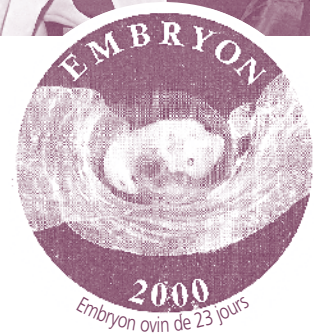
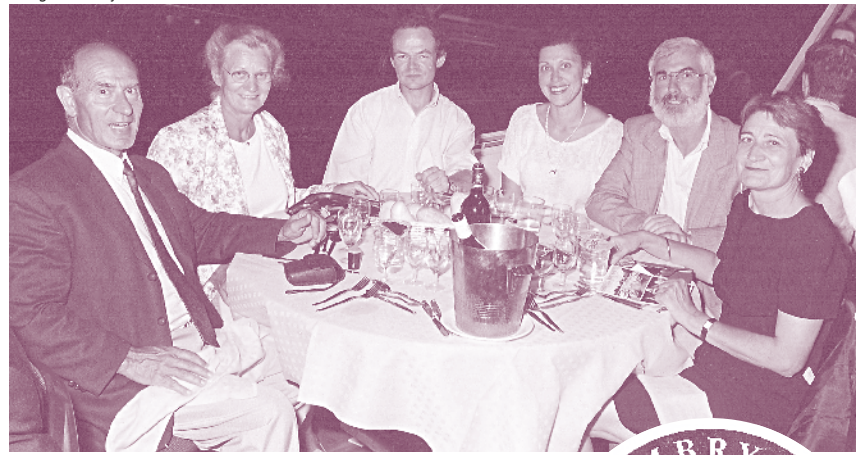
Comment conciliez-vous ce mystère de deux actions opposées de l'IFN τ ? D'un côté, il est capable de bloquer des avortements et, de l'autre, il augmente le nombre des cellules tueuses qui produisent un facteur de nécrose des tumeurs (TNF α) lui-même abortif.

C'est la subtilité et la complexité des régulations par les cytokines : leur action dépend du modèle considéré, de leur environnement cellulaire et endocrinien, du stade physiologique ou pathologique, du moment de leur administration et de leur dose.

Durant une gestation normale, il n'y a pas particulièrement de production de TNF α ; ce qui explique que chez le porc l'IFN γ , présent normalement au moment de l'implantation, ne provoque pas d'avortement car il n'est pas abortif par lui-même, sans TNF α . Chez les ruminants, l'IFN τ joue un rôle endocrinologique et immunologique à la fois par son action propre et indirectement par la progestérone. Le nombre des cellules tueuses Natural Killers (NK) utérines augmente tout au long d'une gestation normale sans provoquer d'avortement parce qu'elles sont dans un environnement de progestérone. Celui-ci neutralise localement leur activité tueuse au bénéfice d'une autre de leur activité, la production d'une cytokine particulière, le GM-CSF (Granulocyte Monocyte Colony Stimulating Factor). En temps normal, le GM-CSF augmente la prolifération des globules blancs (monocytes et granulocytes). Pendant la gestation, cette cytokine stimule la croissance des cellules du placenta. On parle d'un shift (bouleversement) de la fonction tueuse des NK utérines pendant la gestation normale. Ces propriétés ont été mises en évidence, chez la souris d'abord, puis chez la femme, la brebis, la truie.

Les souris CBA/J x DBA/2, croisement présentant un taux élevé de mortalités embryonnaires, produisent une quantité élevée de cellules réellement tueuses à partir du 8^{ème} jour de la gestation. Si l'on injecte de l'IFN τ (ou de l'IL-10) dès le début de l'implantation (J5), on bloque la montée des cellules tueuses NK, ce qui permet la survie des embryons. Par contre, si l'on injecte l'IFN τ à partir du 8^{ème} jour, alors que les mécanismes de résorption ont déjà commencé, il est trop tard, il est incapable d'inverser le déclenchement des mortalités embryonnaires. Au contraire, il les aggrave

Congrès Embryon 2000.



en multipliant le nombre de cellules NK et leur production de TNF α , comme le font également les IFN α et IFN γ mais dès le 5^{ème} jour.

En conclusion, il existe en réalité une balance complexe et subtile entre cytokines, les unes favorables au bon déroulement de la gestation dont l'IFN τ , l'IL-10, l'IL-4... le facteur de croissance TGF β , la progestérone... et des facteurs délétères comme le TNF α , amplifié par l'IFN γ , les stress, les radicaux libres, les IFN- α , l'IFN γ , l'IFN τ après le 8^{ème} jour chez la souris en train d'avorter. La balance entre les cytokines impliquées, selon qu'elle penche soit d'un côté, soit de l'autre, correspond à une gestation réussie ou à un échec d'implantation, une résorption embryonnaire, un avortement, une infertilité. Bref, à la Vie ou la Mort ! Ces travaux d'immuno-

Quels sont les effets éventuels de l'IFN τ sur des avortements embryonnaires ou fœtaux ?

Nous avons utilisé un modèle expérimental de souris (CBA/J x DBA/2) qui présente une forte mortalité des embryons et des fœtus. L'administration intrapéritonéale d'IFN τ recombinant (rIFN α ovin ou rOTP) diminue considérablement le taux de résorption des fœtus par rapport à celui des témoins, et encore plus par rapport aux animaux qui reçoivent de l'IFN γ , particulièrement toxique. Autrement dit, chez ces souris, l'IFN τ augmente à la fois le taux d'implantation embryonnaire et la survie des embryons, des fœtus et des nouveau-nés au point de rendre les gestations normales ! En revanche, les injections d'IFN α ou d'IFN γ aggravent les taux de mortalité embryonnaires ; ce qui démontre les propriétés bénéfiques et non toxiques de l'IFN τ .

Malgré de réelles ressemblances structurales entre les IFN τ et les IFN α , ils présentent des activités différentes. Cette diversité est due à des conformations spatiales particulières entraînant des différences d'affinité de liaison avec leur récepteur. Celui-ci est quasi-identique pour les IFN de type I (α , β , ω , τ), ce qui explique le passage de la barrière d'espèces : l'IFN τ ovin est actif à la fois sur des cellules ovines et sur des cellules de souris ou des cellules humaines. Ces résultats de différences d'affinité ont été publiés récemment avec l'équipe de Jacob Piehler (2007). Les voies de communication intracellulaires peuvent donc varier et agir sur de multiples gènes. Par exemple, nous avons vu que l'IFN τ réduit l'expression du gène du récepteur à l'ocytocine (ROT) et de celui des récepteurs aux œstrogènes (RE).

Par ailleurs, des effets immunosuppresseurs propres à l'IFN τ sont observés : il augmente, au niveau du placenta, d'autres cytokines immunosuppressives comme l'Interleukine-3 (IL-3), l'IL-4 et l'IL-10. La progestérone possédant également diverses propriétés immunosuppressives, l'IFN τ les favorise donc indirectement. Inversement, nous avons montré que le facteur de nécrose des tumeurs (TNF α) joue un rôle essentiel dans la physiopathologie des avortements et que l'IFN γ amplifie son action abortive. Par contre, l'IL-10 et l'IFN τ s'opposent à leurs actions délétères.

Tous ces travaux ont largement contribué à une meilleure compréhension des mécanismes de la tolérance immunologique de l'embryon et du fœtus par leur mère. Ils ont participé à la remise en cause d'anciennes théories explicatives, confortant la théorie actuelle de l'immunosuppression locale. En effet, de multiples cytokines bloquent, à l'interface du trophoblaste et de l'utérus, les mécanismes immunologiques de rejet, en jouant sur l'équilibre cytokines bénéfiques et cytokines délétères.

endocrinologie ont largement contribué à mieux comprendre tous ces "mystères" apparents que sont les réussites ou les échecs de la gestation, ces nombreux problèmes rencontrés en clinique autant chez la femme que chez l'animal.

Comment étaient comprises vos préoccupations médicales à l'INRA ?

Il est clair que notre mission était avant tout agronomique. Mais quand on a la chance de découvrir une molécule animale aussi intéressante que l'IFN α , on a aussi le devoir d'en prospecter l'intérêt potentiel médical. Cette posture n'était nullement partagée par tous, cependant mes travaux étaient assez reconnus pour m'en laisser la liberté. Je prospectais de nouvelles voies par le biais de collaborations extérieures fructueuses pour l'INRA. Il y a toujours eu un effet synergique puissant entre des équipes venant d'horizons très différents. En plus des connaissances de base et des applications potentielles, les retombées étaient dans de nombreuses directions: invitations à donner des conférences, des séminaires, à aller dans des congrès, contacts avec des chercheurs de toutes institutions, rencontre du monde industriel, évaluation des possibilités d'applications des brevets déposés, toutes ces actions servaient le rayonnement de l'INRA. Des scientifiques de niveau international collaboraient volontiers avec nous. Citons quelques-uns d'entre eux: Dominique Dormont et Pascal Clayette du CEA de Fontenay-aux-Roses; Gérard Chaouat en liaison étroite avec de nombreuses équipes du CNRS, de l'INSERM, de l'Institut Pasteur, du réseau d'excellence européen dans lequel il m'a introduit; le service de gynécologie de René Frydman à l'hôpital Bécclère; Samir Hamamah de la faculté de médecine de Montrouge et de l'hôpital Bécclère; Philippe Bonnin et Alexandre Laurent de l'hôpital Lariboisière... Il en est ressorti chaque fois une thèse de doctorat, des publications dans des journaux internationaux, des séminaires, une amplification de nos connaissances et l'apport de techniques qui profitaient à mon labo et à mes cours. La préparation du congrès que j'ai organisé en 2000 avec l'aide du groupe de biologie du développement sur l'embryon en a bénéficié et près de 80 auteurs ont participé à notre livre collectif sur "L'Embryon chez l'homme et l'animal". Cet ouvrage a été primé par l'Académie vétérinaire de France avec l'attribution du prestigieux prix Auguste Chauveau qui récompense chaque année une publication dans le domaine des sciences fondamentales. Auguste Chauveau, professeur de l'ENV de Lyon à la fin du XIX^{ème}, fut le premier à réaliser le cathétérisme du cœur d'un mammifère vivant ouvrant la voie à la physiologie et à la chirurgie cardiaques.

Vous avez mentionné à plusieurs reprises le CR2i, pouvez-vous en parler ?

En 1994, la création du centre de recherche en imagerie interventionnelle (CR2i) par Alexandre Laurent, professeur de radiologie à l'hôpital Lariboisière, fut rendue possible, grâce à Robert Ducluzeau, alors président du centre de Jouy-en-Josas. En tant que responsable scientifique de l'unité commune d'expérimentation animale (UCEA), j'ai favorisé de

multiples manières la mise en place et le fonctionnement de ce centre dont j'étais membre du conseil d'administration. La législation médicale devenait davantage contraignante et la responsabilité des médecins facilement engagée lorsqu'ils effectuaient des actes de cathétérisme vasculaire d'urgence notamment lors d'infarctus ou d'AVC. Alexandre Laurent voulait créer ce CR2i dans la région parisienne parce que de nombreuses équipes de l'AP-HP y pratiquent la radiologie interventionnelle. Comme il fallait des animaux de taille suffisante pour que leur vascularisation soit comparable à celle de l'homme, il a sollicité l'INRA. Bernard Chevassus-au-Louis, alors directeur général, comprit l'intérêt de ce projet et signa rapidement les accords de coopération avec l'AP-HP. Alexandre Laurent voulait que les professionnels puissent pratiquer sur l'animal de nouvelles techniques de cathétérisme vasculaire dans de multiples organes, tester les nouveaux matériels en constante évolution, proposer des améliorations, mettre au point de nouvelles techniques, prendre des brevets. Il se fit prêter par des industriels, à titre expérimental, tout l'appareillage de radiologie interventionnelle. Il réussit à se faire subventionner par l'AP-HP et la région Ile-de-France un appareil d'IRM (imagerie par résonance magnétique nucléaire). Il voulait permettre l'accès de cette nouvelle discipline aux chercheurs, aux radiologues et aux chirurgiens. Une formation pratique fut intégrée dans son DEA de radiologie. Le CR2i est autofinancé par des contrats publics et privés. L'INRA a prêté ses locaux, un ingénieur d'un très haut niveau chirurgical, Michel Bonneau qui y participe à temps plein, deux techniciens animaliers et sa logistique d'animaux (brebis, porcs, lapins). Le reste du personnel est rémunéré par l'AP-HP ou sur des contrats. Des salles de chirurgie expérimentale ont été récemment ajoutées ainsi qu'un labo d'analyses. Le CR2i est utilisé pendant plus de 300 jours par an. La radiologie interventionnelle est en pleine expansion. Elle présente d'innombrables applications médicales, ce qui est très porteur pour les industriels. Elle évite un nombre croissant d'interventions chirurgicales lourdes comme le pontage des artères coronaires cardiaques après ouverture du thorax. Toutes les interventions se font en pénétrant dans l'organisme par la voie vasculaire fémorale ou radiale, ce qui n'est pas traumatisant. Cette technique sera indiquée pour administrer localement de fortes doses de médicament trop toxiques par voie générale, en cancérologie, par exemple. De nouveaux supports capables de délivrer lentement des médicaments sont en cours d'expérimentation. On sait injecter, avec une extrême précision, des colles spéciales pour boucher des hernies de vaisseaux comme lors d'anévrismes cérébraux, en passant les cathéters par les carotides internes. On traite couramment les débuts d'infarctus en administrant de l'activateur du plasminogène pour dissoudre les caillots. Les chercheurs du centre de Jouy et les équipes extérieures bénéficient de cette plateforme technologique homologuée, encore unique en Europe.

La radiologie interventionnelle nous permet de réexaminer la théorie du passage de la PGF2 α par contre-courant, de l'utérus à l'ovaire au moment de la lutéolyse. En raison de l'importance de cette hormone dans la régulation de la régression du corps jaune, son mode d'accessibilité

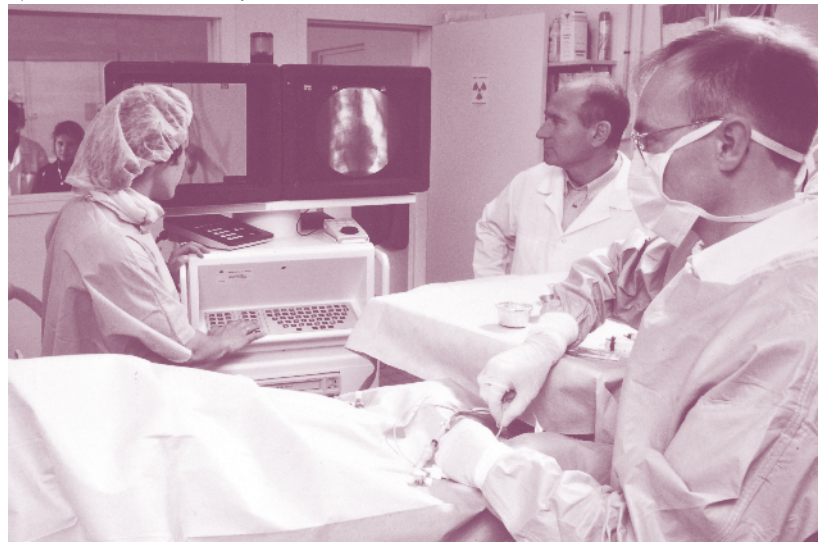


aux ovaires était important à bien comprendre. D'après les travaux de Mc Cracken, publiés dans *Nature* en 1972, la PGF2 α marquée et injectée dans la veine utérine était retrouvée en une demi-heure dans l'artère ovarienne, mais quasiment pas par retour systémique. La radioactivité était alors détectée par spectroscopie de masse car le dosage radio-immunologique de cette hormone n'était pas encore réalisé. De plus, le nombre d'animaux étudiés était très limité. Mc Cracken considérait que le passage de la PGF2 α était facilité grâce aux circonvolutions de la veine utéro-ovarienne, accolée à l'artère ovarienne, ce qui augmentait la surface de contact. Néanmoins, la grande différence des débits veineux et artériels rendait discutable un passage rapide par contre-courant, une diffusion lente paraissant plus plausible. Hubert Clauser m'avait un jour déclaré: *Martal, la théorie du contre-courant de Mc Cracken, je n'y ai jamais cru!* Mon ami virologiste René L'Haridon, de formation physicochimiste, s'en moquait. Moi-même, j'avais toujours eu du mal à l'exposer aux étudiants.

Avec Philippe Bonnin, médecin spécialiste d'explorations fonctionnelles en cardiologie, à l'hôpital Lariboisière, nous avons voulu vérifier si l'hormone était complètement détruite lors de son retour systémique à travers les poumons, comme l'affirmait Mc Cracken. Pour cela, nous réalismes sur des brebis, au moment de la lutéolyse, un bilan de la PGF2 α à l'entrée et à la sortie des poumons (clairance pulmonaire). Une injection d'ocytocine provoquait la décharge de la PGF2 α utérine qui était mesurée par dosage radio-immunologique. Une première sonde vasculaire fut introduite depuis la veine fémorale jusque dans la veine pulmonaire, à l'entrée des poumons. Une seconde fut placée dans une artère fémorale et le sang fut prélevé *in situ*. Il correspondait, en raison du débit artériel, à celui des artères pulmonaires, à la sortie des poumons. Les résultats démontrèrent qu'en réalité la moitié de la quantité totale d'hormone traversait les poumons et arrivait donc par l'aorte et l'artère ovarienne à l'ovaire. Par ailleurs, la voie locale fut analysée, chirurgicalement, par bilans de concentration de PGF2 α dans la veine utéro-ovarienne et dans l'artère ovarienne. Il en résulta que l'autre moitié de la quantité totale de PGF2 α traversait tout simplement par diffusion lente, de la veine utéro-ovarienne à l'artère ovarienne. La demi-vie de cette diffusion locale fut estimée à environ deux heures. Les mystères du passage par contre courant de la veine à l'artère étaient élucidés: la PGF2 α arrivait à l'ovaire par deux voies d'importance équivalente, l'une par diffusion locale et l'autre par retour systémique.

En collaboration avec Alexandre Laurent et un gynécologue radiologiste interventionnel, Jean-Pierre Pelage, nos connaissances de physiologie de la reproduction de la brebis ont été précieuses pour améliorer la méthode de traitement du fibrome utérin chez la femme. Cette pathologie est une tumeur bénigne qui affecte environ 10% des femmes à partir d'un certain âge. Certaines en sont empêchées de procréer après trente-cinq ans. Selon l'importance du fibrome, les traitements classiques sont médicaux ou chirurgicaux. L'ablation utérine peut aujourd'hui être évitée grâce à la radiologie interventionnelle: une embolisation des artères utérines est pratiquée avec succès depuis 1989 mais com-

Opération en cours au CR2i, Jouy-en-Josas.



porte un certain nombre d'inconvénients majeurs. Cette technique consiste à injecter des particules dans les deux artères utérines: la tumeur davantage vascularisée que le tissu sain, se nécrose en premier. Les artères utérines se reperméabilisent après environ un mois. Les particules d'embolisation utilisées, en polyvinylalcool (PVA), sont mal calibrées et peuvent entraîner des occlusions de branches artérielles utérines, augmentant ainsi les risques de nécrose utérine et la douleur des patientes. Récemment, de nouvelles particules sphériques plus homogènes, les microsphères, devinrent disponibles mais n'étaient pas validées. Une expérimentation préliminaire chez la brebis montra que les microsphères de grand calibre entraînent le moins de nécrose mais tout de même 10 à 15% du tissu sain. Des essais cliniques confirmèrent que ces microsphères étaient d'une grande efficacité dans le traitement du fibrome utérin chez les femmes et que les douleurs utérines occasionnées étaient moins vives et plus rares qu'avec le PVA. Cependant, la possibilité de grossesse avec un certain taux de nécrose utérine restait problématique. Aussi, ai-je proposé le modèle de la brebis pour essayer d'évaluer les chances de gestation après embolisation des artères utérines. Par rapport à la femme, la brebis présente la particularité d'une cyclicité ovarienne contrôlée par l'action lutéolytique de la PGF2 α d'origine utérine. Une nécrose pouvait bloquer la sécrétion de PGF2 α et par suite la cyclicité ovarienne et la fertilité. Ainsi, nous pûmes disposer d'un test animal pour apprécier les conséquences d'une faible nécrose sur la gestation. Une seconde expérimentation préliminaire montra que les cycles ovariens se rétablissent en deux mois. Une troisième expérience consista à essayer de faire féconder les animaux embolisés avec les microsphères et de les contrôler tout au long de leur gestation en utilisant les méthodes de suivi de reproduction à notre disposition (dosage de progestérone, de PSG 60, tests de chaleurs par bélier vasectomisé, échographie). Aucune rupture utérine ne fut constatée pendant la gestation, même chez les brebis embolisées avec du PVA. Par contre, les taux d'infertilité, de retard de croissance et d'avortement des animaux embolisés au PVA étaient nettement supérieurs aux autres groupes. Un retard de croissance intra-utérine fut cependant observé chez des agneaux

nouveau-nés de mères embolisées mais il fut rapidement rattrapé après la naissance. Aucune autre anomalie ne fut constatée. La fertilité des brebis embolisées avec des microsphères était cependant deux fois plus faible que celle des brebis témoins non embolisées. En définitive, les résultats très positifs obtenus chez les brebis embolisées avec des microsphères de grand calibre suggéraient que des essais cliniques pouvaient raisonnablement être envisagés chez des femmes assez jeunes, à fort désir d'enfants, après traitement de leur fibrome par embolisation utérine dans des conditions similaires. Ces essais furent réalisés et de nombreux bébés sont nés grâce à cette nouvelle méthode de traitement des fibromes utérins par microsphères.

J'aimerais maintenant que vous nous parliez des problèmes de brevets.

Nous avons déposé quatre brevets et chaque brevet⁸ a sa propre histoire. Le premier n'a pas dépassé le stade du dépôt français, le second a été arrêté au bout de quelques années pour être remplacé par un troisième sur une molécule produite par génie génétique, il a duré plus de quinze ans avant son abandon, faute d'industriel; le dernier vient de passer en phase d'extension internationale.

En 1988, nous avons déposé deux brevets: l'un sur un diagnostic de gestation avec une protéine spécifique du placenta, la PSG 60, qui est sécrétée dans le sang maternel, l'autre sur la trophoblastine naturelle, sa purification et ses applications. En 1991, nous disposions de deux nouveaux brevets français sur la version recombinante de la trophoblastine.

C'était l'INRA qui prenait en charge les brevets et qui en était le propriétaire; son service de valorisation sous-traitait au cabinet Orès qui s'occupait de tout: rédaction, traduction, veille technologique, échéances financières, courriers aux experts nommés pour analyser la valeur des revendications et leur originalité, stratégie d'extension internationale à partir du brevet français au bout d'un an. Mon interlocuteur était une scientifique spécialisée en droit de propriété industrielle.

Quand nous avons possédé la technique de production industrielle de trophoblastine recombinante par génie génétique, nous avons abandonné le premier brevet sur la trophoblastine naturelle. Transgène avait revendiqué un brevet séparé pour la nouvelle méthode de production d'interférons en levures qu'Eric Degryse avait mise au point avec nous à partir de notre ADNc de la molécule que j'avais découverte. Nous ne négocions plus directement avec les scientifiques de Transgène. Leurs juristes, beaucoup plus agressifs, avaient pris le contrôle des négociations avec les juristes de l'INRA. J'ai cependant pu obtenir d'être associé à leur brevet français. Pour la partie des applications de la trophoblastine recombinante, l'INRA déposait son propre brevet français où tous mes collègues pouvaient être associés comme co-inventeurs. Ces deux brevets ont été acceptés sans difficulté par l'Institut national de la protection industrielle (INPI). Un an plus tard, lors de l'extension internationale, Transgène n'a plus voulu participer financièrement. L'antériorité de son brevet français lui suffisait

pour en garder le contrôle en France, en cas de production. Transgène nous a cependant donné son accord pour fusionner nos deux brevets français de la trophoblastine recombinante en un seul brevet international, ce qui le rendait plus compétitif: il comprenait la préparation du produit et ses applications. J'avais demandé que l'inventeur principal de Transgène, Eric Degryse, nous soit associé à titre individuel. Jean-Pierre Lecocq n'était déjà plus là. Nous avons proposé une extension de brevet à la communauté européenne, aux USA, au Canada et au Japon. Le coût de chaque extension était assumé par l'INRA, les rédactions et les démarches par le cabinet Orès, le contenu scientifique par moi-même au nom de toutes mes collaborations extérieures. À chaque étape, le cabinet Orès demandait notre accord et celui de la direction scientifique de l'INRA *via* sa direction de la valorisation. Cette répartition des tâches était bien rôdée. C'était d'autant plus important que la moindre échéance financière non respectée ou une réponse insatisfaisante aux experts de la CEE, des USA, du Canada ou du Japon pouvaient faire annuler l'extension à leur pays ou même le brevet. Cela demandait une excellente coordination scientifique et tous mes collègues ont été admirables par leur compétence et leur confiance. La correspondante du cabinet Orès, madame Prêle, était excellente, elle nous prévenait des risques de fausses manœuvres qui étaient nombreux et nous aidait à établir une stratégie globale cohérente. Elle était initiée aux subtilités des langages scientifique, juridique et administratif qui variaient selon les pays. En raison de notre petite avance sur les Américains, ils ne pouvaient bloquer notre brevet. Les examinateurs de notre demande européenne ont été exigeants mais leur rapport a facilité notre argumentation lors de l'examen approfondi américain. Les experts avaient analysé tous les brevets existant sur les interférons et les méthodes de préparation susceptibles de rendre caduque notre antériorité. Il a fallu ajuster quelques revendications. L'acceptation de l'extension aux USA a attendu cependant plusieurs années; ce qui est classique. Celle du Canada a été quasiment immédiate après l'acceptation européenne. En revanche, les experts japonais se sont fait attendre pendant près de dix ans. Leur attitude protectionniste est bien connue. Nos brevets sur la trophoblastine étaient les premiers sur les IFN α mais leur antériorité ne nous protégeait pas contre les nouvelles applications.

Le suivi de gestion de mes brevets a correspondu à plus de 6 boîtes à archives. Il a fallu rester très réactif pendant des années. Le cabinet Orès ne désirait qu'un seul interlocuteur scientifique et je conservais la même correspondante, ce qui nous faisait gagner énormément de temps. Il fallait argumenter à chaque expertise pour préserver la cohérence interne du brevet. Nous acceptions d'être tout le temps disponibles. Le choix des pays dans lesquels nous demandions une protection avait été fait en ciblant les pays industrialisés susceptibles de vouloir fabriquer ou vendre le produit. En raison des coûts importants occasionnés, nous étions obligés de nous limiter à une solution raisonnable mais imparfaite. Nous savions que certains pays comme la Chine, les pays de l'Europe de l'Est ou l'Inde ne reconnaissaient pas les accords internationaux de propriété industrielle des brevets. Avec l'économie globalisée, les protections devinrent

⁸ Le premier sur la PSG 60 (protéine sérique de gestation) était déposé avec Sylvaine Camous. Le second sur la trophoblastine naturelle avec Gilles Charpigny, Pierre Gaye, Jean-Claude Pernollet, Madia Charlier, Michel Guillomot, Jean-Claude Huet, Pierrette Reinaud, Dominique Hue, Nicole Chène et Claude La Bonnardière. Le troisième brevet (international) sur la trophoblastine recombinante: avec Pierre Gaye, Madia Charlier, Gilles Charpigny, Pierrette Reinaud, Gérard Chaouat et Eric Degryse. Le quatrième sur un milieu de culture d'embryon, entièrement synthétique, sans sérum de veau foetal: avec Daniel Tainturier et Alberto Neira, pris par l'École nationale vétérinaire de Nantes.

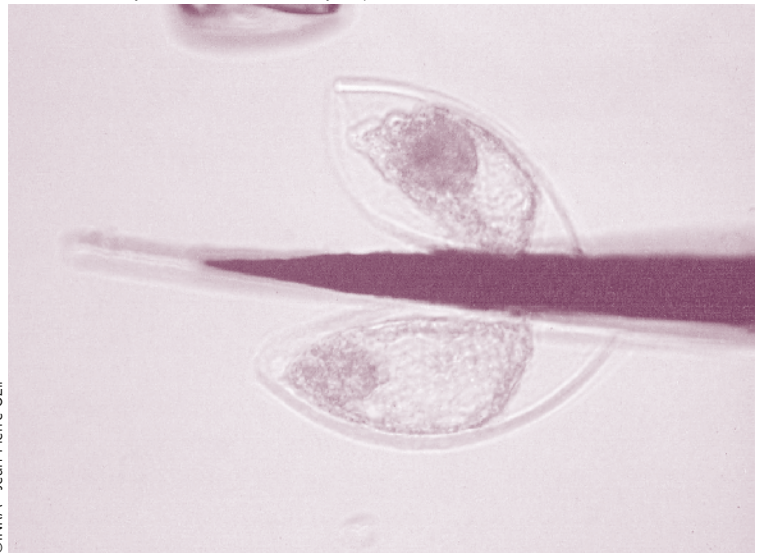
de véritables passoires. Les pays récents de la CEE n'étaient évidemment pas compris dans l'extension européenne, des fabrications incontrôlables en Pologne devenaient possibles, par exemple. Pourtant, l'une des premières questions des industriels visités était relative à l'existence de brevets. Une réponse négative signifiait une disqualification immédiate. L'explication en était simple : un brevet est toujours plus ou moins contournable mais cela n'apporte pas forcément une solution industrielle rentable. Il vaut souvent mieux posséder un brevet parce qu'il autorise une défense plus facile et gêne les plagiat éventuels. Cela permet aussi de mieux asseoir d'éventuels brevets d'applications, plus adaptés à la stratégie de l'industriel ou de dissuader des concurrents. Enfin, à l'abri d'un brevet, on peut cacher un savoir-faire non décrit.

On dit toujours que l'INRA dépose très peu de brevets; comment faire pour mieux promouvoir nos travaux ?

La solution n'est pas simple parce qu'elle supposerait une stratégie difficile à mettre en place. Tout d'abord, il faut distinguer les brevets déposés des brevets exploités. Les différences proviennent d'une série de facteurs : institution peu ou prou impliquée dans la valorisation des résultats, type d'invention, capacité de s'investir des inventeurs, moyens d'aides au développement, intéressement des co-inventeurs, champs de revendications, disciplines scientifiques, domaines d'applications, qualité et réseau des partenariats (grandes et petites entreprises, établissements publics)... Des brevets très pointus peuvent révéler un champ d'application immense et des brevets généralistes nécessiter d'autres brevets d'applications pour être réellement utilisés. Certains ont fait des fortunes avec un roulement à bille, une technique de fabrication d'engrenage... La découverte du laser a rapporté un prix Nobel à Arthur Kastler en 1966 et les brevets d'applications ne cessent de fleurir dans tous les domaines encore aujourd'hui. Des astuces techniques peuvent avoir beaucoup d'applications, des inventions géniales peiner pendant des années à trouver leur utilité.

Au cours du temps, les chercheurs de la station de physiologie animale ont réussi des avancées biotechnologiques remarquables, mais pas toujours brevetables. Pourtant elles ont largement contribué à la reconnaissance des travaux de l'INRA dans les milieux agronomiques, scientifiques et médicaux. Rappelons la première FIV chez le lapin, réalisée par Charles Thibault, la maturation des ovocytes *in vitro* chez les ruminants et les premières FIV chez la brebis et la chèvre par Nicole Crozet, les transplantations d'embryons bovins réalisés par l'équipe de François Du Mesnil du Buisson avec Jean-Paul Renard, Yvan Heyman et Jean-Pierre Ozil, les premières congélations d'embryons bovins par le même groupe, le sexage des embryons par Corinne Cotinot ou bien la production de veaux jumeaux par bissection. La fabrication d'un micromanipulateur d'embryons et la cellule d'activation *in vitro* du développement embryonnaire ont été conçues par Jean-Pierre Ozil; ils ont apporté plusieurs brevets et des contrats. Le micromanipulateur de noyaux et de cellules a conduit aux concepts révolutionnaires d'em-

Bissection d'embryon bovin au stade blastocyte, qui donnera deux veaux.



©INRA - Jean-Pierre Ozil

preintes génétiques maternelles et paternelles, à la transgénèse et au clonage.

On n'acquiert que progressivement, par l'expérience personnelle, une culture de brevets qui est assez singulière. La gestion des brevets par des gens incompetents peut coûter très cher à un institut mais une bonne gestion peut s'avérer

À propos de l'empreinte parentale

Par ses expériences de manipulation des noyaux mâles et femelles, A. Surani a fabriqué en 1983 à Cambridge, des souris androgénètes (constituées par deux noyaux de spermatozoïdes, 2n chromosomes YY) et gynogénètes (constituées par deux noyaux d'ovocytes, 2n chromosomes XX, provenant de la même femelle). Ces souris avortaient après l'implantation présentant respectivement un placenta atrophié et un embryon quasi normal, ou un embryon atrophié et un placenta normal. Ces expériences ont démontré l'influence du génome maternel et paternel dans un certain nombre de régulations cellulaires. Ce concept d'empreinte génétique parentale a ouvert la voie à la découverte de plusieurs dizaines de gènes qui subissent l'empreinte, voire des centaines. Par exemple, le facteur de croissance IGF2 est soumis à l'empreinte paternelle et son récepteur à l'empreinte maternelle... C'est toute l'importance de l'hérédité épigénétique qui a été de plus en plus considérée. Elle est fondamentale dans l'expression de certaines maladies et dans l'influence de l'environnement sur l'expression de certains gènes. Lorsque l'on songe que l'oxygène *in vitro* peut influencer l'expression de gènes, on imagine les conséquences sur les biotechnologies de la reproduction. On sait que l'IFN γ est davantage exprimé *in vitro* qu'*in vivo*. Les conséquences génotoxiques de la pollution ou de l'alimentation sont souvent évoquées dans ce type de mécanismes, citons Dominique Belpomme dans "Ces maladies créées par l'homme". Les étiologies de certains cancers sont impliquées. Ce sont ces gènes qui peuvent ou non s'exprimer à la suite de méthylation, d'acétylation... Dans notre Traité "L'embryon chez l'homme et l'animal", Andras Paldi développe ce sujet qui concerne de nombreux mécanismes de croissance et de différenciation.

rentable: le CEA a été longtemps cité en exemple. Elle implique des réseaux, des gens réellement initiés. Elle nécessite d'être capable de porter le développement jusqu'à l'exploitation finale et exige du personnel et des moyens. Ses besoins entrent vite en compétition financière avec les autres budgets et les postes des laboratoires qui sont toujours trop limités.

Réduire la valorisation des brevets à leur rotation, avec ou non rachat par un industriel, paraît une approche pragmatique mais minimaliste. Il conviendrait d'aider réellement les inventeurs à transformer l'essai, comme au rugby, et ne pas se contenter d'assumer les redevances de leur brevet car c'est insuffisant pour construire un portefeuille rentable. Il est bon de s'enquérir des méthodes de valorisation qui fonctionnent. Une stratégie suppose de véritables investissements dans un fonds conséquent réservé aux brevets, bien supérieur aux coûts des frais d'enregistrement. Une stratégie de prestige avec affichage de brevets tournants reste onéreuse parce que peu efficace. Les universités américaines se battent bec et ongles pour défendre les brevets de leurs chercheurs. Elles ne connaissent plus les amis. Nous avons vu avec quelle agressivité l'université de l'Idaho a voulu nous impressionner en prétendant attaquer notre brevet sur la PSG 60: il dérangeait l'un des leurs dont les revendications s'étendaient exagérément à toutes les protéines sériques d'origine placentaire simplement parce qu'un chercheur avait fabriqué un mélange d'anticorps avec un extrait de trophoblaste. Heureusement, notre service juridique de l'INRA nous a alors bien défendus.

Comment rassembler les énormes fonds nécessaires à une véritable politique de valorisation des brevets ?

La réponse m'a été suggérée par un expert de la Commission européenne qui était venu visiter le centre de Jouy. Pour lui, une solution était relativement simple: il fallait constituer, comme certaines institutions l'ont fait, un véritable Fonds de développement et de valorisation alimenté par les recettes des brevets en cours d'exploitation. Tout est un problème de volonté politique des décideurs. Il est même très probable que des subventions notoires pourraient être obtenues auprès de certains ministères, voire de l'UE, pour une telle stratégie. Il s'agirait en fait d'isoler les recettes existantes des brevets en cours d'exploitation au sein du budget global de l'INRA. Évidemment à court terme, cela poserait des problèmes qu'il faudrait gérer en défendant le moyen et le long terme. Cela suppose également de réserver des postes d'ingénieur et des crédits correspondants au développement, assez substantiels pour décider des chercheurs volontaires susceptibles de s'impliquer concrètement, temporairement ou définitivement. En fonction des résultats obtenus, des avancements privilégiés de carrière ou des primes de salaire seraient octroyés pendant la durée d'engagement, renouvelables ou non. C'est tout simplement sur ces bases que les plateformes de biotechnologie recrutaient avec succès, il y a 20 ans déjà, dans le centre des biotechnologies de l'université de Floride, à Gainesville. Efficaces, elles s'autofinancieraient rapidement à partir de contrats de développement.

Avec Jean-Claude Pernollet.



En 1988, j'en avais parlé dès mon retour des USA à Pierre Mauléon qui était en train d'organiser la venue d'équipes dans le bâtiment des biotechnologies à Jouy. Il était intéressé mais déjà fort occupé. Ce projet de l'État de Floride avait été accompagné d'un programme d'incitations auprès des PME pour venir s'installer et collaborer directement avec des labos des diverses facultés réunies dans cette université. Les futurs projets d'Ile de science du plateau de Saclay pourraient intégrer une telle stratégie régionale. Il est vrai qu'à Évry un projet un peu comparable a vu le jour avec le Génopôle mais il reste trop isolé des centres universitaires. La carrière des scientifiques américains qui dirigeaient les plateformes d'intérêt collectif était largement récompensée par de fortes primes et par la possibilité de cosigner un certain nombre de publications valorisantes; cela diminuait les coûts des chercheurs porteurs d'un projet, comme ce fut le cas pour nous avec Jean-Claude Pernollet et Jean-Claude Huet ou avec Jean-Pierre Lecocq et Eric Degryse. Des étudiants en cours de thèse étaient souvent acceptés et aidaient à avancer le projet du laboratoire demandeur. C'est ainsi que Fuller Bazer réussit à exprimer de manière originale et brevetable un ADNc d'IFN γ en levures et à rattraper notre avance sur ce point. Ce principe fonctionne déjà partiellement à l'INRA, sans l'intéressement, pour certaines plateformes comme celle des biotechnologies dirigée par Alain Durand à Dijon ou les services de séquençage des protéines de Jean-Claude Pernollet et Jean-Claude Huet à Jouy ou encore le CR2i d'Alexandre Laurent et Michel Bonneau. Lors des concours d'IR de première classe auxquels j'assistais, j'ai pu également constater l'existence d'autres plateformes ou laboratoires de services, sans compter tous les labos rétribués pour des dosages ou des analyses ponctuels, acceptés par certains chercheurs pour augmenter leurs ressources de fonctionnement. Ces dernières figurent dans les budgets sous la rubrique de recettes supplémentaires, quand elles ne relèvent pas de simples trocs. Il suffirait donc déjà de mieux coordonner leur participation en leur apportant des fonds de valorisation supplémentaires ou la possibilité de contrats intéressants.

Cela suppose encore la création ponctuelle d'équipes de valorisation, à géométrie variable, pouvant passer sous la codirection scientifique de l'inventeur du brevet qui est en général plus imaginatif. Ces équipes pourraient être dirigées par un chef de projet comme c'est courant dans les entreprises d'ingénieurs. Les projets rassembleraient les compétences nécessaires dans des laboratoires ouverts ou "sans murs", comme ceux des réseaux d'excellence européens.

Des contrats d'incitations seraient initiés. Il conviendrait aussi que les services ainsi créés ne soient pas détournés de leurs buts premiers. Cette stratégie, indispensable à un EPST, exigerait de pérenniser des objectifs à moyen et long terme; ce qui manque le plus au niveau des décideurs, non issus du vivier de la recherche, toujours prêts à changer de grande entreprise pour asseoir leur pouvoir, leur revenu et poursuivre leur carrière. Là serait du véritable développement durable.

En bref, c'est toute une nouvelle politique de "Recherche et Développement" propre à l'INRA qui pourrait occasionnellement fonctionner aussi de manière trans-institutionnelle, afin de profiter rapidement de compétences utiles. Cela supposerait encore que les contrats soient loyaux vis-à-vis des agents investis comme co-inventeurs ou en aide à la valorisation, sinon la défiance tuerait tout enthousiasme. Là est un point capital. Je me souviens encore de la déception et de la colère de Corinne Cotinot à propos de la mauvaise gestion de son brevet sur le sexage des embryons qui l'avait dégoûtée de repartir dans une autre aventure de valorisation.

Cela nécessiterait de la persévérance, et non de changer de perspectives tous les deux ou quatre ans pour donner l'impression de "faire du neuf". Il conviendrait aussi d'améliorer sérieusement la prospection des entreprises, y compris les PME. Les crédits devraient être suffisants pour sous-traiter des parties de projets à des entreprises de biotechnologie, par exemple. La constitution du Fonds de développement aiderait à être mieux en phase avec les industriels et le tissu économique. Des bilans réguliers seraient effectués avec des responsables gestionnaires et pas seulement avec des financiers, des politiques ou des technocrates. Véronique Bellemain, une jeune vétérinaire inspectrice sanitaire, détachée à la direction de la valorisation de l'INRA (DRIV), avait été une aide très précieuse pour tous mes contacts avec les industriels. Elle avait un excellent sens des relations, comprenait les choses les plus ardues, et était très efficace. Elle s'était beaucoup investie dans la valorisation. L'INRA n'a pas su la garder, "faute de poste" comme on dit, ce qui illustre parfaitement une mauvaise gestion des compétences. Quand Jacques Poly ou Charles Thibault rencontraient des éléments exceptionnels, ils parvenaient à les recruter! Ce fractionnement des responsabilités coûte des fortunes à l'INRA.

Vous avez développé quatre brevets, j'aurais aimé que vous précisez les difficultés auxquelles vous vous êtes heurté.

Pour notre part, c'est dans la valorisation industrielle que nous avons rencontré le plus de difficultés. Elle a été néanmoins très instructive. Les méthodes des grandes entreprises industrielles restent fort éloignées des nôtres. Notre culture scientifique exige rigueur, doute, honnêteté et des réponses franches et directes. Elle s'oppose sur bien des points à la culture marketing. Nous nous faisons souvent piéger par notre honnêteté intellectuelle. Nos objectifs pouvaient paraître inadéquats. Nous recherchions de vrais partenaires loyaux, comme dans le monde de la recherche; nous avions affaire à des gens préoccupés par l'argent et les bénéfices. Ils considéraient qu'ils payaient déjà la Recherche publique

par leurs impôts et n'avaient aucun scrupule à piller les informations les plus pointues, sans compensation.

Dans la plupart des grandes entreprises que j'ai visitées, je faisais un séminaire, comme on me le demandait régulièrement. Cet exposé était assez approfondi avec d'abondantes diapositives simplifiées. L'auditoire était en général un aréopage hétérogène de chefs de service de très haut niveau qui couvraient un vaste champ de connaissances. Beaucoup étaient des scientifiques, très spécialisés qui posaient des questions, plus pertinentes les unes que les autres, et avaient l'art de repérer rapidement les points imprécis ou incertains. Ce que j'admettais aisément car habitué à identifier les problèmes pour mieux les résoudre. Mais cela avait pour conséquence d'inquiéter le directeur commercial et le responsable du développement présents. Or, ils avaient souvent un rôle décisionnaire déterminant alors que j'avais tendance à ne m'adresser qu'à mes interlocuteurs scientifiques. C'étaient les commerciaux à la fin qui allaient vendre le produit, c'étaient eux qui allaient rendre des comptes aux financiers, c'étaient leurs propres marges qui étaient en cause. Je répondais sans grandes difficultés dans la mesure de nos connaissances; c'était normal dans le monde académique initié aux limites de la science. Mais ces incertitudes étaient anxigènes pour des vendeurs. Je faisais une bonne prestation académique mais fort médiocre du point de vue commercial.

Pourquoi y a-t-il tant de différence avec la culture industrielle ?

Dans une entreprise industrielle, les moindres erreurs peuvent être fatales en raison des changements d'échelle par rapport au labo. Les plus petits accidents de fabrication peuvent entraîner des pertes colossales. Tous les problèmes doivent être résolus avant d'aborder le stade industriel. Le principe de précaution justifie un peu trop l'absence de prise de risques. Du point de vue du laboratoire de recherche, une méthode peut être considérée comme bonne si elle est efficace, peu coûteuse, qu'elle permet par exemple d'obtenir un produit d'un haut degré de pureté, même si le rendement est faible et l'asepsie imparfaite. Du point de vue industriel, elle peut être considérée comme insuffisante. Le moindre facteur sous-estimé peut compromettre le résultat ou retentir sur la survie d'une société. Songeons aux listérias dans la production de fromages, aux moisissures rouges sur la croûte des camemberts, ou encore à la modification du processus de production des farines de viande qui conduisit à la maladie de la vache folle. Souvenons-nous dans le monde pharmaceutique du retrait récent de l'anti-inflammatoire Viox, ou dans le passé, du distilbène ou de la thalidomide. La culture industrielle tend donc à supprimer absolument tous les imprévus, tous les risques, en cherchant à réaliser le maximum de profit. La culture du chercheur est radicalement inverse: il passe sa vie dans l'inconnu, la remise en cause. Nous améliorons continuellement une procédure de préparation pour la rendre plus efficace. En industrie mais au labo aussi, cela peut être une faute de changer un processus de fabrication agréé. Dans ces conditions, notre "recherche de développements" est en général

beaucoup trop succincte, voire inexistante, du point de vue des grandes entreprises pharmaceutiques que j'ai pu rencontrer. Lorsque nous avons découvert une nouvelle molécule, que nous connaissons comment la produire, que ses principales propriétés ont été identifiées, que le mécanisme d'action a été largement défriché, que nous avons passé un brevet de propriété industrielle, et que nous avons fait tout cela avec des moyens dérisoires par rapport à ceux du privé, nous sommes convaincus que nous avons déjà bien travaillé et qu'il est légitime de passer la main à la Recherche de Développement. Mais ce que nous appelons "recherche de développement" en minuscule et ce que le privé appelle Recherche-Développement (R&D), avec des majuscules ne sont pas la même chose. Pour nous, connaître toutes les indications médicales d'une molécule parfaitement identifiée fait déjà partie de la Recherche-Développement.

Pour le privé, elle commence quand la posologie la plus pertinente est définie, quand la niche marketing est parfaitement identifiée, quand les risques toxicologiques et sanitaires sont rigoureusement évités. Sinon, il faut refaire sa copie. Car, quand tout est presque clair pour nous, leur énorme travail commence: les conditions précises de production industrielle, les qualités sanitaires, les constantes pharmacologiques, toutes les conditions d'obtention d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) doivent être remplies. Il existe donc un immense fossé entre le monde de la recherche et celui de l'industrie. Nos cultures et nos expériences nous séparent et même nous opposent. Alors que faire? C'est très difficile de répondre parce que chaque exemple est un cas d'espèce. Il est clair qu'il faudrait s'approcher le plus possible d'une livraison clés en main: c'est ce qu'attend réellement l'industriel, et encore faut-il tomber au bon moment dans leur projet stratégique de développement, ce que l'on ne peut jamais connaître en dehors de l'espionnage industriel ou d'une collaboration franche et directe. Aux USA et dans les pays anglo-saxons en général, il existe beaucoup plus de passerelles entre le public et le privé; ce qui favorise la compréhension réciproque. La formation de base à haut niveau est très souvent le PhD, ce qui n'est pas le cas en France où les doctorants sont surtout dans le domaine public; ceux qui vont dans le privé sont souvent cantonnés dans des domaines techniques complexes. Ce sont les ingénieurs généralistes de Grandes Écoles, les pharmaciens, les médecins, les agronomes, les vétérinaires, les financiers, les gestionnaires, et les commerciaux qui sont en général les décideurs du privé et très peu possèdent un PhD. En France, la communication et les relations de la recherche avec les industriels sont plus difficiles et donc rares. Nous ne les rencontrons qu'après avoir trouvé quelque chose au hasard de notre démarche académique. Nous ignorons complètement leurs problèmes et eux ne s'intéressent guère aux nôtres: combien se passionnent pour les mécanismes d'action moléculaires intracellulaires ou de transcriptomique ou de génomique? Notre culture académique est très théorique mais bien loin du quotidien de la leur. Comment mieux se comprendre? Organiser des rencontres? Le chercheur aime enseigner, discuter, raconter alors que l'industriel se situe, dans une attitude de silence ou de diversion. Notre culture scientifique est ouverte et

universelle, la leur est cachée, protégée de mille façons contre l'espionnage industriel.

Curieusement, leurs secrets recouvrent souvent pour nous des données théoriques anciennes qui ne nous intéressent plus guère. Par ailleurs, nous abhorrons une certaine âpreté au gain qui est à la base de la fonction des décideurs mais pas nécessairement des scientifiques qui les servent. À la décharge de certains décideurs, il faut dire qu'ils subissent la pression constante de leur conseil d'administration (CA) souvent composé de banquiers ou d'actionnaires qui n'entendent qu'une seule chose: le résultat financier de l'entreprise. Je me souviens que Jean-Pierre Lecocq nous racontait combien il était régulièrement opprimé avant, pendant et après chaque réunion de CA. Il est bien évident que le responsable scientifique de Rhône Mérieux que nous avons rencontré, quoique confrère, n'avait pas la liberté du Dr Charles Mérieux qui gérait ses capitaux propres. Actuellement le Sutent et le Nexavar sont de grandes nouveautés thérapeutiques anticancéreuses, ce sont des inhibiteurs peptidiques du récepteur "tyrosine kinase" commun à un certain nombre de facteurs de croissance angiogéniques. Leur formule est gardée jalousement et même de grands professeurs de cancérologie les ignorent alors qu'ils utilisent ces médicaments couramment. Pour le chercheur en biologie, ces récepteurs ont déjà été décrits vers les années 1990 et la découverte d'un peptide inhibiteur, si difficile soit-elle techniquement à synthétiser, apporte souvent peu d'information théorique sur les mécanismes d'action de ces facteurs de croissance. Une avancée considérable en recherche clinique peut rester modeste pour la recherche fondamentale, et réciproquement.

Pourriez-vous nous expliquer pourquoi vous avez abandonné votre brevet de diagnostic spécifique de la gestation ?

La protéine spécifique de gestation (PSG 60) est sécrétée par le placenta et passe très tôt dans la circulation générale. Elle permet de faire des diagnostics de gestation spécifiques alors que l'on ne pratiquait qu'un diagnostic de "non gestation" par le dosage de la progestérone sanguine: quand les taux de la progestérone étaient inférieurs à 0,5 ng par ml de sérum, l'animal ne pouvait pas être gravide. Cette hormone est sécrétée par le placenta et les corps jaunes gestatifs ou cycliques: un taux élevé de progestérone ne signe donc pas nécessairement une gestation. Le diagnostic par échographie peut remplacer le diagnostic sanguin mais l'appareil reste coûteux, la lecture moins précoce qu'avec la PSG 60 et exige d'être initié.

Sylvaine Camous avait purifié une protéine placentaire de 60 000 de poids moléculaire, bien identifiée par sa séquence N-terminale en acides aminés. Nous avons fabriqué des anticorps contre cette protéine et elle réalisa un dosage radio-immunologique très sensible et spécifique qu'elle testa dans des conditions différentes: chez des vaches de diverses races et tout au long de la gestation. Il se révéla très efficace et fiable. Depuis 1988, il a été utilisé pour apprécier la fertilité des bovins au "Vachotron" du département de génétique et celle des bovins clonés par Yvan Heyman. On

Veaux clonés.



pouvait parfaitement suivre la gestation de tout un troupeau, en déterminer les mortalités embryonnaires précoces et tardives, les avortements fœtaux. L'union nationale des coopératives d'élevage et d'insémination artificielle utilisait ce test pour 30 000 à 40 000 dosages par an. Ce dosage a naturellement été transposé chez les petits ruminants. Il existait, à notre connaissance, deux laboratoires principaux en France qui travaillaient avec le test de gestation par la progestérone: Clonatec qui a fait rapidement faillite et Rhône-Mérieux qui n'était pas encore racheté par Merck, pour former Merial. Comme le nom l'indique, Rhône-Mérieux était alors lié à Rhône-Poulenc. Notre brevet sur la PSG 60 a été proposé à Rhône-Mérieux par Pierre Schellenberg, chargé de développement à l'INRA.

Le programme sur le clonage des embryons bovins et l'identification de nouvelles protéines placentaires, codirigé par Jean-Paul Renard et moi-même, avait été chaleureusement soutenu par Charles Mérieux. À 80 ans, il avait une prescience et une ouverture d'esprit remarquables, il possédait toujours "le virus de la découverte", comme il l'écrivait. Grand industriel, sa passion médicale lui avait permis de gagner beaucoup d'argent, mais celui-ci n'avait pas été le moteur de sa vie. Notre contrat était subventionné par le ministère de la Recherche, et Rhône-Mérieux en était le partenaire industriel indispensable qui devait mettre au point un dosage immunologique enzymatique (ELISA), à partir d'anticorps monoclonaux pour le diagnostic de gestation par la PSG 60. Cela permettait de s'affranchir du dosage radio-immunologique que nous pratiquions. Naturellement, notre test -qui utilisait de la radioactivité- ne pouvait pas s'appliquer directement à la ferme alors qu'un test enzymatique, de même sensibilité, le pouvait. Ces techniques ELISA exigeaient que nous fabriquions des anticorps monoclonaux mais nous n'étions pas équipés pour cela. Or, Rhône-Mérieux venait de lancer sur le marché un kit de non-gestation à partir de la progestérone et il en avait fait le marketing. En réalité, nous ne l'avons compris que plus tard, notre brevet de diagnostic spécifique de gestation gênait la stratégie de l'équipe commerciale de Rhône-Mérieux. Cette société ne prit pas le brevet mais seulement une option gratuite.

Ils nous demandèrent de la PSG 60 en quantité pour fabriquer des anticorps monoclonaux. Nous avons appris seulement à la fin du contrat qu'ils n'avaient pas obtenu d'anticorps monoclonaux suffisamment avides pour faire un ELISA assez sensible, ce qui était très étonnant vu leurs grandes compétences. Si nous avions pu disposer, comme à l'université de Floride, d'un laboratoire de service pour

fabriquer des anticorps monoclonaux, nous les aurions fait produire automatiquement; nous aurions adapté un ELISA comme cela se faisait en routine au CEA. Le CEA fabriquait couramment des kits clés en main qu'il vendait aux industriels à un prix très rentable: par exemple, un kit d'hormone comme le dosage de l'ocytocine avait été vendu 300 000 euros alors que l'INRA était prêt à brader un brevet 300 euros. Le CEA faisait donc réellement de la Recherche-Développement.

Pourriez-vous nous parler maintenant de vos contacts avec des entreprises industrielles ?

Quand nous sommes arrivés à la société Transgène avec notre IFN τ , nous pensions lui réserver la priorité d'exploitation puisqu'elle acceptait de nous aider à la production. Or, Jean-Pierre Lecocq nous déclara sans cérémonie sa pensée, ce qui est exceptionnel chez un industriel: *Je développe une vingtaine de molécules, choisies après une sélection rigoureuse, et seulement une ou deux seront réellement exploitées. Nous sommes pourtant hypersélectifs et nos choix sont faits entre des dizaines, des centaines. Pour le moment votre IFN est peut-être très intéressant mais ce n'est pas notre priorité. En plus, il est d'origine animale, on a toujours peur de ce qui peut arriver...* Pourtant, Jean-Pierre Lecocq nous a rendu de précieux services et je lui suis encore aujourd'hui très reconnaissant. Eric Degryse a exprimé la molécule dans différents systèmes. Il a eu toutes facilités pour réaliser ce travail estimé d'après lui à près de 150 000 euros. À l'entendre, c'est tout juste si on ne les avait pas ruinés; nous avons travaillé à l'INRA sur la trophoblastine pendant des dizaines d'années et à un bon nombre de chercheurs et de techniciens... alors qu'en 4 mois, Transgène débouchait, grâce à nous, sur un brevet original de production des IFN. Nous avons apporté la découverte de la molécule, sa connaissance approfondie, ses propriétés, son ADNc, les tests d'analyse d'activités et sa purification. Pourtant, leurs juristes avaient à peine condescendu à m'associer et avaient refusé d'inscrire mes collègues. Nous avons toujours eu d'excellentes relations avec Eric Degryse et Jean-Pierre Lecocq. Les difficultés sont apparues entre nos services juridiques et nous avons l'impression que l'INRA avait peu défendu nos intérêts. Notre expérience avec Transgène fut cependant globalement très positive. Il faut dire que cette start-up avait comme mission de faire du vrai développement: ils allaient jusqu'à la production industrielle et ils livraient le procédé clés en main à de très grandes firmes industrielles telles que Pasteur-Mérieux ou Aventis.

La société Rhône-Mérieux nous a expertisé rapidement les propriétés virales et antiprolifératives de la trophoblastine naturelle. Ils ont confirmé nos résultats par un rapide sondage dans une batterie de tests utilisant plusieurs virus sur différents types de cellules. Les propriétés antiprolifératives ont été validées sur une lignée de cellules cancéreuses canines du rhinopharynx. La trophoblastine inhibait l'activité de virus à ARN mais pas de virus à ADN (type Herpès). Rhône-Mérieux avait une stratégie de production de vaccins et non de traitements, ce qui explique que la molécule potentiellement utile du point de vue thérapeutique ne les

intéressait pas. Ce fut à moi de décrypter leur point de vue. J'ai découvert tardivement les relations assez hermétiques entre, d'une part la filiale vétérinaire Rhône-Mérieux avec l'Institut Pasteur-Mérieux et, d'autre part Rhône-Poulenc. Les informations qui auraient pu intéresser ces sociétés, n'avaient apparemment pas circulé. Quand j'ai rencontré une quinzaine de chefs de service de Pasteur-Mérieux, ils ignoraient complètement l'IFN τ alias trophoblastine. Les informations susceptibles d'intéresser la branche médecine humaine avaient été occultées. Toutes les feuilles de résultats avaient été ostensiblement estampillées "propriété Rhône-Mérieux"... On ne sait jamais! Cela peut se comprendre par le fait que chacune des filiales risque d'être revendue à d'autres sociétés. C'est peu conforme avec l'idée de performances que veulent véhiculer les entreprises privées. Était-ce par culture du secret vis-à-vis de nous puisqu'un accord de confidentialité était signé? Plus de clarté nous aurait permis de contacter systématiquement les autres filiales. Nos relations avec Rhône-Mérieux n'ont pas été négligeables quoique limitées. Ma formation de vétérinaire avait facilité nos échanges qui ont toujours été courtois. Alors que Rhône-Poulenc n'avait pas été intéressé par les propriétés antivirales de la trophoblastine, nous apprenions quelques années plus tard que la société Virbac était en train de développer un IFN ω , cousin de l'IFN τ , pour le traitement du typhus du chat. Ceci confirme la possibilité de créneaux d'applications de l'IFN τ . En fait, nous considérons que c'était le travail des laboratoires privés de médecine humaine comme de médecine vétérinaire de trouver les niches marketing et l'intérêt pour tel virus, telle cellule, telle maladie.

J'avais rencontré M. Delétang, directeur de développement de la société Sanofi, groupe Aventis aujourd'hui. La trophoblastine qu'il connaissait déjà n'entrait pas dans son champ d'investigation zootechnique. Le laboratoire était davantage tourné vers les antibiotiques. Il était de formation ingénieur agronome et nos relations avaient été excellentes. Son groupe industriel collaborait déjà avec Jean-Pierre Ozil par l'intermédiaire de la société France Embryon, abondamment financée par la société Elf. Jean-Pierre Ozil avait réussi à reproduire les pulses calciques qui ont lieu au moment de l'activation de l'ovocyte par le spermatozoïde, lors de la fécondation. En jouant sur les paramètres de la durée et du nombre de stimulations électriques des pulses calciques intracellulaires, il était parvenu, pour la première fois, à augmenter de manière spectaculaire les performances de développement d'embryons de lapin: le taux d'implantation des embryons activés puis retransplantés dans des receveuses passait de 20 à 45% et le taux de gestation de 45 à 80%. J'ai également approché la société Pasteur-Mérieux, alors associée à l'entreprise américaine Rorer. J'avais rencontré des chefs de service de spécialités diverses dont au moins l'un d'eux travaillait aux USA. J'aurais bien aimé qu'ils nous aident à compléter la séquence des ADNc des isoformes de l'IFN τ pour les produire afin de les comparer aux effets des IFN τ et IFN ω ovins. Comme l'IFN ω existe dans l'espèce humaine et pas l'IFN τ , je voulais savoir si l'IFN ω pouvait présenter certaines propriétés de l'IFN τ . La société possédait déjà les techniques de PCR actuelles qui permettent

de séquencer en deux mois ce qu'avaient fait en deux ans Pierre Gaye et Madia Charlier par les méthodes anciennes. Les chefs de service ont posé quantité de questions très pointues dans de nombreux domaines tels que: Qu'est-ce qui prouve que votre IFN n'est pas glycosylé? Comment avez-vous déterminé sa masse moléculaire? ... Les auditeurs étaient des chimistes chevronnés, des cliniciens expérimentés... Ils m'ont fait savoir que "quand nous aurions trouvé une application clinique précise, nous pourrions revenir". Peu de temps avant, ils m'avaient déclaré qu'ils pouvaient contourner notre brevet en quelques mois! Il suffisait de fabriquer par biologie moléculaire une petite variante de notre molécule d'IFN τ . Notre brevet ne les motivait que pour définir les grands domaines de niches marketing mais qu'ensuite, ils pourraient s'en passer. À un colloque médical, j'ai eu l'occasion de discuter avec des pharmaciens de ce type d'entreprises: ils disaient disposer de centaines, voire de milliers de molécules. La nouvelle molécule n'est plus un problème, même si elle est très intéressante du point de vue biologique ou médical. Ils n'étaient concernés que par celle qui allait beaucoup leur rapporter, le médicament "blockbuster" en somme. Donc, une molécule synthétique est beaucoup plus valorisable qu'une protéine naturelle, même recombinante produite par génie génétique. C'est peut-être aussi pourquoi ces nouvelles stratégies de pharmacologie moléculaire débouchent sur des molécules synthétiques ciblées, rentables mais aux effets secondaires toxiques car non physiologiques. Du reste, en cancérologie, par exemple, leur spectre d'activité est souvent trop étroit pour répondre à une stratégie multiforme de métastases.

J'ai encore rencontré des dirigeants d'Intervet, société pharmaceutique que je connaissais pour ses médicaments vétérinaires. Intervet est couplé à Organon (Hollande) spécialisé en médecine humaine, notamment de gynécologie. C'est la filiale qui s'est intéressée à la trophoblastine pour la reproduction bovine et ses problèmes de baisse de fertilité. Mais nous n'avions pas du tout les mêmes méthodes. Ils n'avançaient que lorsque chaque étape de pharmacologie était maîtrisée. Leurs préoccupations premières étaient la parfaite reproductibilité des méthodes, la stabilité de la molécule, les aspects sanitaires, les contaminants éventuels viraux, bactériens, mycologiques, chimiques... Ils se souciaient de production pharmaceutique standard. Nous disposions d'une molécule produite dans notre labo avec des moyens limités et peu adaptés à une parfaite sécurité sanitaire. Nos préoccupations étaient la conservation des activités des molécules, la pureté et l'amélioration des rendements, la découverte de nouvelles propriétés. Nous les comprenions bien mais nous n'en étions pas à ces étapes de développement. Nous ne savions pas encore si l'effet spectaculaire de l'IFN τ , dans le modèle de souris à fortes mortalités embryonnaires, était transposable à l'amélioration de la fertilité des bovins. Nous avons cependant bénéficié d'un important contrat d'Intervet de 150 000 euros pour leur produire de l'IFN τ recombinant avec la plateforme de biotechnologie de l'INRA de Dijon. Dirigée par Alain Durand, elle reçut 60% des crédits pour honorer le contrat de production dans ses grands fermenteurs. Mais il fallait remettre au point tout ce qu'avait réalisé Transgène, excepté la construction de l'ADNc d'IFN τ

en levures. Tous les spécialistes de Transgène qui avaient travaillé sur la technologie de fermentation des levures utilisées étaient partis, le service ayant été fermé. J'ai retrouvé, non sans mal, Eric Degryse devenu entre temps chef de laboratoire de microbiologie chez Pernod Ricard. Nous nous étions engagés à purifier 9g d'IFN γ pour Intervet et 1g pour nous, ce qui fut réalisé. Nous avons assuré les tests et la purification préparative. Pour se rendre compte de la valeur du produit : d'autres cytokines, moins rares, étaient vendues 150 euros les 10 μ g dans le commerce. Ensuite, nous avons commencé des expérimentations pour améliorer la fertilité des bovins après transfert d'embryons en présence d'IFN γ stérilisé. Puis les responsables d'Intervet ont tenu à tout gérer eux-mêmes. En réalité, je crois avoir compris qu'ils voulaient conduire leurs expériences à leur propre rythme, avec leurs méthodes, et dans le plus grand secret.

Grâce à l'aide de ces entreprises privées, nous sommes parvenus à produire une cytokine en grande quantité. Nous avons pu la tester sur des animaux de rente et répondre définitivement à certaines questions insolubles autrement. Nous avons découvert cependant à quel point le monde de la pharmacie médicale est constitué de mastodontes difficilement accessibles. Par ailleurs, nous avons trouvé sur internet récemment que notre IFN γ avait été produit par une méthode particulière par la société Schering-Plough, qui n'était soi-disant pas intéressée quand nous l'avions contactée avec Véronique Bellemain. Plusieurs grandes entreprises américaines utilisaient l'IFN γ dans des études médicales contre le virus du sida, contre celui de l'hépatite et dans le traitement de la sclérose en plaques !

Avez-vous pu exploiter la propriété antivirale originale de l'IFN γ ?

Nos premières études sur l'HIV avaient été publiées dès 1996 avec Pascal Clayette et Dominique Dormont du CEA. Une thèse d'université a été soutenue en 2004 sur les mécanismes moléculaires impliqués dans les activités antirétrovirale et immunomodulatrice de l'IFN γ par Christine Rogez-Kreuz : elle avait, dans son jury de thèse, Françoise Barré-Sinoussi, découvreuse de l'HIV, lauréate du Prix Nobel de physiologie et de médecine 2008, avec Luc Montagnier. Ces dernières années, pour valoriser le brevet, je me suis particulièrement intéressé aux microbicides, ces procédés antiviraux de prévention intime du sida et des maladies sexuellement transmissibles. Que de perspectives extraordinaires mais aussi que de problèmes rencontrés ! En bref, malgré toute l'importance de sauver des millions de vies, nous avons été confrontés à une complexité sanitaire, immunologique, virologique. Les maladies sexuellement transmissibles compliquent le tableau clinique ; le principe de précaution paralyse chercheurs et laboratoires. Enfin, il faut noter le niveau économique très faible des populations prioritairement visées, ainsi que d'énormes problèmes culturels. Les contraintes financières et pharmaceutiques m'y ont fait récemment renoncer.

Aujourd'hui, des drames personnels m'ont fait me tourner vers la cancérologie. L'année précédant la mise en forme de ce texte, j'ai choisi de suivre un DIU (diplôme inter univer-

sitaire) de "soins de supports en oncologie". Je souhaitais répondre aux nombreux questionnements posés au cours de l'accompagnement de mon épouse. Elle était décédée à la suite d'un cancer du rein après une longue agonie et en dépit de la qualité des nombreux soins qui lui furent prodigués.

Vous avez plusieurs fois fait allusion au poids de vos tâches administratives à côté de votre recherche, quelle était la position de vos grands anciens à ce sujet ?

La plupart des bons chercheurs que j'ai connus, affectionnaient peu les tâches administratives qu'ils étaient pourtant obligés d'accomplir : Robert Denamur en avait horreur et les laissait volontiers à Charles Thibault, Hubert Clauser ne les faisait que par devoir et affichait une certaine condescendance vis-à-vis de l'administration, Guy Pétrissant ne les aimait pas non plus. Beaucoup avaient l'impression de trahir leur vocation ou gardaient la nostalgie de leur propre production scientifique. Pour ma part, je les exerçais par devoir envers mes collaborateurs. Je reviendrai sur ces points en décrivant le fonctionnement de la station.

Certains chercheurs ont été d'excellents gestionnaires et ont même réalisé de grands desseins au service de la recherche : Jacques Poly, Charles Thibault, Pierre Mauléon, Bernard Chevassus-au-Louis. Je m'intéresse peu à ceux qui se réfugient dans l'administration et le pouvoir par absence de créativité, lassitude de la recherche ou manque de vocation véritable. Malheureusement, cette situation n'est pas rare aujourd'hui car les ambitions de carrières prédominent souvent sur la passion de la découverte. Il est vrai que les perspectives dans la recherche ont fortement diminué et que l'Administration aime à recruter des ambitieux disciplinés. Quand on suggérait à Jacques Monod, alors directeur général de l'Institut Pasteur, de recruter les chercheurs désabusés dans l'administration de la recherche, ne déclarait-il pas qu'"un médiocre chercheur fait rarement un bon administrateur" ? Lors de la création de Jouy, Charles Thibault et ses collègues avaient exigé de pouvoir élire un collègue comme administrateur du centre, pendant une durée déterminée, et ne voulaient absolument pas d'une sorte de préfet sous l'autorité de la direction générale. L'administration avait cédé devant leur détermination. Ces pionniers donnaient la primauté aux chercheurs. La direction générale devait évidemment entériner l'élection car nombre de problèmes ne peuvent être résolus qu'en bonne intelligence avec elle. Ce système a bien fonctionné pendant plusieurs dizaines d'années jusqu'au jour où Jacques Poly, excellent PDG, a décidé de nommer directement des présidents de centre à la place de l'administrateur élu. Le fragile équilibre précédent a été vite rompu. Ce n'était pas très grave du temps de Jacques Poly parce qu'il était un vrai scientifique à la carrière reconnue, qu'il connaissait parfaitement la situation des centres et un très grand nombre de scientifiques ainsi que leurs travaux. Il restait accessible et à l'écoute de la base. Il savait s'imposer à sa propre administration. Mais les dérives insidieuses d'une administration technocratique et hégémonique ont pris le pas sur la démocratie et la gestion des centres de recherche. Il en a d'ailleurs été de même dans



Michelle, mon épouse 1992.

les hôpitaux où le pouvoir médical a été progressivement confisqué au profit d'autorités administratives de gestion. Avant 1968, Ilich alertait déjà des dangers de la pieuvre administrative, on pourrait aussi songer aux absurdités du "Procès" de Kafka ou à Ionesco ou Courteline. Et je ne fais pas l'amalgame avec les personnes remarquables et dévouées qui servent l'administration de la recherche, citons MM. Jean-Pierre Dupont, Pierre Darde, Jean-Pierre Delage, Mmes Annette Debus, Francine Verdier, tout le personnel des services généraux, de l'équipe de communication, des services communs... Tout est problème de hiérarchie, d'objectifs, de concertation et de manières.

Comment fonctionnait la station de physiologie animale qui était beaucoup plus qu'un simple labo puisqu'elle assurait la logistique de tous les physiologistes de Jouy ?

En 1998, les effectifs de la station avaient considérablement diminué à la suite de départs successifs de chercheurs pour le bâtiment des biotechnologies. Nous étions néanmoins près d'une cinquantaine de personnes: station, installations expérimentales et étudiants compris. J'exerçais trois métiers à la fois: celui de chercheur, de directeur d'unité d'endocrinologie de l'embryon et de directeur de station. C'était astreignant, chronophage mais complémentaire. Je n'avais pourtant pas le goût des cumuls et ne recevais aucune rémunération compensatrice. C'était pour préserver nos moyens de recherche. Je rentrais souvent tard chez moi et mon épouse restait compréhensive.



Emilie Ouvrard.



Avec Jean-Pierre Delage, DSA Jouy-en-Josas.



Principaux collaborateurs de la station de Physiologie en 1998. De gauche à droite: Madia Charlier, Pascal Dieudonné, Jacques Martal, Marie-Elizabeth Marmillod, Nicole Chêne, Christian Poirier, Nicole Crozet, Paloma Hermier, Louis Huynh, Pierrette Reinaud, Nicole Charpentier, Gilles Charpigny, Nicole Bordas, Sylvaine Camous, Micheline Massoud, Ollivier Dubois, Marie-Christine Aubrière, Guy Germain, Kais Al-Gubory, Rose-Marie Placide.

La station comprenait l'unité d'endocrinologie de l'embryon, l'unité de biologie de la fécondation, dirigée par Nicole Crozet, plusieurs petits groupes de chercheurs autonomes: Jean-Pierre Ozil, Micheline Massoud, Charles Thibault et Marie-Claire Levasseur, Aline Solari, statisticienne, ainsi que l'unité de gestion et les installations expérimentales animales. L'unité de gestion était composée du secrétariat, du personnel de service, du bloc opératoire et d'un atelier polyvalent. Les services communs et les installations expérimentales étaient à la disposition des chercheurs des autres unités de physiologie. Le bloc opératoire, animé par Christian Poirier, était ouvert à des chirurgiens extérieurs qui venaient expérimenter de nouvelles approches de chirurgie fœtale ou de chirurgie orthopédique, notamment. Ces équipes participaient à l'autofinancement du bloc opératoire, ce qui diminuait le coût des animaux opérés. La gestion du bloc était économe et nous stérilisions nous-mêmes champs opératoires, casaques et matériel. J'ai été longtemps responsable scientifique du domaine ovin et caprin de Brouëssy quand Bernard Mirman le dirigeait et j'appartenais au conseil scientifique du domaine bovin de Bressonvilliers. Cette structure de station, héritée de Charles Thibault, permettait la maîtrise des besoins opérationnels de l'ensemble des physiologistes du centre. Un atelier polyvalent assurait la mécanique, le plastique, la menuiserie, la maintenance des appareils de labo et la mise au point de prototypes de recherche. La gestion de cet atelier, lui aussi autofinancé, était coadministrée avec la station de nutrition dirigée par Léon Guéguen puis Pierre-Henri Dué. C'est dans cet atelier, dirigé par Léon Fouché puis Thierry Sainte-Beuve, que fut fabriqué le micromanipulateur de cellules et de noyaux d'embryons de Jean-Pierre Ozil.

Mes fonctions m'obligeaient de participer à beaucoup de réunions: celles des chefs de service du centre, celles du conseil scientifique du département, celles de la station, celles de l'UEE, celles des avancements, sans parler des entretiens individuels annuels, des visites, des réunions de travail avec des chercheurs... Les avancements des techniciens exigeaient la coordination des chefs de service du centre avant la réunion de la commission paritaire locale car l'administration centrale nous imposait des quotas de promotion très réduits. Après les réunions préparatoires au sein de la station, puis avec les responsables des autres unités de physiologie, je représentais le groupe physio auprès des autres départements. Les résultats des avancements étaient très attendus par le personnel et influençaient la bonne marche des laboratoires. Il fallait souvent déployer des prouesses de stratégie ou de diplomatie pour récompenser les plus méritants. Les syndicats et les délégués du personnel analysaient avec le plus grand sérieux les carrières des agents mais refusaient d'apprécier les mérites. Du côté de l'administration locale, le secrétaire général, Jean-Pierre Delage et Sylvie Courtois son adjointe étaient efficaces et les présidents de centre Yves Demarne puis Robert Ducluzeau énergiques et pondérés. Je devais évidemment en plus assurer le quotidien des problèmes de la gestion de la station, la collaboration avec le CR2i, les jurys de concours, de thèses, les séminaires, la participation à des commissions, réceptions... Citons la commission inter-instituts de "100 jeunes dans

100 laboratoires” qui nous a pris une demi-journée par semaine pendant un an ; elle avait été constituée par Bertrand Schwartz, professeur de sciences de l'éducation, chargé d'une mission interministérielle, sous la présidence de François Mitterrand. Philippe Durand, chef de département, m'a invité à participer à la commission Jacques Samarut pour l'étude prospective des programmes de recherches du département de physiologie animale. La DRH de l'INRA nous a sollicités pour une commission de réflexion sur les nouveaux métiers des techniciens de la recherche. Gérard Chaouat m'a proposé d'entrer dans le Réseau d'excellence européen qu'il animait...

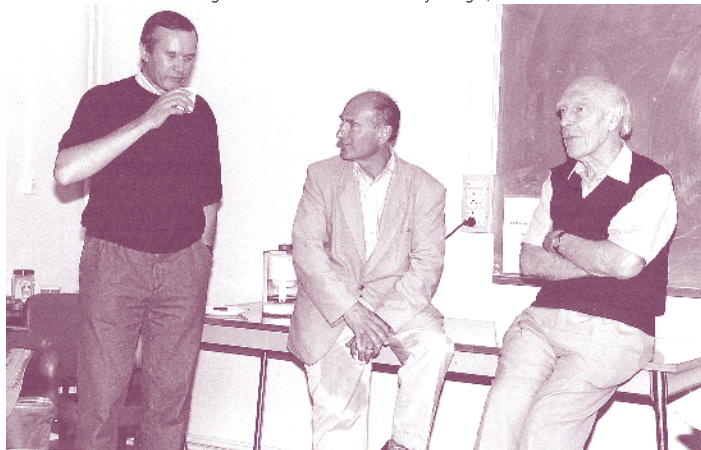
Ces multiples charges étaient possibles parce qu'elles s'étaient dans le temps et que je pouvais les conjuguer avec mon activité régulière. Les réunions apportaient peu mais des décisions fâcheuses étaient souvent prises en notre absence. C'était notre rôle de directeur de protéger les chercheurs dont nous avons la charge afin qu'ils puissent travailler tranquillement, comme nous avons pu le faire en d'autres temps. La station était constituée de personnels scientifiques et techniques motivés. Les secrétaires que je voyais chaque jour avaient une position stratégique : Marie-Elisabeth Marmillod, secrétaire administrative, accueillait tout le monde avec un large sourire et réglait rapidement quantité de problèmes ; Emilie Ouvrard, assurait avec courtoisie, rigueur et équité, la lourde gestion financière. Après avoir prélevé les frais communs nécessaires à la gestion de la station, je tenais à ce que tous les chercheurs et ingénieurs disposent d'une "part chercheur" égale. Cela évitait toute discussion mesquine. Un faible pourcentage de la somme des contrats obtenus était systématiquement affecté au fonctionnement commun. Ainsi, chacun était responsable et libre de son propre budget et pouvait le dépenser sans que des cigales ne le dilapident ; les fourmis ne se retrouvaient pas démunies à la fin de l'été. Comme les chercheurs travaillaient aussi par équipes, les besoins se tamponnaient et les plus dépensiers devaient davantage obtenir de contrats. Cette organisation était juste, cela m'évitait les arbitrages continuels dont j'avais horreur ou le pinaillage à chaque commande pour asseoir mon autorité. Il est difficile de citer toutes les personnes de la station. J'appréciais leur dévouement. Chacun semblait heureux d'assumer son métier en servant la recherche. Ce n'était pas un management par la peur, par la menace comme on le voit de plus en plus aujourd'hui dans les entreprises privées et publiques. Notre principe était simple : "la bonne recherche ne se fait pas dans la contrainte mais dans la liberté et l'enthousiasme". Je pratiquais un management amical et mon autorité naturelle suffisait. Quelle que soit sa place dans la hiérarchie, chacun était respecté et la parole avait valeur d'écrit. Je restais à l'écoute, on osait facilement m'avertir quand il y avait un problème ; ce qui était beaucoup plus simple pour le régler. Cela me prenait du temps mais personne n'en abusait.

En quoi consistaient les installations animales à Jouy-en-Josas ?

Nos installations à Jouy comportaient plusieurs centaines d'animaux, abrités dans des hangars aménagés à cet effet,



et dans une bergerie située à côté du bloc opératoire, pour faciliter la manipulation des animaux en pré- ou post-opération chirurgicale. Les brebis étaient transportées du domaine de Brouëssy à Jouy selon les besoins des protocoles expérimentaux. Les consignes des chercheurs étaient précises sous forme de protocoles écrits pour les techniciens d'élevage. Les animaux du CR2i dépendaient aussi des installations de la physio. Sous la présidence de Yves Demarne, il y a eu une forte pression pour rassembler tous les services isolés et les structurer en services communs de centre. Certains labos ont refusé catégoriquement d'être impliqués dans ce regroupement collectif, faisant valoir que leurs structures étaient trop spécifiques. J'ai accepté à condition que notre chef d'élevage, Bernard Moret, soit le responsable de l'unité commune d'expérimentation animale (UCEA) qui venait d'être créée. Je considérais que la physio apportait 80% de l'ensemble des effectifs en personnel et en animaux, quasiment tous les locaux et que nous en étions les principaux utilisateurs. Tous les aménagements avaient été payés sur les crédits des chercheurs du département de Physiologie. J'entendais en garder la maîtrise à cause des nombreux problèmes à régler au quotidien. Par expérience, je n'étais pas convaincu des gestions confiées à la responsabilité d'administratifs indirectement impliqués. Je savais trop bien avec quelle facilité des services communs se diluent au fil du temps, sont récupérés à des fins particulières ou deviennent inefficaces à la suite d'un piètre management. Aujourd'hui presque tous les anciens ateliers des services généraux ont quasiment disparu au bénéfice d'une sous-traitance systématique qui est loin d'apporter tous les services attendus. Il est vrai que cette méthode a permis de récupérer de nombreux postes de la Fonction publique après les départs à la retraite. Avec Bernard Moret, nous avons une grande estime réciproque. Il était consciencieux, loyal, autonome. Il me consultait quand il y avait une question importante de personnel, de finances, d'organisation, de stratégie, de sécurité des installations ou de sécurité alimentaire, sanitaire... Par exemple, lors de la



crise de la vache folle, il subit une forte pression du laboratoire de la viande qui voulait faire venir dans nos installations des brebis atteintes de la maladie de la tremblante; elles provenaient du domaine expérimental de Langlade. J'ai alors diligemment une enquête sur le prion. J'ai visité à l'ENV d'Alfort les installations expérimentales de Jeanne Brugère-Picoux, professeur de pathologie du bétail et spécialiste du prion. Puis je l'ai reçue au centre pour qu'elle donne une conférence sur le sujet. J'avais fait la bibliographie sur les prions et nous avons pris le parti de protéger les installations animales de Jouy. J'avais été longtemps le supérieur hiérarchique de Bernard Moret quand Jacques Poly décida de donner le grade de chef de service aux responsables des installations expérimentales. Sur le plan humain, j'appréciais cette mesure qui était une marque de reconnaissance légitime du dévouement au quotidien de ces agents. J'ai toujours beaucoup estimé Jacques Poly, mais sa décision eut des répercussions catastrophiques. En effet, ces nouveaux chefs de service se retrouvaient sous l'autorité directe du chef de département, davantage préoccupé par les recettes des domaines que par les expérimentations et la bonne tenue journalière des élevages. La position de Bernard Moret était rendue difficile parce qu'il subissait les pressions du chef de département qui le notait, du président qui administrait le centre, du directeur de la station et des chercheurs qui étaient utilisateurs. Ses connaissances de la recherche lui permettaient de maintenir un assez juste équilibre.

Après son départ à la retraite, les problèmes se multiplièrent. Pressé de toute part, Philippe Chemineau, alors chef de département de la Physiologie animale, décida de récupérer son poste d'IR. Mais ce poste était stratégique pour Jouy. Bernard Cayron (Al), fut désigné pour le remplacer, tout en lui laissant sa fonction de responsable de l'animalerie rongeurs qui comprenait plus de 5 000 animaux impliqués dans des protocoles compliqués. À Brouëssy, Bernard Mirman était parti à la retraite, lui aussi. Philippe Chemineau décida de faire superviser le domaine de Brouëssy par le responsable de Bressonvilliers, Jacques Marchal, spécialiste des bovins qui gérait bien son domaine. Avec les perspectives d'un poste d'IE, on lui demanda de superviser les trois services d'animaux expérimentaux de Jouy, Brouëssy et Bressonvilliers. Les tâches étaient bien trop complexes. À Jouy, nous élevions quantité d'espèces. Leur variété (singes, poissons, lapins, souris, rats, porcs, brebis, chèvres, vaches) exigeait une

réelle compétence polyvalente. Chacune présentait ses spécificités et était impliquée dans des protocoles extrêmement variés et changeants pour lesquels les demandes des chercheurs étaient exigeantes. Les moindres erreurs pouvaient coûter très cher en raison de la valeur de certains animaux, du temps chercheur passé, de la rareté des produits injectés... Les chefs d'élevage s'étaient toujours impliqués dans les astreintes, dans les tours de garde du soir, des week-ends, des vacances. Des décisions urgentes concernant les animaux pouvaient être prises à tout moment, en parfaite connaissance des situations particulières. En parallèle, le personnel technique avait été fortement réduit. Les tâches des nouveaux responsables devenaient trop ardues, leurs responsabilités trop vastes, le contrôle scientifique trop distant. Le fonctionnement du domaine de Brouëssy et des installations expérimentales de Jouy rencontra progressivement des difficultés récurrentes et tomba de Charybde en Scylla ! Je n'étais déjà plus directeur de la station mais j'avais averti les décideurs à plusieurs reprises, en vain. La perspective d'économiser le poste d'IR de Bernard Moret et celui d'IE de Bernard Mirman avait prévalu en ces temps de pénurie. L'entretien des animaux est devenu de plus en plus coûteux, les erreurs de plus en plus graves. La transformation de l'abattoir du centre en tuerie en a été le bouquet final. Des animaux sains et parfaitement comestibles étaient jetés. On avait voulu économiser sur la peinture des locaux de l'abattoir dont le vétérinaire sanitaire avait exigé l'assainissement. Au lieu d'appliquer de la peinture laquée facilement lavable, une entreprise choisie "au moins disant" a mis de la peinture sur de la toile alvéolée, lieu idéal pour que les bactéries s'y multiplient. Le vétérinaire sanitaire nous demanda de recommencer. On a décrété que cela revenait trop cher et on a accusé les réglementations sanitaires européennes devenues trop exigeantes... C'est alors que l'on a transformé l'abattoir en tuerie. On a finalement renoncé à la dérogation que nous obtenions chaque année, plus ou moins facilement, auprès des vétérinaires et du ministère de l'agriculture, appuyé par la direction générale. En conséquence prévisible, les expérimentations sur brebis diminuèrent brutalement car le coût des animaux devenait prohibitif. En effet, il n'était plus partiellement compensé par la vente des carcasses comestibles. Et les chercheurs se désintéressèrent de plus en plus de leur mission agronomique sur animaux de rente, pour se concentrer sur des expériences *in vitro* ou *in vivo* chez la souris. Le management était devenu de plus en plus autoritaire, les avis des chercheurs de moins en moins considérés, le personnel de plus en plus découragé et démotivé. Les installations expérimentales et les agents de Brouëssy, ou leurs postes, furent progressivement réorientés vers le domaine de Bressonvilliers et la station de physiologie de Tours, sans parler des économies de postes imposées par l'administration centrale et le ministère des Finances. On pouvait "liquider" l'un des domaines les plus productifs scientifiquement de l'INRA et le seul de la région parisienne qui lui appartenait en propre; celui de Bressonvilliers est deux fois plus éloigné de Jouy et les terres dépendent du ministère de la défense. Ces exemples illustrent comment quelques décisions, discutables et prises sous les contraintes, peuvent entraîner parfois des dérives en chaîne.

J'aimerais qu'on aborde maintenant la dernière partie de votre carrière. On voit la quantité impressionnante de publications, votre collaboration à des brevets, vous êtes directeur d'unité et directeur de station, vous avez une activité énorme, puis il semble que les personnes qui travaillaient avec vous disparaissent. On ne comprend pas très bien. L'équipe semble s'évaporer. N'y a-t-il pas eu de recrutement ? Parlez-nous de cette période même si elle est un peu douloureuse pour vous.

En 1998, j'étais las de mes multiples fonctions. En 91, j'avais fait un début d'infarctus qui avait été heureusement bloqué à temps, "grâce à un diagnostic précoce et à l'administration d'activateur du plasminogène pour lyser le thrombus". Depuis longtemps mon épouse m'incitait à abandonner la direction de la station. Mes meilleurs amis me le conseillaient aussi. Je n'avais pas pu obtenir un poste d'IE du chef de département pour m'aider. Je cherchais depuis plusieurs années un successeur. Je l'ai trouvé en Guy Germain que je connaissais bien. Médecin gynécologue, neurophysiologiste, il travaillait déjà sous la direction de Charles Thibault. Il connaissait bien l'endocrinologie. Je savais qu'il était fiable et bon scientifique. Inutile de dire que son directeur de labo, Jean-Paul Rousseau, n'était pas enthousiaste à l'idée de perdre cet excellent élément mais il fut d'accord. Mon chef de département Philippe Durand accepta cette solution et je pus présenter à mes collègues Guy Germain comme le futur directeur. Malheureusement, l'engagement pris d'ouvrir un poste de DR2 pour Guy Germain ne fut pas respecté, malgré mes rappels.

Devant mon retrait de la direction du laboratoire, certains préférèrent partir. Mon technicien, Louis Huynh intégra l'Éducation nationale comme instituteur. Madia Charlier confirma son rattachement à l'équipe de Pierre Gaye. Cela ne changeait pas nos relations amicales mais c'était une perte pour Guy Germain. Quelques années plus tard Marie-Elisabeth Marmillod changea de service. Claude Hermier, son épouse Paloma et Emilie Ouvrard avaient pris leur retraite. Un jeune chercheur que nous avions recruté a été aspiré par un autre service. Nicole Chêne avait travaillé directement avec moi depuis 1973, associée à presque tous mes travaux; de technicienne, elle était devenue progressivement IR. Après sa thèse, elle avait notamment identifié la plupart des facteurs de croissance et les cytokines présentes à l'interface du trophoblaste et de l'endomètre, chez les ruminants, par diverses techniques de biologie moléculaire. Puis, elle avait déterminé la cinétique d'expression de ces messages durant la période pré- et post-implantatoire. C'étaient des informations cruciales sur la nature du dialogue entre la mère et l'embryon. Elle commençait à être fatiguée par son incessant travail de "paillasse". Elle avait envie de développer ses activités de responsable de la Qualité au centre. Son expérience précédente était précieuse pour ce nouveau métier. Le chef de département Philippe Durand et le président Robert Ducluzeau furent d'accord pour cette orientation à l'essai au centre. Cependant, le chef de département changea et ne suivit pas les engagements de son prédécesseur. De son côté, le directeur généri-



Robert Ducluzeau.

ral adjoint administratif, Michel Dodet, voulait développer le service Qualité à l'INRA, c'était alors à la mode. Son pouvoir d'arbitrage vis-à-vis des chefs de département lui permit de récupérer le poste d'IR pour le service Qualité de l'INRA; malgré ses 34 années de bons et loyaux services, le poste de Nicole Chêne avait été muté à la direction générale ! Je suis allé à Tours plaider son cas auprès du chef de département, mais la pénurie des postes d'IR était telle qu'il ne pouvait plus reculer. Nous ne sommes pas non plus parvenus à faire compenser le poste d'IR perdu pour la station. Nous restions révoltés par ces méthodes de management technocratique, sourdes aux engagements donnés aux agents. La nouvelle lettre de mission de Nicole Chêne à la Qualité fut un chef-d'œuvre d'ambiguïtés et la ficelait complètement. Ce n'était plus du tout nos méthodes ni celles de nos anciens. Il y avait déjà d'âpres discussions pour les postes certes, mais on ne changeait pas les agents d'un département à l'autre sans concertation.

Il s'est donc passé une série d'événements compliqués que je parvenais souvent à régler en tant que directeur mais plus difficilement après. Cependant, tout mon réseau de collaborations à l'intérieur et à l'extérieur de l'INRA restait préservé. Dès que l'on ne tient plus les rênes, c'est stupéfiant de voir tout ce qui émerge. Avec certaines personnes rien ne change, d'autres se comportent très différemment. Certaines m'en voulaient de les avoir "abandonnées". Pourtant, je restais au labo. Cela ne me faisait absolument pas regretter mon choix d'arrêter mes fonctions. Ma nouvelle situation présentait des avantages et notamment plus de tranquillité. Beaucoup ne comprenaient pas pourquoi j'avais voulu démissionner d'un poste de direction de mon plein gré, cela paraissait même stupide à certains. Parfois, on me témoignait des regrets, surtout les techniciens d'élevage que je connaissais très bien. Pour les chercheurs, j'étais beaucoup plus disponible. Mes relations avec Guy Germain ont toujours été amicales, je l'apprécie considérablement et je savais rester à ma place. Son statut de chercheur à l'INSERM a un peu réduit son influence mais il lui laissait une position de repli. Quelque part, j'avais précipité un certain délitement pour sauver l'essentiel. Je savais que si je n'avais pas prévu mon remplacement, cela aurait été bien pire. Quant aux recrutements, je n'avais pas pu obtenir le remplacement des postes perdus, alors qu'il restait des pans entiers de nos travaux à compléter. De fait, je m'étais toujours arrangé avec ce que j'avais, ou grâce aux collaborations que je tissais.

On a l'impression que vous avez des projets qui naissent, des perspectives qui s'ouvrent, puis cela s'arrête.

Mes collègues n'ont pas voulu être les porteurs du projet global. Ces excellents chercheurs ne se sentaient-ils pas assez polyvalents ? Prendre ma suite n'était pas évident parce que cela nécessitait une culture et une passion identiques. Chacun a son vécu qui le nourrit et le stimule à sa manière.

D'une façon générale, est-il difficile de vieillir dans une maison comme l'INRA, parce qu'il n'y a pas beaucoup de places disponibles ?

Ce n'était pas notre problème. À chacun ses ambitions. Tant que l'on n'est pas désabusé et que l'on aime son métier de chercheur, on peut toujours se passionner pour un sujet. Mais avoir une stratégie scientifique globale est difficile, surtout en s'adaptant aux découvertes imprévues. Prenez l'aspect antiviral ou l'aspect antiprolifératif de l'IFN γ ou encore l'aspect immunologique : ces trois aspects correspondent en fait à trois spécialités complètement différentes. J'ai pu les assumer grâce à mes formations et ma curiosité, et parce que je suis convaincu de l'importance de l'achèvement des projets. Je parviens à avoir de bonnes relations avec des personnes de fort caractère, pas toujours aisées à diriger. Mais j'essaie toujours d'entendre ce que l'on me dit. Je considère que ce n'est pas du temps perdu et ne cherche pas à imposer mon point de vue. En réalité, une bonne recherche reste très personnalisée. Quel que soit le sujet, on fait sa recherche avec ce que l'on est, avec tout son être. Je crois qu'il faut laisser chacun prendre son sujet à sa façon. Par exemple, l'un d'entre nous, particulièrement doué, se comportait parfois comme un ingénieur : il ne semblait pas passionné par les grands objectifs abstraits, mais sa rigueur méthodologique nous permettait d'avancer considérablement. Sa démarche prenait du temps ; ce qui n'est pas simple à gérer dans un projet collectif. C'était mon rôle de manager d'adapter ma tactique à ma stratégie. Tout ne peut se faire dans la précipitation mais il faut savoir aller vite pour compenser la lenteur ontogénique de la recherche.

Bien sûr, il y a une question de personnalité. Mais n'y a-t-il pas une volonté de la maison qui, par ses recrutements, par ses directives, joue un rôle majeur ?

Certainement. Quand je suis arrivé à l'INRA, Robert Denamur recrutait lui-même ses chercheurs. Il les recrutait évidemment à un certain niveau scientifique, sur la compétence, sur les motivations et sur la psychologie de la personne. Étant perspicace, il avait largement le temps de nous évaluer, d'autant que nous étions ACS, c'est-à-dire sous contrat ; nous ne passions le concours d'assistant de recherche qu'au bout d'un ou deux ans, et le directeur de labo était automatiquement du jury. On peut toujours se tromper mais il y a bon nombre de traits de caractère et de capacités que vous avez eu le temps d'apprécier, surtout sous l'état de tension auquel un jeune chercheur est sou-

mis. Il est confronté à de nouvelles techniques, à de nouvelles connaissances ; il lui faut apprendre à écrire en style scientifique. Il découvre les difficultés des publications, la bibliographie. Donc, autant de circonstances dans lesquelles on peut tester un jeune. Actuellement, la politique de recrutement de l'INRA par ses concours nous a fait perdre une grande partie des contrôles précédents. Cela augmente une certaine possibilité de sélection mais elle est beaucoup plus à l'aveugle. Je suis entré à l'INRA à une époque encore mandarinale : Robert Denamur était peu mandarin, Charles Thibault l'était un peu plus. À ma génération, nous sommes plutôt des années 68 : nombre de directeurs de labo se voulaient plus démocrates mais, après notre départ, le balancier a fait place à une gestion autoritaire. Il y a eu des décisions brutales que nous ne voulions pas prendre. En profondeur, nous n'étions pas convaincus par l'efficacité de l'autoritarisme. Dans certains labos, on transforme les chercheurs en super techniciens au service du chef, on sanctionne le récalcitrant en diminuant ses crédits ; dans d'autres, on assoit son autorité par la politique de l'oxymore, par des injonctions contradictoires, on fait changer les chercheurs de thème au bout de cinq ans alors qu'ils commencent juste à le maîtriser ; on utilise un vocabulaire technocratique incompréhensible aux non initiés qui signifie précisément l'inverse de ce que l'on écrit ; on intime des objectifs inaccessibles ; on impose des délais irréalistes ; on isole certains agents... Ces méthodes étaient inconcevables autrefois. Il fallait que les services marchent et que l'on fasse de la bonne recherche mais pas la course à la publication, on voulait que les chercheurs soient libres et épanouis pour permettre la véritable création. Tous les directeurs étaient bien d'accord, mandarins ou pas. L'ancienne thèse permettait de creuser son sillon et d'aller loin. "On laissait le temps au temps". Actuellement il faut aller toujours plus vite, les thèses d'université reflètent beaucoup plus le laboratoire que la personnalité du candidat. Les publications ne sont souvent pas lues mais seulement appréciées par la cote des revues. Il y a de graves excès où l'une des principales activités du chercheur est de trouver des fonds. On arrive même à nommer directeur de labo des chercheurs immatures. Dans un contexte politique de pénurie, la volonté de la direction joue un rôle prégnant. On risque d'enfermer les chercheurs dans des projets trop balisés, laissant peu de place à l'imprévu, alors que c'est parfois le meilleur de la recherche. Nous étions bien incapables de prévoir, plusieurs années avant, ce que nous allions découvrir !

Charles Thibault parlait de Michel Courot qui avait été obligé tardivement d'opérer une reconversion dont l'opportunité n'était pas évidente. Il mettait en cause ces méthodes très autoritaires.

C'est la différence de culture que nous avons constatée entre les directions de la physiologie à Tours et à Jouy. Michel Courot a été chef de département adjoint, et quelques années avant sa retraite, il dut complètement changer de thématique ; ce que je n'ai pas vraiment compris. En 1985, Robert Ortavant me demandait pourquoi je poursuivais à la fois des recherches sur l'hormone lactogène placentaire et

la trophoblastine, alors que ma stratégie semblait si évidente : le premier sujet me permettait de publier régulièrement tandis que le second était encore risqué et les résultats fort longs à obtenir. Philippe Durand puis Philippe Chemineau, sous un abord amical et sympathique, avaient eux aussi une certaine autorité. Dans leur fonction de chef de département, je crois que c'est inévitable. C'est difficile d'arbitrer. Une direction de département est compliquée, des intérêts contradictoires sont en jeu. On est parfois juge et partie. Ils ont également été sévères dans leur propre station. À Jouy aussi, il y a eu des directions autoritaires. En fait, cela dépend essentiellement de la personnalité des individus. Il y a des directeurs de conviction et des personnes qui doutent, hésitant à prendre une décision qui se révélerait regrettable.

Vous avez été longtemps au conseil scientifique du département, dites-nous ce que vous pensez de ce genre d'instances ? Nées après 68, elles paraissent pouvoir apporter plus de démocratie à la science et faire participer davantage tous les échelons de la hiérarchie. Ne sont-elles pas devenues de simples instances d'enregistrement ?

Théoriquement, c'est un grand progrès d'installer des structures où tous les services sont représentés. Le conseil scientifique de département nous faisait bénéficier de sources précieuses d'information et de rencontres régulières avec des collègues INRA venant de toute la France. La fonction de chef de département attire certains types de tempérament alors que d'autres n'y tiennent pas. Cela fait une sélection de forts caractères, à la fois combatifs et consensuels. Un conseil de département rassemble les directeurs de laboratoire qui sont aussi de fortes personnalités. Un tel conseil n'est pas facile à gérer, comme tous les conseils de station ou de laboratoire. Je n'aurais pas voulu devenir chef de département. La facilité est de bloquer la démocratie. Toute une série de méthodes sont utilisées par certains : ordre du jour chargé, absence de vraie discussion, réactions d'autorité, compare extérieur utilisé comme "tueur". Je me souviens de l'un d'eux déclarant : *On m'a demandé de poser les questions difficiles ou embêtantes. Alors je fonce !* J'ai vu l'un d'eux "massacrer" des chercheurs avec une violence incroyable. Il exécuta une fois quelqu'un dont il ne connaissait pas les travaux. J'ai vivement réagi... et l'on est passé au point suivant de l'ordre du jour. J'ai parfois pu constater que des commissions d'évaluation devenaient de véritables comités d'exécution. Heureusement, ce n'était pas la règle. Les meilleures commissions d'évaluation que j'ai connues avaient un scientifique étranger comme invité ou un Sage comme président, ce qui évitait les dérives.

Les crédits, les postes, les avancements, les rallonges financières, la composition des commissions d'évaluation... sont arbitrés par le chef de département. Il vous aide... ou non. Selon les chefs de départements, certains ont favorisé la recherche appliquée à finalité agronomique, d'autres ont encouragé la recherche plus fondamentale. La direction de Robert Ortavant favorisait la première, celle de Philippe Durand plutôt la seconde. Michel Courot et René Ozon

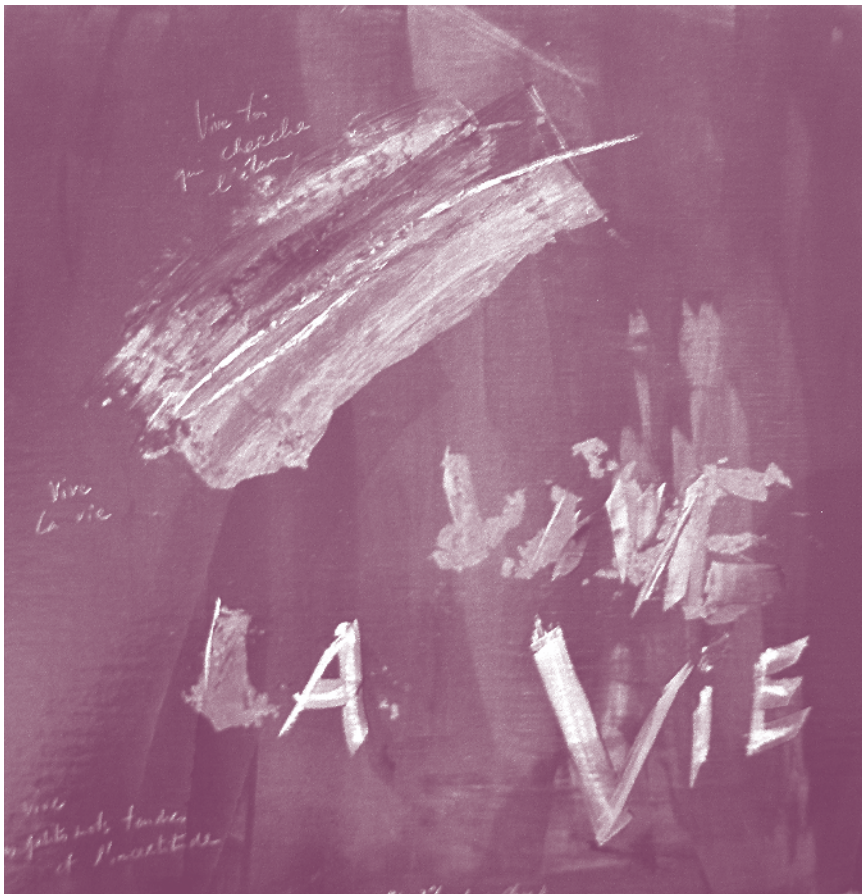
étaient complémentaires : le premier était sensible aux applications agronomiques et connaissait bien l'INRA, le second avait un point de vue universitaire et académique. Pour ma part, j'étais assez à l'aise car mes travaux présentaient les deux volets. Il est vrai que d'autres ont davantage souffert. René Ozon et Pierre Mauléon ont nettement favorisé la recherche fondamentale qu'ils jugeaient insuffisante. Nous devons naviguer entre ces tendances. En conseil scientifique du département ou dans tout autre instance, il fallait se battre pour les postes, les crédits, les contrats... De la diplomatie était nécessaire pour défendre les personnes et les moyens des laboratoires. Je ne faisais jamais de provocation mais je m'exprimais.

Y a-t-il eu des moments où vous avez eu envie de démissionner ou de dire que vous en aviez assez ?

Il y a toujours des moments de découragement ou de colère contre quelque chose ou quelqu'un. C'est normal. Il faut toujours garder son sang-froid. Je pouvais parler facilement avec mon épouse et elle avait le mot pour m'apaiser. Mais c'était exceptionnel : je ne voulais surtout pas importer à la maison les soucis du labo. J'ai compris très vite qu'être directeur de labo était une fonction qu'il fallait savoir maintenir dans la durée. D'ailleurs, c'est toujours le conseil que j'ai donné à mes amis qui devenaient chef de service ou directeur de grand labo : *Il faut que tu dures, sinon tes efforts ne serviront à rien*. Les directeurs de station, de labo ou d'équipe réagissent très différemment selon leur personnalité. Pour moi, je ne peux pas diriger sans beaucoup de consensus. Il y en a d'autres qui s'en fichent totalement. Ils veulent surtout imposer leur point de vue personnel et aiment le pouvoir. C'est une force de ne pas avoir d'états d'âme, contre vents et marées. À mon époque, il ne fallait pas trop heurter ses collègues sinon on était vite remplacé. Ce n'était pas le pouvoir qui m'intéressait mais assurer nos moyens. On construit lentement avec pugnacité mais on sait combien détruire est facile.

Notre président a présenté les objectifs de l'INRA à l'horizon 2020, qu'en pensez-vous ?

Je connais un peu Bertrand Hervieu, c'est un homme cultivé, agréable, et il possède l'adresse politique d'éviter d'affronter les problèmes difficiles. J'ai eu l'occasion de discuter avec lui lors d'un apéritif d'honneur à l'occasion de la réédition du traité de Charles Thibault. Les auteurs des différents chapitres étaient là. Je l'avais rencontré pour la première fois dans un séminaire de prospective, organisé à l'INRA par Michel Sébillote. Il connaissait parfaitement les problèmes de l'INRA mais il m'a donné le sentiment qu'il y avait des jeux d'influence à la direction dans lesquels il ne voulait pas entrer. Il préférait s'occuper de perspectives plus vastes comme le "développement durable". Nombre d'entre nous tirent la sonnette d'alarme depuis des années. Nous en discussions avec Charles Thibault, Alain Rérat, Pierre Mauléon, Jean-Jacques Colleau... ils étaient affligés de constater les dérives. Provenant du sérail de la sociologie, Bertrand Hervieu savait parler de la recherche avec beau-



coup de générosité, de compétence et d'intelligence. Mais, concrètement, il paraissait paralysé. Quand Jacques Poly était PDG, il téléphonait et la plupart des problèmes étaient vite réglés, les administratifs obtempéraient, ils étaient au "service de la Science".

Mais Poly avait-il le même statut ?

Le président actuel n'a-t-il pas un pouvoir limité par rapport à celui du directeur général ?

Que le président et le DG se répartissent les tâches, c'est normal. Je voulais dire que l'on observe une certaine impuissance à régler des problèmes majeurs. Tout le monde les connaît et ils ne font que s'amplifier. L'Institut lui-même est menacé. Est-ce le signe d'une gestion efficace et d'un management qui sait voir à long terme ? Nous manquons de moyens et nous les prenons en cassant ce qui a été construit si difficilement avec tant d'efforts, d'intelligence, d'argent et de temps. Ces gâchis sont-ils indispensables ? Servent-ils le pays ? Pourquoi nos dirigeants sont-ils aussi désarmés ? On ne peut pas tout reporter sur le politique quoique certains aspects en relèvent. Changer, s'adapter, rénover, c'est normal, gaspiller les savoirs et détruire les moyens, c'est discutable. Par exemple, René L'Haridon possède des trésors de lignées cellulaires, d'anticorps monoclonaux, des molécules uniques... Il va partir à la retraite sans relâche ; personne pour gérer ce précieux matériel et conserver son savoir-faire acquis en 40 ans d'expérience ! Une jeune scientifique n'a pu être recrutée alors qu'elle était Bac+10, Agro, DEA en reproduction, pastorienne, doctorante en immuno-endocrinologie de la reproduction, brillante, motivée, excellente en anglais. Avec elle, nous avons formé une personne de haut

niveau, polyvalente, capable de prendre en charge nos différents projets. Elle se retrouve technico-commerciale pour une société qui lui fait vendre des kits de labo... Certes, la gabegie des jeunes et la fuite des cerveaux n'est pas spécifique à l'INRA. On peut craindre qu'un nombre de chercheurs confirmés ne veuillent plus diriger de nouvelles thèses par peur que les jeunes doctorants augmentent le nombre de chômeurs hyperdiplômés ou de travailleurs surqualifiés. Je viens d'apprendre que l'administration refuse de valider pour sa retraite les trois années de bourse de thèse d'une chercheuse, payées par le ministère de l'Éducation nationale et de la Recherche, avant son recrutement à l'INRA. Autres exemples : l'intérêt biomédical transdisciplinaire de la plateforme du CR2i, unique en Europe, dont l'AP-HP, l'INSERM et l'INRA sont partenaires, n'est pas réellement comprise et reconnue en interne et la relève de l'un des piliers n'est pas assurée ; le seul domaine expérimental animal, utilisable par les scientifiques de la région parisienne, appartenant à l'INRA est en vente... Des disciplines entières s'éteignent parce que le dernier représentant va partir. Il y a le feu et l'on s'occupe d'autre chose ! En physiologie à Jouy, il n'y a pratiquement plus personne capable de faire de la chirurgie excepté Kais Al Gubory, Guy Germain, Michel Bonneau qui approchent tous la soixantaine. Lors des concours, combien d'agents exceptionnels méritant un avancement peut-on satisfaire ? Les jeunes chercheurs sont embauchés de plus en plus tard, à plus de 35 ans, après avoir galéré des années dans des conditions de précarité indignes ; d'autres émigrent aux USA après une formation de 10 ans et plus, payée par la France. Aujourd'hui, on demande toujours davantage aux chercheurs, tout en leur assurant moins de perspectives de carrière et de retraite. Comment éviter la désaffectation des meilleurs pour les métiers de la recherche, si l'on respecte si peu les jeunes ? Comment revenir à des méthodes plus humaines de management, et limiter le stress et le découragement des agents à tous les niveaux ? C'est bien beau de faire rêver à l'"Ile de la Science du plateau de Saclay". Notre responsabilité collective restera engagée tant que des verrous technocratiques empêcheront des solutions légitimes. On assiste à une perte colossale de savoirs. C'est dramatique pour l'INRA. Cette impuissance institutionnelle est déjà ancienne car je me souviens que René Ozon était outré, quand il était directeur scientifique, en constatant l'hémorragie de postes vers l'administration. Lorsque Bernard Chevassus-au-Louis était directeur général vers 1990, il se souciait déjà de la pyramide des âges à l'INRA et des pertes de compétences dues aux futurs retraités non remplacés. Il se heurtait en vain à la réduction aveugle des effectifs de la Fonction publique, appliquée par le ministère des Finances. La mémoire de l'INRA n'est pas là pour gêner les opérationnels, elle rappelle le passé pour mieux gérer le présent et préparer l'avenir. N'est-ce pas cela le développement durable ? Charles Thibault affirmait encore quelques mois avant son décès : *La Recherche est le plus beau métier à condition de pouvoir l'exercer en toute liberté*. Terminons avec cette belle réflexion d'Albert Einstein : *Le temps n'est pas ce qu'il semble être. Il ne s'écoule pas simplement dans une seule direction et le futur existe simultanément avec le passé*.

ITEMS

Jouy-en-Josas • domaine de Brouëssy
 • domaine de Bressonvilliers • AP-HP
 • Institut Pasteur • École vétérinaire
 • Robert Denamur • Pierre Gaye
 • Hubert Clauser • Charles Thibault
 • Pierre Mauléon • Jacques Poly
 • Bernard Chevassus-au-Louis
 • vétérinaire • endocrinologie
 de l'embryon • physiologie de la
 lactation/de la gestation • biologie
 de la reproduction • hormone de
 croissance/lactogène • ruminants
 • vache • gestation • lactation
 • chèvre • brebis • trophoblastine
 • prolactine • interféron • protéine B
 • biochimie • zootechnie • industries
 pharmaceutiques • corps jaune
 • imagerie médicale • imagerie
 interventionnelle/CR2i • radiologie
 • brevet