



n°
20



ARCHORALES / BIOLOGISTES DU VÉGÉTAL ET BIOTECHNOLOGIES



INRA
SCIENCE & IMPACT

POUR UNE HISTOIRE COLLABORATIVE ET PROSPECTIVE

Le comité d'Histoire de la recherche agronomique, créé en 2005 dans le cadre de la préparation du 60^e anniversaire de l'Inra, réunit des personnels en activité et en retraite des organismes de recherche et des chercheurs en histoire et en sciences sociales. Son objectif est d'éclairer la dynamique des savoirs, les débats et controverses sur les orientations et sur les finalités de la recherche, les vicissitudes, les contingences, mais aussi les aventures intellectuelles et humaines qui traversent l'histoire des sciences dans leurs relations à l'agriculture, à l'alimentation et à l'environnement.

Les travaux du comité d'Histoire reposent sur la conviction que si l'histoire questionne le passé, elle ne doit être ni une connaissance enfermée sur les institutions ou sur les disciplines scientifiques, ni une pratique extérieure aux enjeux du présent. Bien au contraire, l'ambition du comité est d'accompagner les acteurs contemporains dans leur réflexion sur le rôle et la place des sciences agronomiques dans le monde actuel, non en portant des jugements, mais en ouvrant la connaissance de ce qui fut pour enrichir la compréhension du champ des possibles. Ainsi la conception de l'histoire qui anime les membres du comité n'est-elle ni institutionnelle ni mémorielle, mais bien prospective.

En créant la « mission Archorales » en 1995, Denis Poupardin entendait non seulement conserver un patrimoine mémoriel, mais aussi constituer un capital historiographique. C'est en fidélité à ce legs que le comité d'Histoire travaille aujourd'hui encore. Le recueil et la publication de témoignages, leur accompagnement par la photographie ou la publication d'archives, tout comme la rédaction d'articles de synthèse ou de réflexion, s'inscrivent ainsi dans le projet de faire vivre une réflexion pluridisciplinaire dans laquelle ceux qui ont vécu l'histoire de la recherche agronomique et ont contribué à « la faire », échangent leurs expériences et leurs points de vue, à la fois entre eux et avec des historiens de métier, dans le respect de la déontologie de la recherche historique, de la liberté de parole des témoins, et du devoir d'éclairer les organismes de recherche publique sur les grands enjeux auxquels ils font face.

Pour déployer cette approche collaborative impliquant les acteurs et leurs mémoires, les institutions et leurs archives, les historiens et leurs méthodes, Archorales constitue une ressource précieuse. Les témoignages des acteurs, parties prenantes de cette histoire, donnent de la « chair » au récit historique et permettent de déceler des aspects de la vie scientifique que les documents institutionnels laissent dans l'ombre. Dans l'idée de produire, pièce par pièce, une enquête de fond sur la genèse, les évolutions et les formes d'expression de l'agir scientifique dans le champ des agrobiosciences, l'archive orale complète et enrichit les archives classiques en donnant une image à la fois plus complexe et plus humaine des organisations, des pratiques et des réalisations de la recherche publique.

Depuis 2015, le comité d'Histoire, désireux de mieux mettre en valeur les témoignages et de les articuler plus directement à une réflexion historique, a opté pour la réalisation de volumes thématiques. Les témoignages individuels se trouvent ainsi resitués dans une perspective collective, - scientifique, institutionnelle et politique -, grâce à une analyse historique qui aide à dégager les traits communs de la thématique considérée. De manière complémentaire, un important travail de collecte et d'édition de sources iconographiques permet de mieux mettre en perspective et d'enrichir la compréhension des trajectoires individuelles et collectives de la recherche agronomique. Le comité d'Histoire considère qu'il est de sa mission de mettre ces nourritures intellectuelles, dans leur richesse et leur diversité, à la disposition de tous.

À ce jour, le fonds Archorales comprend quelque 405 témoignages recueillis et déposés aux Archives nationales. Avec le présent numéro, 160 de ces témoignages sont été publiés dans 20 volumes, librement consultables sur le site web d'Archorales.

Egizio Valceschini
Président du comité d'Histoire

Ce volume est une œuvre collective. Que tous ceux qui y ont participé ou l'ont rendue possible en soient remerciés, tout particulièrement Pascale Inzerillo dont la contribution à la conception de la maquette actuelle a été majeure.

PRÉFACE

PHILIPPE MAUGUIN 2

LES BIOTECHNOLOGIES VÉGÉTALES À L'INRA
LE TÉMOIN, L'ARCHIVE ET L'HISTORIEN

PIERRE CORNU 4

TÉMOIGNAGES

YVES CHUPEAU 30

ALAIN DESHAYES 70

GEORGES PELLETIER 98

REPÈRES

PASCALE MOLLIER 118

ÉCRITS 127

MICHEL CABOCHE 128

JEAN-PIERRE BOURGIN 172

PRÉFACE

PHILIPPE MAUGUIN

PDG DE L'INRA

Ce nouveau volume thématique de la série *Archorales* est consacré à des témoignages d'acteurs de premier plan de la recherche en biologie cellulaire et moléculaire végétale entre la fin des années 1970 et le début des années 2000. Animés par leur conviction profonde que l'Inra devait s'approprier ces concepts et outils scientifiques novateurs et même révolutionnaires, les hommes qui témoignent ici de leur engagement au long cours au service de la recherche publique se sont retrouvés au sein du Laboratoire de biologie cellulaire de Versailles. Lieu emblématique de la recherche en biologie végétale, Versailles avait en effet hébergé les travaux pionniers de Georges Morel prolongés par ceux de Jean-Pierre Bourgin, trop tôt disparu. Les témoignages offerts ici ne résument évidemment pas à eux seuls l'histoire de la révolution biotechnologique, ils sont toutefois centraux pour comprendre ce qu'elle a représenté comme défi scientifique pour le secteur des productions végétales de l'Inra.

Il faut donc se réjouir de ce que des acteurs aussi importants que Michel Caboche, Yves Chupeau, Alain Deshayes et Georges Pelletier se soient prêtés au jeu de la remémoration de ces années marquées par l'essor de la biologie cellulaire et moléculaire à l'Inra. Leurs témoignages éclairent l'histoire de la révolution biotechnologique avec rigueur et précision, mais aussi avec engagement. Quand bien même ils ont pu vivre leur histoire comme une aventure singulière sur un front de science radicalement nouveau, dont la contribution de Pascale Mollier donne quelques jalons importants, ces chercheurs savaient dès les années 1970 qu'ils pensaient, travaillaient, produisaient des connaissances dans un environnement scientifique, social, économique, politique et même culturel particulièrement dense, complexe et changeant. Leurs propos contribuent aussi à restituer cet environnement dans ses tensions et ses contradictions.

À lire ces témoignages, on ne peut qu'être frappé à la fois de la proximité des enjeux de cette époque et de la nôtre, et de la profondeur des changements survenus depuis l'émergence de la biologie moléculaire. Il y a un demi-siècle, alors que celle-ci commençait tout juste à penser à haute voix les applications possibles de ses premières découvertes, une nouvelle ère s'ouvrait pour la recherche. À l'Inra, l'essor de la biologie moléculaire et ses applications potentielles fut vécu par ceux qui en incarnaient l'élan comme une percée sans équivalent dans l'histoire des sciences agronomiques. L'heure était donc à l'aventure, à l'émulation, à la bataille parfois pour obtenir des pouvoirs publics et des institutions scientifiques des moyens, des locaux, des recrutements.

De la biologie cellulaire et moléculaire ont émergé les biotechnologies végétales. Ses pionniers, et notamment ceux qui témoignent ici, ont connu bien des épreuves depuis le temps des utopies de leur jeunesse, mais ils n'en ont pas oublié la griserie et ne renient en rien leurs choix individuels et collectifs. Cette mémoire vive, au même titre que les récits porteurs d'autres expériences et d'autres visions de la recherche agronomique publique, doit être écoutée et préservée avec la plus grande considération. Parce qu'elle est



Philippe Mauguin lors d'une visite au centre de Versailles en février 2017. © Inra / Jean Weber.

portée par l'institution Inra, la restitution de témoignages collectés par la mission Archorales prend le sens d'une reconnaissance du travail réalisé en son sein.

Cinquante ans après ses premières expressions à l'Institut, les espoirs liés aux biotechnologies végétales se sont en grande partie réalisés, même si ce fut d'une manière différente de ce qui avait été imaginé. Malgré les difficultés, les contestations et les fractures internes au monde scientifique lui-même, les approches moléculaires se sont imposées dans le monde entier, en l'espace d'une génération de chercheurs. Par les témoignages restitués ici et par l'analyse globale proposée par l'historien Pierre Cornu, Archorales contribue à la réflexivité de l'institut sur lui-même et sur ses interactions avec la société dans ses diverses composantes, en une exigence de lucidité qui concerne chacun des membres de notre communauté.

Le « moment biotechnologique » constitue un fait historique de première ampleur, suffisamment mûr pour être saisi dans toutes ses implications et pour être soumis à une analyse qui rende compte des conditions de son inscription dans le devenir de nos sociétés. Les témoins et les observateurs de cette révolution l'ont bien compris, après le temps des promesses, celui des réalisations et celui des controverses, est venu celui de l'analyse rétrospective, et sinon du bilan, du moins de l'état des lieux.

L'Inra a soutenu avec ardeur et avec le souci de ses responsabilités les progrès de la science, en considérant leurs conséquences socioéconomiques et leurs dimensions éthiques et philosophiques. Aujourd'hui, face aux enjeux de la transition agro-écologique et de la résilience des systèmes alimentaires confrontés aux changements globaux, l'Inra produit des connaissances et met en œuvre ses compétences et son savoir-faire pour proposer des solutions innovantes dans le domaine des productions végétales. Compte tenu de la complexité des défis à relever, l'institut mobilise aujourd'hui ses équipes de recherche dans les domaines de l'agronomie, de la génétique, des biotechnologies, de la protection des plantes, de l'écologie, des sciences numériques et des sciences sociales et économiques, dans une vision résolument systémique.

Grâce aux recherches menées à Versailles notamment, l'Inra possède une expertise internationalement reconnue en biologie cellulaire et moléculaire et en biotechnologie végétale. L'émergence de nouvelles technologies comme l'édition des génomes ouvre aujourd'hui de nouvelles perspectives, tant pour explorer la variabilité génétique et étudier la fonction, la régulation et l'évolution des gènes que pour proposer de nouvelles stratégies d'amélioration des plantes. L'Inra considère qu'il relève de ses missions de recherche publique et de sa responsabilité sociale d'explorer les bénéfices potentiels des technologies d'édition des génomes en amélioration des plantes, tout en analysant leurs limites et en caractérisant les risques éventuels sanitaires, environnementaux ou socio-économiques des produits dérivés et des modes d'utilisation de ces produits.

À cet égard, la connaissance de sa propre histoire, dans toute sa complexité, sa richesse mais aussi ses tensions et ses contradictions, constitue un élément primordial pour la définition d'une action ambitieuse, lucide et responsable.

PIERRE CORNU

LES BIOTECHNOLOGIES VÉGÉTALES À L'INRA LE TÉMOIN, L'ARCHIVE ET L'HISTORIEN

4

P our l'historien tard venu dans l'espace des controverses sur les biotechnologies, la quête de la mémoire des acteurs et des parties prenantes du débat est un exercice particulièrement délicat. D'où l'importance de la mission Archorales et de sa patiente entreprise d'approche des mémoires de la recherche agronomique pour encourager une parole sinon neutre, du moins transparente dans ses conditions de production. Parce qu'elle est portée par l'institution Inra, la collecte prend en effet le sens d'une reconnaissance du travail effectué dans une carrière réalisée en son sein. Les priorités scientifiques ont pu changer, les jugements sur telle ou telle manière de produire du savoir ou des innovations agronomiques se modifier substantiellement, l'institution a un devoir de considération envers ceux qui ont travaillé pour elle, elle a même une obligation morale de les aider à donner un sens à leur action par-delà les vicissitudes du temps. Cela constitue bien entendu un biais méthodologique, mais un biais objectivable.

Quelle que soit l'opinion que l'on ait de la contribution de la biologie moléculaire à la fabrique de notre monde globalisé et au stress systémique auquel il est soumis, la révolution biotechnologique constitue bien un fait historique de première ampleur, suffisamment mûr après un demi-siècle de développement pour être saisi



Pierre Cornu, Professeur d'histoire contemporaine à l'Université de Lyon 2, en décembre 2015 au séminaire « Archorales : 20 ans et après ? ».

dans toutes ses implications et pour être soumis à une analyse diachronique susceptible de rendre compte des conditions de son inscription dans le devenir des sociétés postindustrielles. Et de fait, les témoins et les observateurs de cette révolution l'ont bien compris : après le temps des promesses, celui des réalisations et celui des controverses, est venu celui de l'analyse rétrospective et, sinon du bilan, du moins d'un état des lieux solidement documenté, nécessaire à l'ouverture d'une réflexion prospective informée. De fait, le monde dans lequel se pose aujourd'hui la question de l'utilisation du génie génétique est très différent de celui dans lequel ses fondements scientifiques ont été posés. Mais c'est cette justement cette histoire, entamée dans la crise de l'agir mécaniste et industrialiste du dernier tiers du XX^e siècle, qui a redistribué les cartes de la géo-économie de l'innovation et produit des effets inattendus sur les relations entre sciences, techniques et sociétés. Il importe donc que l'historien assume ses propres responsabilités et, en dialogue avec les témoins de tous horizons et dans un partage fructueux des archives, initie le long travail de la mise en récit cohérent de la profusion de mots, d'images et d'objets animés et inanimés qui, des premiers balbutiements de la mutagenèse jusqu'aux dernières conquêtes de la génomique, jalonnent le demi-siècle tumultueux de la « révolution biotechnologique ».

SUR LA « RÉVOLUTION BIOTECHNOLOGIQUE » À L'INRA : QUESTIONS DE MÉTHODE ET ENJEUX HISTORIOGRAPHIQUES

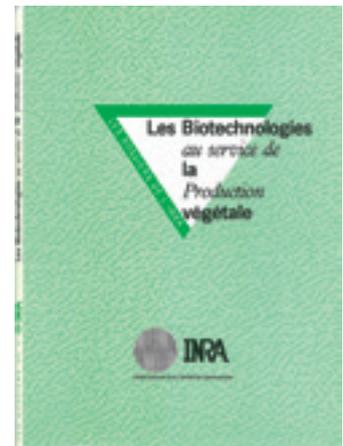
Si l'histoire est la science des temps révolus, elle est aussi celle dont l'empire ne cesse de s'accroître du simple fait de la marche du temps. Pourtant, il ne suffit pas de constater qu'un fait appartient au passé pour se rendre capable d'en dire l'histoire, notamment lorsque ce fait ne se laisse ni circonscrire ni identifier aisément, comme dans le champ de l'histoire des sciences contemporaines où les archives et même les témoins parlent une langue qui ne cesse de creuser son propre ésothérisme à mesure que ses objets s'éloignent du domaine de l'intuition immédiate, alors même que leur effet retour sur le réel - l'environnement, la consommation, la santé -, ne cesse d'augmenter. À chaque nouvel ajout au temps historique, se posent ainsi de nouvelles questions de méthode et de nouveaux enjeux d'écriture de l'histoire des sciences, et même des techniques, ces dernières se révélant de moins en moins discernables des premières. Le néologisme « technoscience », apparu sur le mode de la controverse dans les années 1970, dit bien l'émergence de ce nouvel ordre de réalité, cognitif et matériel à la fois, dont les implications éthiques et politiques ne cessent de s'étendre.

De ce point de vue, la « révolution biotechnologique » fait figure de cas paroxystique : complexe, controversée et byzantine pour le profane, mêlant de manière inédite science fondamentale, instrumentation scientifique, domaines d'application et enjeux éthiques, sociétaux et politiques, elle interdit toute évaluation distincte de ses protocoles et de ses impacts, générant la paralysie des instances traditionnelles de médiation et de fabrication de l'intérêt public. De manière plus problématique encore pour l'historien, cette révolution offre autant d'éléments pour la thèse de la continuité de l'histoire de la rationalisation des ressources végétales que pour celle de la discontinuité dans les pratiques scientifiques et plus encore dans leurs finalités. Les témoignages dont nous disposons, aussi bien positifs que négatifs sur la portée de la révolution biotechnologique, vont pour la plupart dans le sens de la rupture pour ce qui est des outils matériels et cognitifs : les instruments, les échelles d'analyse, les voies d'exploration, les individus eux-mêmes seraient différents. Pourtant, une analyse en termes de continuité ne manque pas d'arguments non plus, notamment si on pense les technosciences appliquées aux enjeux agronomiques en termes de bio-ingénierie, c'est-à-dire d'application au matériau biologique d'une intelligence de type ingénierial, en cohérence parfaite avec la culture de l'action de l'Inra depuis sa fondation dans l'après-guerre. En effet, la caractéristique majeure de l'époque qui s'ouvre en histoire des sciences dans la seconde moitié du XX^e siècle, avant même que la biologie moléculaire ne s'y développe, est sans doute l'importance inédite que prennent les sciences du vivant dans leur ensemble, et plus particulièrement leurs formes « finalisées », qu'elles s'appliquent aux hommes, aux animaux ou aux plantes. Le « progrès scientifique » dans cette période est très largement matérialisé par une montée en puissance des outils de maîtrise des phénomènes biologiques pour la production de « biens » inscrits depuis longtemps dans l'imaginaire des sociétés humaines : la santé et l'abondance. Et si l'on considère les biotechnologies comme ensemble de réalisations de ce mouvement global, elles apparaissent largement comme un parachèvement de la science classique, la biologie constituant la dernière venue dans la famille des sciences de la nature parvenues au stade de la maturité opérationnelle.

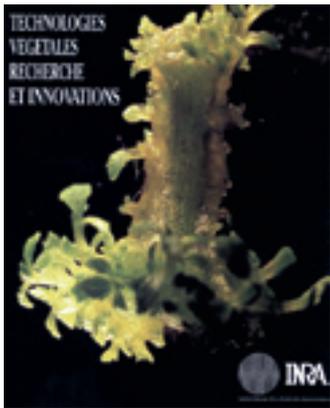
De fait, si l'époque qui s'est ouverte après la Seconde Guerre mondiale a été très pertinemment définie par l'analyse historique comme celle de l'interconnexion des différentes aires régionales du monde par l'intensification des flux de personnes, de biens, de capitaux et d'informations, il est tout aussi important de souligner



Biotechnologies et production agricole. Un aperçu des grandes tendances dans le monde. Dossier pour le conseil scientifique de l'Inra, juin 1988, 18 p.



Les dossiers de l'Inra. Les biotechnologies au service de la production végétale, 1991.



Couverture du diaporama « BioTechnologies végétales. Recherche et innovations », présenté aux deuxièmes Entretiens de La Villette en avril 1991. Inra/Direction Information et Communication - Martine Georget, Hélène Marquie, Jacqueline Niore, Raditja Ilami, 1990.

Néoformation de bourgeons sur tige de *weigela* (arbuste ornemental). Un fragment de tige a été sectionné et mis en culture in vitro. Après 30 jours de culture, des bourgeons néoformés commencent à se développer en tiges feuillées.

que ce fut également une période d'intensification inouïe des activités cognitives, sous la forme d'un essor généralisé des activités de recherche et de développement, débouchant sur la production à un rythme sans cesse croissant d'innovations de tous ordres, notamment biomédicales, agronomiques et alimentaires. Pour produire un récit fidèle de la dynamique du monde contemporain, il est donc nécessaire de penser l'affirmation historique de l'économie de la globalisation également comme celle de l'émergence d'une véritable bio-économie de la connaissance, non par accident ou par surcroît, mais par construction. Avec toutefois un facteur-clé de mise en tension de cette histoire : la divergence radicale de réception des innovations bioscientifiques selon que ces dernières s'adressent à l'imaginaire de la santé d'une part, et à celui de l'abondance d'autre part. Le fait est connu, et a été largement commenté, sauf peut-être sur un aspect qui paraît remarquable à l'historien : le lien de plus en plus étroit des enjeux biomédicaux, alimentaires et environnementaux, qui font contraste avec la réception compartimentée des innovations bioscientifiques par les sociétés contemporaines. Ainsi, le dernier demi-siècle écoulé dans l'histoire des biosciences, des biotechnologies et des innovations touchant aux bioressources se révèle-t-il particulièrement difficile à saisir dans sa dimension systémique, mais passionnant du fait même de cette articulation générale des enjeux matériels et immatériels, techniques, environnementaux et géopolitiques, constituant un front pionnier de première importance pour la discipline historique.

Pour autant, la « révolution biotechnologique » est-elle prête à entrer en histoire ; ou, pour être plus concret, l'historien d'aujourd'hui peut-il espérer en concevoir une idée un tant soit peu précise et cohérente en l'état de sa documentation et des outils méthodologiques à sa disposition ? La réponse à cette question ne peut qu'être prudente. Une première difficulté vient de ce que la révolution biotechnologique est loin d'avoir épuisé son potentiel, et doit être comptée comme une force pleinement agissante de notre temps présent, appelée à jouer un rôle important pendant plusieurs décennies encore sans doute, y compris dans les pays qui ont décidé d'interdire la mise en cultures de plantes génétiquement modifiées, mais qui ne sont pas pour autant sortis de la circulation bioéconomique générale. De ce point de vue, le regard européen est trompeur, laissant croire à une mise sous surveillance et en demi-sommeil contraint de cette révolution, quand elle continue de se déployer sur le vieux continent lui-même, mais dans d'autres cadres et parfois sur d'autres objets que ceux parvenus à la notoriété publique lors de la crise des OGM des années 1990, et bien entendu de manière beaucoup plus vigoureuse en Amérique du Nord et dans les pays émergents. Il faut donc se montrer précautionneux dans l'analyse de la portée de cette révolution, encore largement en devenir, aussi bien sur un plan cognitif que sur un plan industriel.

Une seconde difficulté, et non des moindres, vient du contraste très fort de l'appréciation de la nature de cette révolution biotechnologique, de ses logiques profondes et de ses implications épistémologiques, sociétales, politiques, économiques, sanitaires et environnementales. Y compris au sein du monde scientifique, et donc des témoins directs pour l'historien, les positions divergent de manière très forte, tout en s'inscrivant dans une dynamique de controverse qui se développe de manière particulièrement dense depuis plus d'un quart de siècle maintenant. Et si la « mise en politique » de la génomique est peu ou prou stabilisée en Europe depuis le tournant du millénaire, cela ne signifie nullement qu'aucune tentative ne serait faite pour remettre en cause ce *statu quo*, dans un sens ou dans l'autre. Ainsi la mémoire de la révolution biotechnologique elle-même est tout sauf apaisée, et l'historien qui se penche sur la question est-il assuré de trouver plus de braises que de cendres froides.



Plants de tabac sur le stand Inra aux 2^{èmes} Entretiens de la Villette à la Cité des sciences et de l'industrie en avril 1991 sur le thème « Les biotechnologies, de la recherche à la production industrielle ».

Si toutefois les difficultés déontologiques et pratiques d'une mise en histoire de cette révolution sont bien réelles, attendre n'est pas une option défendable. Le « moment biotechnologique », en tant que fait émergent constitué à la fois de questions de recherches, de trajectoires d'hommes et de femmes, du développement d'institutions et de politiques publiques, de publications, de mises en débat, d'impacts et de rétroactions, constitue d'ores et déjà un objet d'intérêt majeur, qui d'ailleurs dépasse de très loin la capacité de synthèse d'un seul historien, exigeant un travail collectif d'inventaire et une planification méthodique du chantier historiographique à entreprendre.

UNE HISTORIOGRAPHIE ENCORE EMBRYONNAIRE

En France, ce n'est pas tant dans le champ de l'histoire que dans celui des *Science and Technology Studies* que les premiers travaux se sont développés, dans le contexte des controverses montantes sur les usages de la génomique à partir de la fin des années 1980. Au sein de l'Inra, avec les premiers jalons d'une réflexion critique posés par le *Courrier de l'environnement de l'Inra*, mais également avec les travaux du groupe « Sciences en questions », des témoignages, des analyses, des propositions théoriques ont commencé à émerger. Le volontarisme de la direction générale de l'institut dans l'organisation de la mise en débat public de la controverse sur les OGM dans les années 1990 a également développé tout un domaine de recherche du côté des sciences sociales, à la fois à l'intérieur et à l'extérieur de la recherche agronomique publique¹. Du côté des praticiens des biotechnologies, on n'est pas resté inerte non plus, notamment au sein des instances créées pour penser les impacts de la mise en culture des organismes génétiquement modifiés, notamment le haut conseil des biotechnologies, lieu de débats riches et nourris d'études approfondies aussi bien sur les aspects fondamentaux que sur les enjeux d'application².

Très rapidement toutefois, est apparue la nécessité de placer cette question en perspective historique large, ce qui fut chose faite grâce aux travaux pionniers menés par Christophe Bonneuil et Frédéric Thomas sur l'histoire de la sélection végétale³. Plus récemment, André Gallais, praticien et enseignant de la génétique quantitative, a apporté sa contribution au débat en publiant une histoire de la génétique et de l'amélioration des plantes dans une perspective chronologique large⁴. Dans une perspective différente, car centrée sur la recherche en biologie au CNRS, l'historien Michel Morange a également apporté une contribution forte à la connaissance des dynamiques internes de la science contemporaine⁵. Sur le contexte général de l'essor de l'économie de la connaissance enfin, étudié à partir d'une histoire scientifique et politique de l'Inra, nous nous permettons de renvoyer à notre propre ouvrage⁶. En Amérique du Nord également, où les *Science and Technology Studies* constituent depuis plus longtemps qu'en Europe un champ de la recherche particulièrement dynamique, les biotechnologies ont fait l'objet de recherches historiques d'un grand intérêt, à l'image du travail réalisé par Helen Curry, avec son ouvrage *Evolution made to order*⁷. De fait, comme l'illustre la collaboration internationale sur le décryptage du génome d'*Arabidopsis*, on ne saurait comprendre la dynamique de la révolution biotechnologique uniquement à l'échelle d'un organisme de recherche ou même d'un pays. À cet égard, les travaux menés au sein du Comité d'histoire de l'Inra et du Cirad, avec la ressource exceptionnelle des entretiens de la mission des archives orales de l'Inra, ont permis depuis quelques années de collecter un matériau précieux sur la façon dont les laboratoires de l'Inra ont collaboré à toutes les échelles avec les acteurs de cette révolution⁸.

¹ Joly, P.-B., Marris, C., Hermitte, M.-A. (2003), « A la recherche d'une 'démocratie technique'. Enseignements de la conférence citoyenne sur les OGM en France », dans *Natures, Sciences, Sociétés*, Vol. 11(1), 2003, pp. 3-15.

² Voir notamment : Axel Kahn (dir.), *Les plantes transgéniques en agriculture. Dix ans d'expérience de la Commission du génie biomoléculaire*, Montrouge, John Libbey Eurotext, 1996, 165 p. ; Axel Kahn, *Société et révolution biologique. Pour une éthique de la responsabilité*, Inra éditions, coll. Sciences en questions, 1996, 94 p. ; Agnès Ricroch, Yvette Dattée et Marc Fellous (dir.), *Biotechnologies végétales. Environnement, alimentation, santé*, Paris, Vuibert / AFBV, 2011, 266 p. Pour une approche historique réflexive, Alain Deshayes, « Biologie moléculaire et biotechnologie dans les recherches végétales à l'Inra (1979-1996) », dans *Histoire de la recherche contemporaine*, tome 3 n° 2, pp. 137-153.

³ Christophe Bonneuil et Frédéric Thomas, *Gènes, pouvoirs et profits : recherche publique et régimes de production des savoirs de Mendel aux OGM*, Quae, 2009, 619 p.

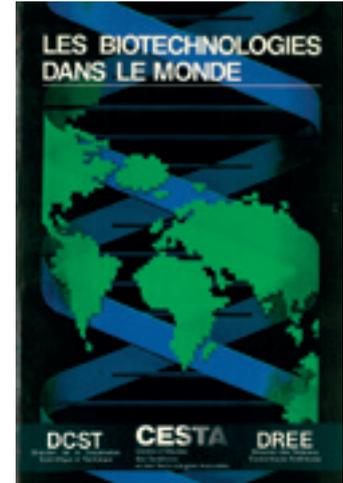
⁴ André Gallais, *Histoire de la génétique et de l'amélioration des plantes*, Versailles, Quae, 2018, 286 p.

⁵ Michel Morange, *Histoire de la biologie moléculaire*, Paris, La Découverte, 2003, 378 p.

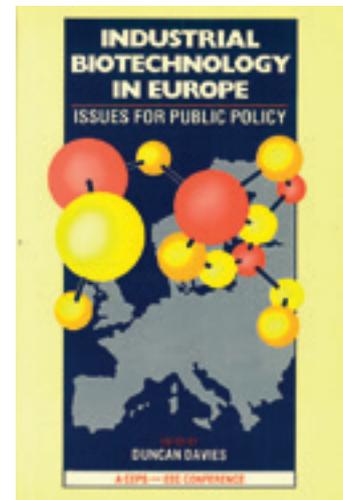
⁶ Pierre Cornu, Ezio Valceschini et Odile Maeght-Bournay, *L'histoire de l'Inra entre science et politique*, Versailles, Quae, 2018, 463 p.

⁷ Helen Curry, *Evolution made to order. Plant breeding and technological innovation in 20th century America*, University of Chicago Press, 2016.

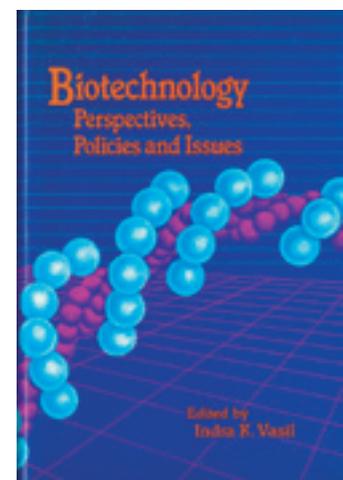
⁸ Nous renvoyons sur ce point aux livraisons thématiques de la revue *Histoire de la recherche contemporaine* qui ont accueilli des dossiers d'articles issus du Comité d'histoire, notamment le tome 3 n° 2 de l'année 2014, intitulé « Un parcours dans les mondes de la recherche agronomique. L'Inra et le Cirad ».



Chopplet M. (coord.), 1985. *Les Biotechnologies dans le monde*, DCST/CESTA/DREE, 306 p.



Davies D. (ed.), 1986. *Industrial Biotechnology in Europe. Issues for Public Policy*, CEPS and the Commission of the European Communities, 156 p.



Ouvrage édité à la suite d'un symposium international à l'Université de Floride, en juin 1986, à Gainesville.

LIRE LES TÉMOIGNAGES DES ACTEURS DE LA RÉVOLUTION BIOTECHNOLOGIQUE

Du point de vue de l'historien généraliste toutefois, soucieux de comprendre les connexions entre la révolution biotechnologique et l'ordre ou le désordre du monde, on pourrait dire que l'analyse historique de la révolution biotechnologique arrive à la fois trop tôt et trop tard. Trop tôt, car il manque des pièces essentielles du puzzle, notamment du côté de la recherche privée, mais également des politiques publiques et, plus difficile encore à cerner, de la mise en réseau internationale du monde des technosciences. Il y aurait là, assurément, un programme de recherche transnational à mettre sur pied, qui prendrait sans doute une décennie pour être mené à terme. Inversement, il est d'une certaine manière déjà trop tard également, car la mémoire de ce qu'était la « science en train de se faire » dans les années 1960 et 1970 a commencé à s'effacer. Les pionniers des biotechnologies sont aujourd'hui tous à la retraite, certains ont disparu sans laisser de témoignages. Leurs instruments, leurs données, n'ont que rarement été conservés. Marquée par l'esprit pionnier de ses fondateurs, la biologie moléculaire n'a pas constitué d'archives comme avaient pu le faire les sélectionneurs et les obtenteurs des générations précédentes, et les institutions scientifiques françaises elles-mêmes, jusqu'aux années 2000, n'ont pas eu de politique suivie de conservation de la mémoire de la recherche. Les documents permettant de retracer les carrières, la vie des laboratoires, celle des rencontres scientifiques internationales, sont aujourd'hui dispersés, inaccessibles ou perdus. Certes, il reste bon nombre de témoins, chercheurs, techniciens, personnels administratifs ayant participé à l'essor de la biologie moléculaire végétale ou y ayant été confrontés. Mais s'il s'en trouve qui ont gardé intact le souvenir de leurs débuts et le désir de les donner à comprendre, beaucoup d'autres, échaudés par les controverses des années 1990 et leurs prolongements jusqu'à nos jours, préfèrent rester dans un silence prudent, quand ce n'est pas dans un ressentiment profond.

On trouvera pourtant des avantages inattendus à ces difficultés spécifiques de l'investigation historique sur la révolution biotechnologique. Parce qu'il est trop tard pour accompagner les acteurs dans la sauvegarde de la mémoire directe de leur action, il devient en effet possible pour l'analyse historique de sortir de l'obsession du jugement sur la pertinence des applications de la biologie moléculaire, et de s'intéresser tout simplement au fait de son développement et aux évolutions de ses relations avec les mondes scientifiques, économiques et politiques. Les orientations de la recherche, et notamment de la recherche publique, restent des objets tout à fait légitimes du débat civique, et il ne s'agit nullement d'étouffer ce débat. Mais les faits historiques sont irréversibles, il est vain de prétendre les contredire ou les effacer par la rhétorique. Et le métier de l'historien n'est pas de juger le passé, mais de le comprendre, et d'en donner les pièces à lire à tous ceux qui veulent se fonder sur ses leçons bien comprises soit pour penser, soit pour agir dans leur propre temps.

Symétriquement, il y a des avantages à se trouver encore sur un champ de bataille mémoriel : on peut chercher à y occuper le meilleur point de vue possible, et cartographier méthodiquement les positions des uns et des autres, en essayant par une démarche rétrospective de comprendre comment ce paysage s'est peu à peu structuré, et en ciblant les recherches sur les points les plus stratégiques du champ de bataille. En l'occurrence, il est encore possible d'infléchir la tendance à la disparition des archives et de créer les conditions du maintien de leur lisibilité par un travail d'échantillonnage raisonné, ce qui requiert un minimum de relation de confiance avec les parties prenantes actuelles ou passées de la bataille. Si l'historien ne peut pas prétendre à la neutralité, du moins peut-il se montrer honnête, transparent et ouvert dans sa démarche de reconstitution.

À ce titre, il est d'une importance cruciale pour l'historien que des acteurs aussi centraux que Yves Chupeau, Michel Caboche, Alain Deshayes et Georges Pelletier se soient prêtés avec le plus grand sérieux et le plus complet engagement au jeu de la remémoration des « grandes années » de la biologie cellulaire, éclairant l'histoire de la révolution biotechnologique à l'Inra de points de vue particulièrement bien informés. Malgré toutes les qualités de leurs témoignages, et malgré le désir bien compréhensible de leurs porteurs de dire l'histoire, voire de la penser, ni la somme ni l'exégèse de ces textes ne permettent bien évidemment, à elles seules, d'écrire cette histoire. De même qu'il ne serait pas envisageable de produire un récit de la révolution biotechnologique qui ne prenne pas en compte la parole de ceux qui en furent les acteurs du côté de la recherche, on ne saurait se contenter de ce point de vue interne, non parce qu'il serait nécessairement partial, mais tout simplement parce qu'il ne concerne qu'une partie de cette histoire. Non que les chercheurs concernés n'aient rien à dire sur ce qui s'est joué en dehors de leurs laboratoires, bien au contraire, et parfois avec des positions d'expertise, voire d'autorité, liées à des responsabilités exercées dans la bataille autour de la mise en culture des OGM. La révolution biotechnologique, nous l'avons souligné, c'est à la fois de la recherche en actes, de l'administration de la science, de la programmation, des plans d'équipement, des circulations d'hommes et de femmes, de textes et de matériaux entre laboratoires, des colloques et des publications, des partenariats industriels et des discussions avec la profession agricole concernée par les modifications de semences, des produits et des procédés, le tout dans un contexte social, économique et politique aussi



© Inra / Jean Weber

dynamique qu'instable⁹. Statut de la preuve, étude de faisabilité, évaluation de pertinence ne sauraient constituer des ordres distincts dans la démarche bio-ingénieriale intégrée qui est celle des acteurs scientifiques de la révolution biotechnologique. Pour autant, celle-ci fait l'objet d'une complexe division du travail, à l'échelle du laboratoire, mais également de l'organisme de recherche, et encore de l'espace scientifique international ; une division du travail qui toutefois accorde une place stratégique à l'individu chercheur, placé en situation exceptionnelle de solitude sur des fronts de sciences extrêmement étroits et spéculatifs, qu'il est très difficile de partager largement tant l'enseignement des sciences a du mal à les intégrer à sa vulgate - contrairement aux outils bien rodés de la génétique mendélienne par exemple -, et néanmoins exposé comme jamais au tribunal de l'opinion et aux jeux de la faveur ou de la défaveur des politiques publiques.

Il est donc évident que le projet d'une histoire globale de la révolution biotechnologique a grand besoin d'entendre, non pas en termes de jugement de valeur, mais d'enjeux cognitifs, le témoignage de ceux qui ont vécu les tâtonnements de la recherche en biologie moléculaire, puis ses premiers succès et enfin les difficultés de la diffusion de ses innovations. Ce que portent ces témoignages en effet, aussi bien dans leur souci d'établir les faits que dans leur volonté de porter témoignage d'une ambition scientifique et de ses finalités, c'est le caractère profondément original, par bien des aspects inédits, d'une phase de l'histoire de la recherche agronomique singulière par ses questions comme par ses moyens, qui à la fois se distingue de manière forte, voire sous la forme d'un défi, de la recherche en amélioration des plantes, et qui néanmoins, à bien des égards, en maintient sur le mode de la surenchère la ligne directrice, le *credo* pourrait-on dire : assurer la sécurité alimentaire par la maximisation du potentiel des cultures et la réduction, maximale elle aussi, des aléas qui les menacent.

Les témoignages rassemblés ici, certes trop peu nombreux pour constituer un échantillon représentatif, mais d'une exceptionnelle densité, apportent ainsi des éclairages décisifs sur cette histoire, ceux de chercheurs de premier plan de la période qui s'étend de la fin des années 1970 au début des années 2000, qui ont pour point commun d'être venus par choix à la biologie moléculaire végétale, et d'avoir également par choix rejoint le Laboratoire de biologie cellulaire de l'Inra à Versailles à une époque où celui-ci faisait figure de porte-étendard de la révolution biotechnologique en devenir. Par l'exercice du souvenir, ils exhument pour l'historien ce qu'était la science en train de se faire dans ces années caractérisées à la fois par le goût de la découverte et par celui du combat pour une science nouvelle. Si ce dernier leur doit l'expression de sa reconnaissance, sa dette ne s'arrête toutefois pas là, car il lui revient dès lors de produire à son tour, aussi bien pour les témoins que pour tous ceux qui souhaitent connaître et comprendre cette histoire, les conditions d'une intelligibilité de ces témoignages, en les situant dans une histoire la plus large possible de la révolution biotechnologique,

⁹ Sur ces aspects de politique de la science et de l'innovation, nous renvoyons à la thèse en cours d'Odile Maeght-Bournay, Maeght-Bournay O., « Changer de politique agricole. Trois écrits stratégiques de Jacques Poly », dans Valceschini E. Maeght-Bournay O., Cornu P. (Coord.), *Recherche agronomique et politique agricole. Jacques Poly, un stratège de l'Inra*, Editions Quae, 2019, 170 p., pp. 70-80.

ou du moins dans l'état des connaissances historiques sur cette dernière, présentées de la manière la plus synthétique possible, et néanmoins appuyées autant que faire se peut sur des documents et des travaux complémentaires, émanant à la fois de l'Inra, des archives publiques touchant aux politiques de la science, et du débat public sur les biosciences en société à travers les textes, les paroles, les images qu'il a produits.

LA BIOLOGIE CELLULAIRE À L'INRA EN PERSPECTIVE HISTORIQUE¹⁰

Quand bien même ils ont pu vivre leur histoire personnelle comme une aventure singulière sur un front de science radicalement nouveau et largement incompréhensible pour les profanes, les chercheurs investis dans le champ de la biologie moléculaire à l'Inra ont pensé, travaillé, produit dans un environnement scientifique, social, économique, politique et même culturel particulièrement dense, complexe et changeant. Restituer cet environnement dans sa tension diachronique est indispensable à la compréhension de l'économie de la promesse qui a structuré ce champ de recherche dans ses premières années, puis des jeux de rôle qui se sont développés au sein de l'espace public entre production de la preuve scientifique, enjeu de la responsabilité institutionnelle de la recherche publique, et dynamique du dialogue avec la société.

On sait la fin paradoxale de cette histoire au tournant du millénaire : d'un côté, une science parvenue à maturité, avec comme symbole de réussite l'inauguration en 1998 du Genopole d'Evry, prolongé l'année suivante par la création du Groupement d'intérêt scientifique Génoplantes ; mais d'un autre côté, des technologies associées, celles du génie génétique appliqué aux plantes cultivées, prises dans un champ de controverses scientifiques et sociétales si tendu que le pouvoir politique, et à sa suite la direction de l'Inra, ont cru bon de dissocier à nouveau la production de connaissances et d'expertise d'une part, et la production d'innovations d'autre part. C'est bien sûr le fait que cette dernière se soit trouvée encadrée par des lois nationales et européennes beaucoup plus restrictives que celles ayant cours en Amérique du Nord et dans les pays émergents qui a profondément bouleversé la géopolitique des biotechnologies, inscrivant la recherche française sur une trajectoire singulière, en rupture avec sa propre tradition de recherche pour le développement. C'est pourquoi, malgré l'intérêt intrinsèque de l'histoire des relations de la recherche publique française et de l'amélioration variétale en ce début de XXI^e siècle, nous ne la traiterons pas ici.

Au total, c'est donc dans le demi-siècle qui commence avec la découverte de l'ADN et qui s'achève avec le séquençage du génome d'*Arabidopsis* que s'inscrivent les témoignages publiés ci-après, que nous nous proposons d'éclairer par l'exposé, nécessairement incomplet mais nous osons espérer non affecté de biais majeurs, de la connaissance historique disponible.

AU LENDEMAIN DE LA DEUXIÈME GUERRE MONDIALE, LES NOUVELLES VOIES DE L'AMÉLIORATION DES PRODUCTIONS VÉGÉTALES

À la pointe de l'innovation variétale à la fin du 19^e siècle, la recherche française sur l'amélioration des plantes pâtit de la succession des guerres et des crises de la première moitié du XX^e siècle, qui réduit le nombre et les moyens des chercheurs du secteur public. Sols fatigués, variétés cultivées accablées de maladies, liens entre la recherche, la puissance publique et le monde agricole distendus par les crises, les sciences agronomiques françaises font face à des difficultés de toutes sortes. Il n'en va pas de même en Europe du Nord, et plus encore en Amérique du Nord, où la recherche tant en biologie fondamentale qu'en sciences appliquées au développement de l'agriculture se montre particulièrement dynamique, captant des crédits publics généreux et motivant toute une nouvelle génération de chercheurs.

Au moment où les États-Unis, vainqueurs de la Seconde Guerre mondiale, affirment leur leadership sur les pays industrialisés à économie de marché dans l'après-1945, les chercheurs du *United States Department of Agriculture* (USDA) et des universités américaines spécialisées dans la recherche agronomique disposent ainsi d'atouts considérables pour à la fois donner à l'agriculture américaine les moyens de son expansion, et servir de référence scientifique et technique aux pays ouest-européens notamment. Dans le contexte de la Guerre froide qui se développe à partir de 1947, universités, fondations, agences gouvernementales portent un effort sans précédent de recrutement de chercheurs et d'ingénieurs et de financement de bourses d'études à destination des pays alliés. Entre le lyssenkisme qui n'en finit pas de s'empêtrer dans ses contradictions originelles à l'Est, et les travaux de biologie qui débouchent en 1953 sur la théorie de l'ADN à l'Ouest, les chercheurs français les plus lucides n'hésitent guère. Au CNRS, à l'Institut Pasteur, on s'efforce de rattraper

¹⁰ Les analyses qui suivent doivent beaucoup au travail d'investigation bibliographique et archivistique d'Odile Maeght-Bournay réalisé dans le cadre de sa thèse en cours. Qu'elle en soit remerciée à la hauteur de la qualité de son travail.



Georges Morel, en 1964, dans la chambre des cultures de méristèmes à la station centrale de physiologie végétale de Versailles.

le retard accumulé et d'acquiescer les outils indispensables à la participation aux nouveaux horizons de la recherche, notamment sur les enjeux de la santé et de l'alimentation. Jean-Paul Nitsch, passé par l'expérience américaine, avec notamment des séjours à Pasadena et à la Cornell University¹¹, puis rompu à la gestion des grands équipements scientifiques par l'exercice de la direction adjointe du phytotron de Gif-sur-Yvette au début des années 1960, joue un rôle majeur dans le développement des techniques de culture de tissus végétaux en France, et plus encore peut-être dans la diffusion d'une culture de la science comme pratique collective, dans un pays très marqué encore par le mandarinat universitaire¹². Devenu directeur du laboratoire de physiologie pluricellulaire du CNRS, il accueille et séduit ainsi de nombreux étudiants et jeunes chercheurs en agronomie, dont Jean-Pierre Bourgin (1944-1994) qui, en 1966-1967, expérimente à ses côtés la culture d'anthers de tabac.

Si la création de l'Inra en 1946 représente un net potentiel d'accroissement de la recherche en amélioration des plantes, c'est sans rupture majeure avec le travail réalisé par les générations précédentes d'agronomes et d'obteneurs. Albert Demolon, dès cette même année, s'en inquiète dans son ouvrage-testament *L'évolution scientifique et l'agriculture française* : « C'est une erreur néfaste de considérer que l'agriculture n'a besoin que de techniciens et non de savants. La science agronomique a trouvé ses bases dans les recherches de science pure effectuées par des hommes qui n'étaient pas toujours agronomes et qui se proposaient uniquement de voir et de comprendre ce qui touche au développement de la vie végétale ou animale. (...) La biologie qui s'appuie sur un ensemble de sciences distinctes est venue constituer pour l'agriculture un vaste champ d'applications qui s'est montré particulièrement fécond dans la période récente. Il convient pour l'agronome d'en suivre attentivement les progrès »¹³.

Les techniques de sélection et d'essai de plantes sont certes rationalisées et améliorées dans les années 1950, mais restent inscrites dans la même matrice scientifique, faite de quelques grands principes et de beaucoup de savoir-faire empirique, développée par les obteneurs européens et nord-américains depuis la fin du 19^e siècle. Seul l'outil statistique prend véritablement des proportions nouvelles dans l'après-guerre, permettant d'améliorer sensiblement l'efficacité de la sélection massale. Les réussites de cette méthode, appliquée notamment aux grandes cultures, assurent durablement le prestige et la puissance au sein de l'Inra du département de Génétique et d'amélioration des plantes. La carrière d'André Cauderon, de Versailles à Clermont-Ferrand, des recherches sur la résistance à la verse à ceux sur l'amélioration du triticale, illustre parfaitement cette *success story*.

¹¹ Il soutient sa thèse à Pasadena, Californie, en 1951.

¹² Sur le rôle du CNRS dans les débuts de la biologie moléculaire, voir : Denis Guthleben (dir.), *Histoire d'une cité scientifique. Le campus du CNRS à Gif-sur-Yvette (1946-2016)*, Paris, CNRS éditions, 2016, 123 p.

¹³ Cité dans : Jean Cranney, *INRA. 50 ans d'un organisme de recherche*, Paris, Inra, 1996, p. 158.

Photographie d'orchidée publiée en 1970 avec la légende, « Mise au point dans les laboratoires de l'Inra, la production de cette fleur sera obtenue à des conditions de prix très intéressante », dans un ouvrage de la Délégation à la recherche scientifique et technique (DGRST) « France, recherche et industrie » (DGRST), p. 44.



© Inra, Inra / G. Dufresne.

Avec le développement de la biologie fondamentale d'une part et de l'instrumentation scientifique d'autre part, la donne change toutefois à partir des années 1950, avec l'exploration des ressorts de l'hérédité et la mise au point de techniques d'observation et de manipulation du matériel végétal à des échelles beaucoup plus fines que précédemment. Dans le centre Inra de Versailles notamment, les techniques de culture *in vitro* font l'objet d'une montée en compétences remarquable, permettant de développer des projets de lutte contre les maladies des plantes, notamment en horticulture et en productions maraîchères¹⁴.

Même si la biologie moléculaire fait son apparition très tôt dans les recrutements de chercheurs à l'Inra, dès les années 1950 en fait, elle y reste toutefois à un niveau de développement très modeste jusqu'aux années 1970, davantage considérée comme une science auxiliaire ou une simple pratique de laboratoire, mise au service des grands départements thématiques de l'institut. C'est bien davantage au CNRS et à l'Institut Pasteur que la nouvelle discipline gagne ses lettres de noblesse, avec un ancrage précoce dans le monde international de la biologie fondamentale, fortement polarisé par la puissance et le prestige de la recherche américaine. Dans les universités françaises en revanche, les chaires de biologie sont tenues par des enseignants attachés à des conceptions de la vie inscrites dans la longue durée des controverses internes à la discipline, et se montrent réticents, voire hostiles, aux nouvelles méthodes importées des États-Unis.

À l'Inra toutefois, quelques chercheurs isolés regardent avec attention les travaux internationaux de microbiologie, à l'affût de nouvelles méthodes susceptibles de leur permettre de dépasser les points de blocage qu'ils rencontrent dans l'amélioration des plantes d'intérêt agronomique ou horticole. La chose est difficile à comprendre aujourd'hui, mais la recherche sur les modes de reproduction des plantes avant les découvertes fondamentales de la biologie moléculaire se heurtait à l'extraordinaire hétérogénéité du « matériau » végétal, chaque espèce présentant des singularités de reproduction, d'hybridation, de mise en culture ou de conservation qui pouvaient mettre dans l'impasse les programmes les plus prometteurs. Cette faible généralité du savoir botanique explique en grande partie que dans l'arsenal mobilisé par les chercheurs en agronomie jusque dans les années 1960, coexistent des différences notables de stratégies scientifiques et de voies d'expérimentation. Même s'il s'agit là d'une simplification abusive, il n'est pas inintéressant de penser ces stratégies en termes d'alternative entre deux philosophies du « progrès agronomique », la première visant à maximiser les qualités du matériau végétal, avec les outils du sélectionneur, la seconde à en minimiser les vulnérabilités face aux agressions extérieures – insectes, champignons, virus principalement. Appliquée au secteur de la recherche en « amélioration des plantes », cette alternative donne des communautés de chercheurs soit essentiellement désireuses d'obtenir des plantes à plus haut rendement, plus homogènes, plus adaptées à une grande variété de sols et de climats, soit des ensembles principalement mobilisés par la lutte contre les maladies et les ravageurs des cultures, particulièrement présents sur le secteur des grandes cultures et dans les productions fruitières et horticole, par nature très vulnérables. Cette divergence d'options

¹⁴ Sur l'histoire du centre, voir : Sylvie Colleu (dir.), *Chronique du centre de recherche de Versailles*, Paris, Inra, 1996, 104 p.

n'est évidemment pas neutre en termes de développement agricole : délaissé la pathologie au sein de la recherche agronomique, c'est évidemment en confier le sort à d'autres, en l'occurrence à la « recherche & développement » de l'industrie chimique, qui propose ses propres solutions au contrôle des ravageurs et des maladies des cultures. Symétriquement, travailler sur les « qualités » des plantes, c'est privilégier un pilotage de la recherche par le fondamental, en porte-à-faux avec la tutelle du ministère de l'Agriculture sur le secteur agronomique.

Georges Morel (1916-1973), le fondateur du laboratoire de biologie cellulaire de Versailles, est une figure emblématique de cette seconde famille de pensée. Issu de l'École de chimie de Paris, formé à la culture de tissus végétaux dans le laboratoire de pathologie végétale de Roger Gautheret, avec un séjour aux États-Unis pour asseoir un peu plus encore son expertise, il développe entre 1951, année de son retour en France, et 1973, date de son décès brutal, une activité phénoménale d'exploration tous azimuts des possibilités de l'analyse biochimique à partir d'une succession de plantes modèles, de l'orchidée à l'asperge. Ses travaux les plus notables portent sur la culture des méristèmes, et sur la mise en évidence des opines dans les tumeurs végétales produites sous l'effet de l'exposition contrôlée à la bactérie du sol *Agrobacterium tumefaciens*, techniques qui seront au fondement de la méthodologie biotechnologique des années 1980. Reconnu nationalement et peut-être plus encore internationalement, encensé par les producteurs d'orchidées du monde entier pour les solutions apportées aux maux de l'horticulture, le travail de Georges Morel est à l'origine de bon nombre de vocations de biologistes moléculaires, à l'Inra comme ailleurs. Tout au long de sa carrière néanmoins, il se heurte à des oppositions internes très fortes, issues de conceptions de la vie fortement inscrites dans l'histoire de la biologie française, notamment dans sa composante universitaire, mais également, au sein de l'Inra, dans un département de génétique qui craint la concurrence en termes de moyens et de recrutements de cette nouvelle école.

Une réflexion à caractère historique de Georges Morel, parue dans *L'expansion scientifique* en 1961¹⁵ éclaire d'une manière saisissante sa philosophie du progrès par la science, lorsqu'il écrit que si l'on avait disposé dans les années 1840 de techniques d'observation microscopique des champignons parasites des cultures, l'Irlande aurait échappé à la *potatoe famine*. Cette foi dans la puissance de la science, la plupart des chercheurs de l'Inra de l'époque la partagent. Mais l'idée que la mission de la science ne serait pas seulement de produire des variétés prolifiques, mais également et peut-être surtout d'empêcher que celles-ci soient anéanties par les effets naturels de l'ajustement des populations végétales, animales et virales, est propre au groupe restreint qui s'apprête à accueillir la méthodologie de la biologie moléculaire comme voie d'ascension vers l'excellence scientifique. Dans le fond, il s'agit en effet d'une pensée médicale, et il ne faut pas s'étonner de la voir à l'aise

¹⁵ Georges Morel, « L'agriculture de demain se prépare dans les laboratoires de chimie », dans *L'expansion scientifique*, n°11, novembre 1961, p. 20.



Georges Morel et Jacques Tempé, avec devant eux Jean-Michel Soupault, nouveau directeur général de l'Inra, et derrière eux Hiroshi Harada (alors en séjour Phytotron de Gif-sur-Yvette, chez Jean-Paul Nitsch, et qui deviendra professeur au Japon), lors du colloque du CNRS "Protoplastes et fusion de cellules somatiques végétales", qu'ils ont organisé à Versailles en octobre 1972.

Georges Morel avec, à sa droite Jean Rebischung, directeur du service d'expérimentation et d'information de l'Inra (SEI), et en face de lui Emile Biliotti, chef du département de zoologie de l'Inra.



© Inra.

surtout avec l'école pasteurienne, mais également avec l'esprit scientifique américain du milieu du XX^e siècle, fondé sur la quête de solutions pragmatiques à des verrous techniques. Dans cette optique, le scientifique ne se situe pas à l'amont de la production agricole, mais dans une fonction d'accompagnement, par la qualité de sa veille scientifique et l'aptitude de ses outils génériques à traiter les crises spécifiques - virales, cryptogamiques, etc. - qui ne manquent pas d'apparaître dans toute monoculture.

De fait, si Georges Morel plaide avec vigueur au début des années 1960 pour une réforme de l'Institut national d'agronomie de Paris pour y intégrer un enseignement de haut niveau en biologie fondamentale, ce n'est pas pour se détourner des applications du génie biologique, mais au contraire pour anticiper sur ses progrès internationaux. « *Les sciences ne progressent jamais de manière continue, mais par bonds successifs* », analyse-t-il dans un article de 1972¹⁶. « *Chaque découverte est suivie d'une période de maturation, pendant laquelle de nombreux chercheurs approfondissent, étendent dans d'innombrables directions et exploitent les premiers résultats obtenus. Dans la plupart des cas, il est impossible de prévoir les résultats et encore moins les applications d'une découverte récente* ». Raison non pour se désengager de la recherche fondamentale, mais au contraire pour en sanctuariser l'espace de travail, pensé non pas dans une économie de l'innovation, mais de l'intuition scientifique. De ce point de vue, Georges Morel reste un homme du long 19^e siècle, disciple fidèle de la pensée darwinienne. Et peut-être faut-il penser à cette aune l'incompréhension à laquelle feront face ses successeurs directs, Jean-Pierre Bourgin et Yves Chupeau notamment, accusés par les détracteurs de la révolution biotechnologique de produire les conditions d'une hégémonie technicienne de l'industrie capitaliste, alors que leur démarche est avant tout cognitive, scrupuleusement fidèle à la science expérimentale positiviste du 19^e siècle dans ses fondements épistémologiques et à ses prolongements au XX^e siècle dans le secteur biomédical notamment. Sans chercher à instruire ce procès, il est fondamental de prendre en compte ce point de tension majeur au sein du collectif de pensée de la biologie moléculaire naissante.

LA LENTE ACCULTURATION DE LA RECHERCHE AGRONOMIQUE FRANÇAISE AUX PROCÉDÉS DE LA BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

L'Inra n'est pas tout à fait sourd aux demandes de Georges Morel et de ses amis, comme l'atteste l'augmentation des recrutements en biologie moléculaire tout au long de la décennie 1960¹⁷, et les facilités faites par l'institut aux jeunes chercheurs qui ont besoin de compléter à l'université leur bagage en biologie fondamentale. Avec toutefois une remarque importante : ce sont les sciences de l'animal qui sont le mieux servies, en cohérence avec le plan de rattrapage de la zootechnie française qui accapare la direction de l'institut depuis

¹⁶ Georges Morel, « L'impact de la biologie cellulaire sur le développement des productions végétales », dans *L'Inra, édition du 25^e anniversaire*, Inra, 1972, p. 187.

¹⁷ Pour des données quantitatives sur l'évolution des recrutements dans ce secteur, voir Christian Poncet, *La biologie moléculaire à l'Inra. Essai sur l'industrialisation des connaissances*, document dactylographié, Archives Inra, 1999, 72 p.

la création du Centre national de recherche zootechnique de Jouy-en-Josas. Charles Thibault (1919-2003), dont la trajectoire est proche à bien des égards de celle de Georges Morel, depuis d'humbles travaux de biologie appliquée dans les conditions miséreuses de la science française des années de crise et d'occupation jusqu'à la reconnaissance internationale pour des recherches de pointe sur la maîtrise des mécanismes intimes du vivant, dispose bien plus aisément de l'oreille de la direction générale de l'Inra, et par ses travaux pionniers sur le contrôle de la reproduction animale, d'une aura qui lui permet de peser sur les politiques publiques de la science. Il est vrai que la recherche zootechnique, particulièrement sinistrée au milieu du XX^e siècle, s'est refondée essentiellement par imitation des méthodes de l'Europe du Nord et américaines, sans avoir à se confronter à des héritages institutionnalisés. La biologie végétale, pour sa part, doit se contenter d'une croissance modeste et d'un regroupement très progressif des compétences sur quelques pôles – Versailles, Toulouse, Dijon... - non sans tiraillements entre le département de Génétique et d'Amélioration des plantes et celui de Pathologie végétale, le premier pesant deux fois plus lourd que le second en termes d'effectifs.

C'est donc tout naturellement que les chercheurs engagés dans le champ de la biologie moléculaire lisent assidûment les revues scientifiques et la presse de vulgarisation qui rendent compte, dans un *tempo* croissant, des percées de la biologie fondamentale dans les années 1960. Les trois prix Nobel français de 1965, notamment, sont érigés en modèles d'une fierté scientifique nationale retrouvée. En 1969, François Jacob expose dans un article particulièrement remarqué les effets à attendre de la découverte de l'ADN, puis de l'ARN : « *Au cours des vingt dernières années, la biologie a connu une transformation profonde par la convergence de disciplines restées longtemps indépendantes... La physiologie cellulaire, la génétique, la biochimie, la virologie, la microbiologie se sont fondues en une discipline commune qu'on s'accorde aujourd'hui à désigner sous le nom de biologie moléculaire* »¹⁸.

Mais la pertinence intrinsèque de l'entrée moléculaire ne suffit pas à en imposer la priorité dans les institutions scientifiques, et c'est un intense travail de lobbying qui est mené à partir du prix Nobel des chercheurs français, pour obtenir de l'État et des grands opérateurs de recherche une véritable politique nationale de rattrapage scientifique, vis-à-vis des États-Unis principalement. De ce point de vue, la Délégation générale à la recherche scientifique et technique (DGRST), instance de pilotage de la recherche scientifique nationale créée par Charles de Gaulle à son retour au pouvoir en 1958, joue un rôle majeur dans les orientations des grands organismes de recherche, et notamment de l'Inra, qui peinait jusque-là à affirmer ses ambitions sous l'étroite tutelle du ministère de l'Agriculture. Mais si la présidence de Gaulle voit les effectifs scientifiques de l'Inra passer de 382 chercheurs en 1958 à 916 en 1968, cela ne profite que modestement à la microbiologie, hormis dans le secteur de l'alimentation. Pour les pionniers de l'approche *micro* du végétal, l'heure de gloire n'a pas sonné encore, malgré quelques réussites brillantes.

La phase qui s'ouvre en 1968 avec la crise de l'État gaullien et la remise en cause du « progrès » par une société inquiète de l'épuisement du modèle fordiste, constitue un moment creux des politiques de la science, avec une DGRST affaiblie dans ses moyens et des cabinets ministériels moins réceptifs au discours des chercheurs. Immédiatement, les recrutements s'en ressentent, à l'Inra comme ailleurs. Le début de la décennie 1970, notamment, est une période de vaches maigres pour la recherche publique, développant la tentation de l'exil chez les jeunes biologistes français. À Versailles, le décès prématuré de Georges Morel laisse orphelins ses disciples, certes aguerris aux nouvelles méthodes, mais trop peu avancés dans la carrière pour s'imposer dans les jeux de pouvoir des départements de recherche. Mais Jacques Poly, qui accède en 1972 à la direction scientifique de l'institut dans le sillage de Jean-Michel Soupault qui en est nommé Directeur général, a tôt fait de comprendre l'importance de ce secteur, et, tout en tenant la bride courte aux chercheurs en microbiologie végétale, soupçonnés d'avoir une plus grande loyauté envers la science qu'envers leur institution, va assurer, dans une période difficile, la sauvegarde des compétences fondamentales et le renforcement modeste mais efficacement ciblé des équipes les plus prometteuses, à Toulouse et à Versailles notamment.

L'entrée dans la présidence Giscard d'Estaing, et surtout en 1976 la nomination à Matignon de Raymond Barre, champion du redressement compétitif de l'économie française, offrent des opportunités nouvelles à l'Inra et à ses chevronnés scientifiques. Enfin et surtout, les nouvelles percées de la biologie américaine et des promesses de leur transfert industriel alarment les pouvoirs publics français, qui vont dès lors faire entrer en politique une science très embryonnaire encore, mais animée d'ambitions clairement affichées. Comme l'affirme Pierre Boistard dans son entretien pour Archorales¹⁹, il s'agissait alors ni plus ni moins de considérer « *la biologie moléculaire comme une discipline permettant de voir sous un nouveau jour les problèmes biologiques, avec une visée résolument réductionniste, [quand d'autres] attendaient d'elle surtout de nouveaux outils au service d'objectifs pour lesquels ils employaient jusqu'alors des techniques plus anciennes* ».

¹⁸ François Jacob, « Biologie moléculaire : la prochaine étape », dans *Atomes*, vol. 24, n° 271, 1969, pp. 748-750. Article reproduit en 1975 dans *Travaux scientifiques de François Jacob*, présentés par Peyrieras N. et Morange M., Éditions Odile Jacob, pp. 671-673.

¹⁹ Pierre Boistard, Bernard Desbrosses, et Christian Galant, « Entretien avec Pierre Boistard », Archorales Inra, Tome 12, p. 62.

QUAND LES POLITIQUES DE L'INNOVATION DÉCOUVRENT LA RÉVOLUTION BIOTECHNOLOGIQUE EN DEVENIR

La crise pétrolière, puis industrielle, incite en effet les pouvoirs publics à chercher des leviers d'innovation susceptibles de restaurer la compétitivité bien mal en point de l'économie française. Or, les industries chimiques, pharmaceutiques et agroalimentaires apparaissent comme des secteurs dotés d'un fort potentiel, qui requièrent de gros investissements en recherche, mais qui sont susceptibles de développer des partenariats intéressants entre secteurs privé et public. En 1976, la DGRST lance une action concertée « recombinaison génétique », destinée à favoriser les synergies entre institutions scientifiques. S'exprimant devant l'Assemblée nationale le 19 avril 1978, le Premier ministre Raymond Barre vante le potentiel de cette orientation. « *Nous devons exploiter notre potentiel scientifique et technique en fonction de données nouvelles. Sans sacrifier les valeurs de la recherche fondamentale, il est désormais indispensable qu'en France, les moyens très importants que la collectivité accorde aux chercheurs servent davantage les desseins de notre développement économique, à l'exemple de ce qui se fait chez nos concurrents les plus avancés* »²⁰. La nomination en juillet 1978 de Jacques Poly à la tête de l'Inra apparaît comme le signal de la mobilisation de l'institut pour ce nouveau programme, suscitant d'ailleurs beaucoup d'espoir chez les chercheurs de la nouvelle génération, en difficulté pour maintenir la motivation de leurs équipes dans un contexte de précarité des supports d'emploi et de manque chronique de moyens de fonctionnement.

Quelques mois plus tard, en septembre 1978, Pierre Aigrain, secrétaire d'État à la Recherche, s'inquiète de ce que « *la transformation de la conjoncture économique française sous l'influence notamment de la crise énergétique, a révélé certaines insuffisances de l'appareil de recherche nouvellement créé*²¹ : *la faiblesse de ses liens avec le système de production, sa relative inaptitude à mobiliser ses efforts au service de la solution des problèmes économiques présents.* »²². Cette dramatisation permet au secrétaire d'État de justifier sa décision de « *soumettre périodiquement chaque organisme à une procédure d'évaluation de ses forces et de ses faiblesses* », avec l'Inra comme cobaye. Pourtant, c'est justement dans les jeunes équipes de biologistes moléculaires de cet institut que l'on s'alarme de l'utilitarisme impatient des politiques publiques, non parce que l'on refuse de faire de la science pour le bien commun, tout au contraire, mais parce que l'on sait d'expérience que les percées de la biologie sont imprévisibles, et plus imprévisibles encore leurs débouchés.

La crise qui s'ouvre en 1979 à l'Inra au sujet du projet gouvernemental de transformation de l'institut en « établissement à caractère industriel et commercial » (EPIC) est symptomatique des tensions qui se sont développées dans un monde des sciences agronomiques où il n'est plus possible à un seul individu ou même à une seule unité de recherche de maîtriser à la fois les savoirs d'amont et les techniques de transfert vers les mondes de la production. Aux yeux des chercheurs investis dans le champ de la biologie moléculaire, et notamment de ceux qui, tel Alain Deshayes, joignent combat syndical et promotion de la science nouvelle, le projet d'EPIC est tout simplement inacceptable, non parce qu'ils refusent l'orientation industrielle des travaux de l'institut, mais parce que, selon eux, seule une recherche de fond, libre de développer son dialogue avec les échelles les plus intimes du vivant, pourra déboucher sur des innovations valides. L'Inra ne peut donc se contenter de produire de la « recherche & Développement » pour l'industrie, il lui faut s'inscrire dans une autre temporalité, celle de l'intérêt général, qui doit se lire selon eux comme la régénération de l'économie nationale par le génie biologique.

Les travaux de Jean-Pierre Bourgin (1944-1994) notamment, successeur de Georges Morel à la tête de l'équipe de Versailles, sont porteurs d'immenses promesses pour le développement du génie biologique, avec les premiers essais de création de plantes haploïdes à partir de culture d'anthers et des bases de la sélection *in vitro* de collections de mutants biochimiques. En étroite association avec Yves Chupeau, qui apporte son expertise sur les protoplastes, Jean-Pierre Bourgin développe à partir du tabac comme plante modèle des recherches très poussées sur la production de mutations récessives. Ces résultats, qui se traduisent par des publications très largement reprises, sont immédiatement utilisés par Jacques Poly pour convaincre ses tuteurs de lui donner les moyens de ses ambitions, en pilotant un *aggiornamento* du « cœur de science » de son institut. Le lancement en 1978 de l'action concertée de la DGRST sur la symbiose fixatrice de l'azote est emblématique des ambitions nouvelles de l'institut. Dans la foulée, un contrat de recherche est signé avec Elf-Aquitaine, qui associe également l'Institut Pasteur. En 1979, l'Inra s'engage également avec ce dernier et l'Inserm dans la création d'un groupement d'intérêt économique (GIE) de génie génétique, qui débouche sur la constitution de la société Transgène.

²⁰ « Orientations pour une politique nationale scientifique et technique », dans *Le Progrès scientifique*, n°196, septembre-octobre 1978.

²¹ Pierre Aigrain fait référence au CNES, à l'Inserm, au CNEXO, à l'Iria.

²² « Orientations pour une politique nationale scientifique et technique », dans *Le Progrès scientifique*, n°196, septembre-octobre 1978.

La révolution biotechnologique constitue ainsi un horizon de promesse tout désigné pour séduire des gouvernants en panne de solution pour sortir de la crise énergétique et industrielle. Dans son fascicule « Premiers éléments pour un programme national d'innovation » de janvier 1979, la Délégation à l'innovation et à la technologie fait savoir que « *le coup d'envoi semble donné aux biotechnologies* ». Les exemples donnés sont particulièrement bien choisis. Un champignon filamenteux se nourrissant du lactosérum pourrait produire des protéines et, ainsi, réduire la dépendance protéique du pays : « *si l'on exploitait la moitié du petit lait français, on obtiendrait des acides aminés à haute valeur pour la pharmacie, et surtout 87 000 tonnes de protéines, ce qui réduirait de 4 % nos importations de soja* ». La matrice méthodologique de l'Inra est en train de changer, mais le discours sur son utilité ne change pas : il s'agit encore et toujours d'optimiser la production.

C'est à François Gros, professeur au Collège de France, à François Jacob, prix Nobel, professeur au Collège de France et à Pierre Royer, médecin pédiatre, professeur à l'Université Paris V et conseiller pour les affaires biologiques et médicales à la DGRST, que le président Valéry Giscard d'Estaing confie en novembre 1978 « *la mission d'étudier les conséquences que les découvertes de la biologie moderne sont susceptibles d'entraîner sur l'organisation et le fonctionnement de la société, de recenser les applications de bio-technologie les plus utiles pour le progrès et le bonheur humains, et de proposer les moyens propres à la mise en œuvre de ces applications* »²³. Dans l'introduction générale de leur rapport publié en 1979, intitulé « Science de la vie et société », les auteurs établissent le constat que « *commence à se répandre l'idée que la vie sur terre représente un équilibre si délicat qu'on ne peut le bouleverser impunément. (...) Pour beaucoup, les sciences de la vie devraient permettre d'établir des relations nouvelles entre l'homme, les autres êtres vivants et leur milieu. Elles apparaissent comme un élément indispensable à la recherche de nouveaux équilibres tant écologiques que démographiques* ».

Et si l'on perçoit bien, déjà les prémisses d'une inquiétude, voire d'une hostilité des citoyens et des consommateurs face aux excès de la civilisation technique, « *développer les sciences de la vie semble un pari particulièrement adapté à l'avenir d'une nation telle que la France, à ses possibilités, à ses traditions. La biologie anime et animera toujours davantage une série de secteurs comme la médecine, l'agriculture ou l'écologie qui visent à allonger la vie humaine et à en améliorer la qualité. Elle apportera, à moyen terme, des ressources nouvelles dans le domaine de l'énergie et de l'industrie. En association avec les sciences humaines, elle continuera à nous apprendre à mieux nous connaître. Bref, parmi les sciences de la nature, c'est de la biologie qu'on peut attendre les bénéfices les plus importants pour une société comme la nôtre* ».

Deux rapports sont annexés à ce document, le second, intitulé « Biotechnologies et bio-industries », étant rédigé par Joël de Rosnay, alors chercheur à l'Institut Pasteur. Celui-ci analyse avec sévérité le bilan de la France en matière de recherche biotechnologique, voyant dans le secteur agro-alimentaire l'univers de pratiques le plus archaïque, nécessitant une forte impulsion politique. « *Les contacts entre microbiologistes et agronomes sont à promouvoir par tous les moyens. C'est dans ce contexte que se sont situés les accords récents passés entre l'Institut Pasteur et l'Inra pour compléter leur savoir-faire dans des domaines clés pour le développement bio-industriel de notre pays* », écrit-il. En consentant à cet alignement, l'Inra peut espérer faire partie des vainqueurs de cette révolution. « *Au plan national, en résumant les principales retombées, on peut estimer que les biotechnologies et la bio-industrie contribueront à la création d'emplois, à des économies d'énergie pour certains secteurs tels que l'industrie alimentaire par exemple. La bio-industrie nous permettra de réduire notre dépendance sur le soja, sur les importations de protéines venant de l'étranger, ainsi que notre dépendance énergétique pour la production d'engrais azotés aujourd'hui très coûteuse en énergie. Dans un monde où la compétition sera plus âpre pour les surfaces nécessaires à l'agro-énergétique ou à la production de viande, il est probable que les techniques bio-industrielles de production de protéines à partir de micro-organismes, joueront un rôle stratégique permettant à la fois d'économiser de l'espace et de l'énergie* »²⁴.

Pour le gouvernement français, les objectifs de cette « révolution biologique » sont ouvertement utilitaristes. Le ministère de l'Agriculture entrevoit enfin la possibilité d'une percée décisive permettant de sortir de la nasse dans laquelle se trouvent l'agriculture et les industries alimentaires nationales, et mobilise toutes les forces disponibles pour « *organiser la transition vers l'agriculture de demain, plus productive, plus économe, plus soucieuse des exigences de la société, qui ne peut être qu'une agriculture à valeur ajoutée biologique optimale* »²⁵. L'Inra de Jacques Poly est sommé de se mettre en ordre de bataille.

²³ Lettre de mission de Valéry Giscard d'Estaing à messieurs Gros, Jacob et Royer, 28 novembre 1978, paru dans le rapport « Sciences de la vie et société ».

²⁴ Page 141, Texte de la section IX du document : « Impact social et international du développement en France de la bio-industrie ».

²⁵ Ministère de l'Agriculture, Programmation de la recherche. Plan décennal du 2 juillet 1979, p. 15, cité dans Christophe Bonneuil et Frédéric Thomas, « Du maïs hybride aux OGM : un demi-siècle de génétique et d'amélioration des plantes à l'Inra », colloque *L'amélioration des plantes, continuités et ruptures*, Montpellier, 2002, p. 7.

À la suite de la parution du rapport « Sciences de la vie et société », et dans le cadre du Programme décennal pour la recherche lancé en août 1979, le premier ministre Raymond Barre confie à Jean-Claude Péliissolo, ingénieur en chef de l'Armement et directeur des Industries électroniques et de l'Informatique, une « mission de coordination de l'ensemble des actions menées pour favoriser les applications des sciences de la vie »²¹. Pour rédiger son rapport, ce dernier consulte les dirigeants des grands organismes de recherche, dont l'Inra, en la personne de Jacques Poly, mais également de figures scientifiques bien au fait des enjeux, des forces et des faiblesses des laboratoires de la maison. « Il ne faut pas manquer le rendez-vous des bio-industries », écrit le rapporteur. « Il devrait s'agir, en effet, d'activités à haute valeur ajoutée, à fort contenu d'innovation technologique, utilisant des matières premières renouvelables dont notre sol et notre environnement ne sont pas avares, contrairement aux matières premières fossiles. En outre, elles devraient apporter des réponses nouvelles et élégantes à trois au moins de principaux besoins de notre temps : la santé, la nutrition, l'énergie. Certes, nous ne sommes pas partis les premiers. Nous avons même pris, là comme dans d'autres secteurs avancés, un sensible retard initial. Mais, comme nous l'avons fait dans ces autres secteurs, nous sommes en mesure de combler ce retard, si nous agissons maintenant avec rapidité, détermination et intelligence ».

Aux yeux du rapporteur, l'organisation de la recherche agronomique est à la fois trop lourde et trop lente. Les biotechnologies ont besoin d'équipes dynamiques à la pointe des savoirs nouveaux, souples et adaptables, dans une plus grande interconnexion avec les autres acteurs de la recherche de pointe, aux échelles nationale et internationale. À l'Inra, Jean-Claude Péliissolo identifie des pôles d'excellence dispersés, parmi lesquels Versailles, pour la génétique végétale, lui semble le plus prometteur. Dans une bonne division du travail scientifique, on n'attend toutefois pas de l'institut qu'il fournisse de la recherche fondamentale originale, mais qu'il développe une connaissance suffisante de cette dernière pour valider les outils de génie génétique et enzymatique attendus par l'industrie. « Là aussi, les compétences existent, dans des domaines très variés (microbiologie des sols, génie biochimique, génétique des plantes, fixation de l'azote, cultures de cellules végétales, méthanisation, etc.). La réforme récente de l'institut devrait faciliter leur mobilisation et leur valorisation au profit agricoles, agroalimentaires et énergétiques (biomasse). Là aussi, se manifeste une volonté de transfert à l'industrie et de formation de chercheurs. Il importe que les divers projets qui traduisent cette volonté aboutissent rapidement ».

En cohérence avec cette impulsion politique, Jacques Poly commande à Henri Heslot, professeur de génétique à l'Ina-PG, un inventaire des recherches de génie biologique à l'Inra. Ce dernier lui rend son rapport en avril 1979. « Dépourvu de sources importantes d'énergie, dans un monde en transformation rapide, notre pays se trouve confronté à une concurrence internationale accrue. À l'exemple de ce qui a été réalisé par le Japon, il est donc essentiel de faire un effort considérable de réflexion et d'innovation pour développer des technologies nouvelles, préservées par des brevets, afin d'assurer notre indépendance nationale et d'être en mesure de vendre notre savoir-faire », écrit l'auteur. L'objet le plus prometteur à ses yeux est la fixation biologique de l'azote, qui doit permettre de « diminuer les importations de soja et l'utilisation des engrais azotés ». Mais il faut agir vite, et avec des moyens à la hauteur des besoins. Dès 1979, l'Inra s'engage également avec l'Institut Pasteur et l'Inserm dans la création d'un GIE de génie génétique, première étape vers la constitution de la société Transgène. Il y a donc bien là l'ambition de constituer un empire de biosciences appliquées, faisant de l'Inra un acteur incontournable de la chaîne de compétences allant de l'accès à la recherche fondamentale en amont jusqu'aux partenariats industriels en aval.

VERSAILLES, FER DE LANCE DE LA RÉVOLUTION BIOTECHNOLOGIQUE

De fait, c'est bien à Versailles, Centre national des sciences du végétal, que les biotechnologies connaissent le développement le plus précoce et le plus remarquable. Jacques Poly choisit particulièrement le groupe des biologistes moléculaires rassemblés autour de Jean-Pierre Bourgin, qui, à partir de 1980, peut recruter année après année les meilleurs doctorants et jeunes chercheurs et accueillir de très nombreux stagiaires nationaux et internationaux, financés par des fonds publics tout comme par des fonds privés²⁶.

Le Laboratoire de biologie cellulaire (LBC), tel qu'il prend forme à cette date, attire les talents à partir d'une expertise sans égale sur la culture *in vitro* de cellules et de tissus, et des qualités d'organisateur et de chef d'équipe de Jean-Pierre Bourgin, pourtant encore simple chargé de recherches. Michel Caboche, entré à l'Inra en 1969 au département de Génétique animale, opte pour la génétique végétale en 1977, car elle lui semble seule à même d'ouvrir sur la maîtrise de toute la chaîne de l'intervention sur le vivant. Il intègre le LBC pour y développer des recherches sur la répllication de l'ADN. « C'était un laboratoire très ouvert où l'on était libre du choix de ses recherches. On y entretenait de nombreux contacts avec des scientifiques du monde

²⁶ Pour une étude approfondie du développement de la biologie cellulaire à Versailles, voir Christophe Bonneuil et Frédéric Thomas, *Gènes pouvoirs et profits* ..., ouv. cité, pp. 347-367.

entier, ce qui est utile et stimulant pour la compétitivité d'un petit groupe », témoigne-t-il en 2009²⁷. Alain Deshayes, pour sa part, demande et obtient, après de difficiles palabres, son détachement de Dijon à Versailles pour contribuer aux premiers essais de transgénèse.

Le LBC des toutes premières années a certes une excellente expertise en biologie cellulaire, mais plus faible en biologie moléculaire. Michel Caboche fait donc le voyage des États-Unis pour compléter sa formation. De retour en France en 1980, il entreprend de monter une équipe pluridisciplinaire pour travailler sur le métabolisme du nitrate. Pour lui, l'Inra n'est pas seulement une institution, ce doit être un joueur de premier plan dans l'économie de la connaissance. Étranger à la culture du « soin des plantes » de ses collègues versaillais, il est, au sein de leur collectif, l'aiguillon d'une recherche résolument tournée vers la quête de généricité. Mais la bataille pour les moyens est rude, notamment avec les autres unités du centre Inra de Versailles, et avec le chef du département génétique et amélioration des plantes, Max Rives, qui dénonce les « apprentis sorciers » de la biologie moléculaire.

C'est Jacques Poly qui débloque les jeux de pouvoir parmi ses propres cadres scientifiques et qui, sur les conseils d'André Berkaloff (1933-2013), professeur de microbiologie à l'université d'Orsay et directeur des sciences de la vie au CNRS, mise sur les chercheurs prometteurs du pôle versaillais, qui n'hésitent pas à remettre en cause l'héritage de l'amélioration des plantes, non plus qu'à secouer un institut qu'ils trouvent trop timoré. « À l'étranger, argumentent les chercheurs du laboratoire de biologie cellulaire de Versailles, les perspectives ouvertes tant pour la physiologie, la génétique et la biologie moléculaire végétales que pour l'amélioration des plantes, ont été à l'origine de la création de très nombreuses équipes chargées d'évaluer les possibilités de ces techniques. En particulier, la plupart des multinationales importantes sur le plan de la production de semences ont créé une équipe de ce type dans leur département de recherche. En France, la situation est beaucoup moins brillante (...) »²⁸. On ne saurait mieux signifier la nécessité d'entrer dans l'économie de la connaissance. Et les membres du laboratoire de demander des recrutements, des mutations, des locaux, du matériel, des thésards et des chercheurs étrangers invités : bref, les moyens de jouer sur la scène mondiale de la révolution biotechnologique.

1981 : LA GAUCHE, LA SCIENCE ET L'INDUSTRIE EN QUÊTE DE NOUVELLES SYNERGIES

L'alternance politique de 1981 est sans conteste très favorable à la cause des biotechnologies à l'Inra, par la proximité des liens entre une bonne partie des chercheurs et les partis de gauche qui entrent au gouvernement, mais également et surtout par la conviction progressiste et industrialiste qui anime le premier gouvernement de François Mitterrand. Dès le mois d'août 1981, Jean-Pierre Chevènement, ministre de la Recherche et de l'Industrie, crée une Mission des biotechnologies en charge de préparer un « programme mobilisateur » dédié. Un projet de programme d'avril 1982²⁹ constate le retard de la France en la matière : « L'évolution des biotechnologies au plan mondial est particulièrement rapide et contraste avec le développement insuffisant de notre recherche au cours de la décennie écoulée, avec l'inadéquation de nos entreprises face à un défi qui n'a pas été relevé avec les moyens adéquats quand il n'a pas été sous-estimé ou simplement ignoré. Dans ce contexte préoccupant, l'État doit jouer un rôle prépondérant en stimulant et en coordonnant la recherche et le développement dans tous les secteurs concernés, notamment en mobilisant le potentiel de recherche des établissements qu'il contrôle, et en veillant à sa valorisation par les entreprises, et enfin en améliorant le climat et les possibilités d'investissement de ces dernières ». Dans le programme définitif, baptisé « Essor des biotechnologies » et publié en 1982³⁰, il est précisé : « Dans certains cas, la compétitivité des secteurs bénéficiaires de ces recherches n'a de chance de se maintenir ou de s'améliorer que dans la mesure où une prise en compte permanente des progrès biotechnologiques sera assurée : il s'agit notamment de l'agriculture (semences en particulier), des industries alimentaires et des industries du médicament ; à l'évidence, il serait "suicidaire" pour un pays voulant garder la maîtrise de son développement, de ne pas faire l'effort nécessaire pour relever le défi ainsi lancé. »

La Commission définit les éléments essentiels d'un tel programme, comme cela est rapporté dans une note de 1984³¹ : « Les éléments essentiels de la stratégie définie par la Mission des Biotechnologies en juin 1982, lors de l'établissement du programme mobilisateur se définissent comme suit : - Le programme implique l'intervention de différents partenaires aux logiques différents, le rôle des pouvoirs publics étant d'assurer la coordination et la cohérence de leurs activités respectives ; - Le programme vise à susciter tous les moyens permettant de réaliser les investissements nécessaires à la recherche industrielle en matière de biologie ; - L'effort financier

²⁷ <http://jobs.inra.fr/Nos-metiers/Portraits/Michel-Caboche>

²⁸ LBC, Rapport à l'intention de la commission de biochimie de l'Inra, août 1980, archives Inra, document dactylographié, 24 p., p. 2.

²⁹ AN 20010125/4.

³⁰ AN 20010125/4.

³¹ AN 20010125/4.

Autour du programme mobilisateur « Essor des biotechnologies » (1982-1988), le 15 septembre 1985. De gauche à droite : Guy Paillotin (directeur général adjoint chargé des questions scientifiques de l'Inra), Pierre Douzou (président du programme), Jacques Poly (Pdg de l'Inra), Bertrand-Roger Lévy (responsable du service de presse de l'Inra), Paul Vialle (directeur général adjoint administratif et financier de l'Inra).



© Inra / Christian Slagmulder.

demandé à tous les opérateurs doit être en rapport avec celui consenti par d'autres nations industrialisées dans ce domaines ; - Enfin, le programme mobilisateur vise à concilier la recherche cognitive désintéressée qui enrichit le domaine de nos connaissances et dégage des "faits stratégiques" avec la recherche orientée qui permet de les valoriser ».

Malgré la forte résistance d'une partie de sa structure, notamment du côté de l'amélioration des plantes, l'Inra est pleinement intégré à cette stratégie biotechnologique nationale, et participe au premier rang au programme mobilisateur « Essor des biotechnologies », aux côtés des autres grands organismes de recherche publique : le CNRS, l'Inserm, l'Institut Pasteur et le CEA. Un inventaire des moyens consacrés aux biotechnologies est réalisé, et fait apparaître l'Inra en très bonne place aussi bien en termes de recrutement que de financement de programmes et d'équipements. Mais ces moyens sont dispersés dans un grand nombre de départements de recherche. Jacques Poly demande alors à André Berkaloff, qui a accompagné l'incubation de la biologie moléculaire à Toulouse dans les années 1970, un rapport sur les orientations de l'Inra en matière de biotechnologies, que ce dernier lui remet en juin 1982³². Les secteurs identifiés par André Berkaloff comme effectuant des travaux relatifs aux biotechnologies sont les suivants : Microbiologie industrielle ; Le vin et les biotechnologies ; Le lait et les biotechnologies ; La lutte biologique, biotechnologie particulière ; La fixation biologique de l'azote et sa maîtrise ; Les mycorhizes et leur exploitation ; La maîtrise de la cellule végétale. Il résulte de ce rapport que l'Inra pêche non par carence scientifique, mais par absence de gouvernance adéquate.

« Les biotechnologies au sens strict du terme, sont finalement très dispersées dans l'Inra et, dans l'ensemble, plus ou moins minoritaires dans les départements où elles sont représentées », écrit le rapporteur. « La dispersion de ces recherches est préoccupante car elle entraîne des conséquences plus ou moins graves. L'isolement des équipes, voire des hommes dans les équipes, entraîne souvent une tendance à "suivre" des techniques importées et à les adapter, faute de pouvoir mettre en œuvre une recherche originale, la qualité des hommes n'étant pas en cause. Lorsqu'il y a innovation, on constate parfois qu'au-delà de succès initiaux incontestables, les recherches butent rapidement faute de maîtrise suffisante du système utilisé ». De fait, les témoignages des membres du LBC l'attestent, la recherche française compte comme un succès d'arriver à se placer en deuxième ou troisième rang après des « premières » américaines la plupart du temps. Il ne s'agit pas encore d'impulser la recherche mondiale, mais d'être capable de la suivre.

Un problème aigu de coordination entre les départements de recherche est pointé par André Berkaloff, des chercheurs travaillant sur des problèmes voisins pouvant se trouver séparés par leurs instances de rattachement. Il est même parfois difficile de faire coopérer des équipes d'un même département, comme c'est le cas en Génétique et Amélioration des plantes. *« On peut donc dire que la création d'un nouveau département faciliterait incontestablement une meilleure utilisation des compétences à l'Inra dans ce domaine et permettrait*

³² AN 19900318/20, André Berkaloff, *Quelques orientations pour les recherches sur les biotechnologies à l'Inra*, juin 1982.



© Inra / Jean Weber.

André Berkaloff, président du Conseil scientifique de l'Inra et Joseph Bonnemaire, conseiller auprès du ministre de l'Agriculture et de la Forêt, Louis Mermaz, sur le stand de l'Inra au salon international de l'Agriculture en mars 1991.

un pilotage par un canal unique, ce qui théoriquement devrait faciliter les opérations. Mais un tel regroupement thématique n'ira pas sans un certain nombre de redécoupages, voire de réorganisations dans plusieurs départements. Dans la mesure où il semble exclu de l'accompagner par un regroupement physique des chercheurs dans la plupart des cas, on peut se demander si, dans ces conditions, l'objectif visé pourra être atteint avant que les biotechnologies aient perdu leur caractère artificiellement prestigieux. » Il faut donc réfléchir à un autre mode d'action, « reposant sur une série de projets coordonnés sous la direction d'un ou de plusieurs chefs de projet ».

En définitive, analyse André Berkaloff, « quelle que soit la solution retenue, il conviendra de se souvenir du fait qu'il pourrait être dangereux de trop distinguer entre sciences nobles (dont ferait partie la biotechnologie) et sciences qui ne le sont pas, ce qui entraînerait une désaffection pour certaines tâches qui incombent à l'Inra. Il y a là un problème certain vis-à-vis du département d'Amélioration des plantes. » Là est bien la difficulté principale pour la gouvernance de l'institut, obligée de maintenir des compétences pour l'heure moins demandées, mais également de faire vivre des interfaces particulièrement sensibles avec le monde agricole, les consommateurs, mais également les élus régionaux à l'heure de la décentralisation. Les biotechnologies, révolution en acte, constituent à la fois une exceptionnelle promesse de renouvellement des sciences agronomiques, et un facteur de déstabilisation majeur de la « maison Inra ». Les relations entre laboratoires et spécialités scientifiques sur le site de Versailles sont alors tout particulièrement sensibles, du fait justement que contrairement à ce que l'on pourrait penser, la biologie moléculaire a tout autant besoin de place - laboratoires, serres, parcelles d'essais - que les méthodologies plus traditionnelles de l'amélioration des plantes, représentant une concurrence objective pour l'accès à des moyens limités, notamment en région parisienne où les locaux sont sur-occupés.

Par ses liens avec le monde agro-industriel, l'Inra apparaît à l'équipe biotechnologique du ministère de la Recherche et de l'Industrie comme « l'Inra faisait exactement ce que l'on souhaitait faire », témoigne Guy Paillotin³³, biophysicien issu du CEA, alors secrétaire général des programmes mobilisateurs. En effet, par la réforme de 1984 faisant de l'institut un Établissement public à caractère scientifique et technique (EPST) et créant pour Jacques Poly la fonction nouvelle de PDG, le gouvernement assure à ce dernier une autorité sans partage sur la recherche agricole et agro-alimentaire. En retour, il peut attirer vers l'Inra d'importants crédits publics qui lui permettent de piloter l'essor des laboratoires de recherche dont il entend faire l'avant-garde de la nouvelle science agronomique. Dans la même logique, il mobilise ses unités de recherche de pointe pour capter les financements du premier programme « génie biomoléculaire » de la Commission européenne. Il parvient même à ce que l'Inra soit mieux représenté dans le comité consultatif scientifique du programme que tous les autres organismes scientifiques français. Cela lui permet, entre autres, d'initier un nouveau développement du laboratoire de biologie cellulaire de Versailles comme pôle de référence international en matière de biotechnologies végétales. « C'est incontestablement l'exploitation raisonnée et de plus en plus élaborée de la variabilité génétique qui doit fournir les meilleurs atouts de demain pour de nouveaux

³³ Guy Paillotin, Archorales, n° 14, 2012, p. 90.

progrès de l'agriculture et de l'élevage », s'enthousiasme-t-il devant l'Académie d'agriculture en 1982³⁴. À Versailles, on anticipe avec zèle cette nouvelle orientation, en recrutant des stagiaires et des doctorants dont les financements ne sont pas seulement publics, mais également industriels, en parfaite adéquation avec la politique de partenariat entre recherche publique et industrie défendue par Jean-Pierre Chevènement. En liaison étroite avec l'université d'Orsay, le LBC développe un véritable système intégré recherche-formation, qui préfigure ce que seront les unités mixtes de recherche dans la décennie suivante.

L'analyse de Guy Paillotin est particulièrement révélatrice du changement de ton adopté dans les sphères du pouvoir à l'endroit de l'Inra et de ses sciences du végétal. « Dans le cadre du programme des biotechnologies, j'ai été amené à regarder ce que chacun des organismes de recherche pouvait faire pour contribuer à leur essor. J'avais vu le CNRS. Je connaissais le CEA et, bien sûr, j'ai pris contact avec l'incontournable Inra qui n'avait pas une excellente réputation au sein du ministère [de la recherche]. (...) Le problème était d'obtenir le plus d'argent possible. Ce n'est pas beaucoup plus compliqué que ça. En plus, l'Inra était un peu à part, plus proche de l'agriculture que de ces sphères-là (...). Un jour au ministère je reçois notre ami Roger Bouchet, directeur général adjoint scientifique de l'Inra à l'époque. (...) Il vient au ministère me présenter l'Inra. Il l'a fait avec beaucoup d'intelligence. (...) Après une demi-heure d'entretien, je m'aperçois que l'Inra faisait exactement ce que l'on souhaitait faire dans le cadre des programmes mobilisateurs parce qu'il fédérait de la recherche fondamentale et de la recherche plus finalisée. Il assurait le transfert de ses acquis avec les instituts techniques ou des GIE divers et variés, les semenciers notamment. (...) J'étais assez impressionné et je l'ai dit autour de moi. Là, l'Inra a été bien vu d'une partie du ministère. (...) J'ai découvert à cette occasion que tout ce que nous voulions mettre en œuvre était aussi envisagé par l'Inra. J'ai constaté qu'en matière de biotechnologies, il n'y avait pas énormément de choses mais qu'il y avait de bons projets. Puisqu'il fallait lancer un programme, cela tombait bien »³⁵.

Les retombées en termes de développement du potentiel en biologie moléculaire sont spectaculaires. Dans le domaine de la biochimie végétale par exemple, on assiste à un véritable boom des recrutements à la fin des années 1980, les biologistes moléculaires prenant quasiment tous les postes ouverts au concours³⁶. Le rapport d'activité du LBC pour la période 1981-1983³⁷ traduit bien cette période d'euphorie pour la recherche en biologie fondamentale à l'Inra : recrutements, budgets, résultats et publications, tout est à la hausse. Ce qui pour autant ne signifie pas l'abondance : les instruments de la biologie moderne coûtent de plus en plus cher, les serres nécessaires à des mise en culture sous contrôle strict posent des défis technologiques immenses, et l'accueil de doctorants et de stagiaires provoque une véritable crise du logement à Versailles. Comme l'atteste le témoignage d'Yves Chupeau, le partage des bureaux, des équipements et des enveloppes, qui donne des airs autogestionnaires au collectif, est en réalité un principe de survie bien compris.

Les trois orientations de recherche de l'équipe : techniques de modification du génome, exploitation de celles-ci pour résoudre les problèmes identifiés par le secteur de l'amélioration des plantes et production de souches génétiquement modifiées à partir de la plante modèle du tabac, traduisent la volonté d'occuper une position centrale et stratégique dans le champ des productions végétales, avec l'établissement d'une hiérarchie nette entre maîtrise des processus et application. Cette même année 1983, Georges Pelletier parvient à produire pour la première fois un colza mâle stérile par fusion de protoplastes, en appliquant les méthodes développées sur les mitochondries de tabac mené en collaboration avec Geneviève Belliard au laboratoire d'amélioration des plantes d'Yves Demarly à Orsay³⁸ : les biotechnologies commencent à faire la preuve de leur efficacité, ce qui ne va pas sans tensions, notamment avec le département de Génétique et d'amélioration des plantes, resté pour l'essentiel sur ses propres méthodes de sélection. De fait, les contestations montent de toutes parts, chaque communauté de chercheurs mettant en avant sa propre échelle d'entrée dans les phénomènes biologiques – la plante, le peuplement, l'écosystème cultivé - déniaient à la biologie moléculaire la capacité à résoudre les problèmes de l'agronome. Au sein du centre de Versailles, les relations sont particulièrement tendues, comme l'atteste le témoignage Archorales de Frantz Rapilly, alors président du centre, et lui-même très critique vis-à-vis des « prétentions » de la biologie moléculaire³⁹. Mais quel que soit son souci d'assurer la paix interne, Jacques Poly ne désavoue jamais ses biologistes moléculaires versaillais, les aiguillonnant au contraire pour démontrer la capacité de l'institut à rivaliser avec la recherche internationale tant privée que publique. La participation du LBC à un consortium français impliqué dans un contrat européen pour le clonage d'un gène de résistance à un herbicide⁴⁰ est emblématique de cette stratégie

³⁴ Comptes rendus de l'Académie d'Agriculture de France, séance du 28 avril 1982, p. 676.

³⁵ Guy Paillotin, Archorales, n° 14, 2012, p. 82.

³⁶ Christian Poncet, *La biologie moléculaire à l'Inra...*, ouv. cité, p. 29.

³⁷ LBC, *Rapport d'activité septembre 1981 – septembre 1983*, document dactylographié, archives Inra Versailles, 42 p.

³⁸ *Les chercheurs et l'innovation. Regards sur les pratiques de l'Inra*, Inra éditions, 1998, p. 312 sq.

³⁹ Frantz Rapilly, Archorales, témoignage collecté en 1995.

⁴⁰ Idem, p. 16.



Jean-Pierre Bourgin présente les activités du Laboratoire de biologie cellulaire lors d'une visite, en 1985, au centre de Versailles du ministre de l'Agriculture, Michel Rocard, accompagné de Jacques Poly, Pdg de l'Inra, et de Guy Paillotin, directeur général adjoint.

© Inra.

institutionnelle. Comme l'écrivent Christophe Bonneuil et Frédéric Thomas⁴¹, « la génomique marque aussi un tournant dans l'insertion de la recherche agronomique dans son espace géographique. La génomique est en effet un vecteur puissant de mise en commensurabilité de l'ensemble des espèces végétales et des territoires agricoles », induisant un hiatus entre l'échelle de référence d'une recherche toujours financée et pilotée par le ministère de l'Agriculture, et celle d'un horizon scientifique globalisé.

La commission de biotechnologie, créée en 1983 pour connecter les équipes dispersées au sein de l'Inra, entre elles d'une part, et avec la recherche nationale et internationale d'autre part, peut afficher des soutiens prestigieux, réunis sous l'autorité d'André Berkaloff : Philippe Kourilsky et Gérard Buttin de l'Institut Pasteur, Dusko Ehrlich, alors en poste à l'Institut Jacques Monod, et cinq autres chercheurs issus du monde universitaire français. Normaliens et polytechniciens, à forte tonalité biophysicienne, sont les bonnes fées de l'essor des biotechnologies à l'Inra. Rien d'étonnant à ce que les chercheurs d'autres disciplines considèrent la biologie moléculaire comme une sorte de cheval de Troie. Mais pour assurer le triomphe de cette stratégie, il faut des débouchés industriels à un horizon pas trop éloigné. Or, Jacques Poly lui-même reconnaît en 1987 les difficultés de trouver des partenaires solides : « lorsqu'on invente une nouvelle famille de molécules, il n'y a pas beaucoup de gens capables en France de valoriser des résultats de cette nature ; Rhône-Poulenc, Roussel-Uclaf et c'est à peu près tout »⁴². Pourtant, ajoute-t-il immédiatement, l'agroalimentaire est le seul secteur susceptible de dégager de la valeur ajoutée, à l'exportation notamment. Et au sein du LBC notamment, les financements privés de thèses ou de contrats de recherche sont clairement visibles. Mais sans volontarisme politique et industriel de portée générale, l'Inra est réduit à l'impuissance. À quoi bon développer des biotechnologies révolutionnaires si les percées en biologie fondamentale ou en maîtrise des outils de la génomique sont accaparées par des firmes qui ne s'intéressent qu'à leurs marges bénéficiaires et qui sont prêtes pour cela à asservir la profession agricole et à tromper le consommateur ? Il convient donc de réaffirmer avec force la mission de service public de la recherche, leitmotiv d'un Alain Deshayes, qui expérimente dans cette période les difficultés de joindre à une activité scientifique à part entière une veille sur les évolutions sociétales et une participation au débat sur les orientations de la recherche.

Intervenant devant le conseil d'administration de l'Inra en 1985, Guy Paillotin affirme diplomatiquement mais fermement sa ligne politique : « La mission de l'Inra demeure la même : elle est de rendre service au monde de l'agriculture, aux industries amont et aval, mais aussi de tenir compte des changements qui s'opèrent dans l'environnement, notamment scientifique. Il faut, pour un organisme comme le nôtre, être sûr de répondre aux demandes des professionnels dans les dix ans à venir. De toute évidence, nous devons tenir compte du progrès de la biologie en général et des biotechnologies et nous faisons l'effort qui convient »⁴³. Contrairement aux apparences, la *big science* que défend Guy Paillotin n'est donc pas la recherche fondamentale. Comme il le

⁴¹ Christophe Bonneuil et Frédéric Thomas, « L'Inra dans les transformations des régimes de production des savoirs en génétique végétale », dans Bonneuil C., Denis G. et Mayaud J.-L. (dir.), *Sciences, chercheurs et agriculture. Pour une histoire de la recherche agronomique*, 2008, Quae / L'Harmattan, pp. 113-135, p. 127.

⁴² Gilles Denis, *Recueil de données pour l'histoire de l'Inra*, Document interne, 1996, p. 168.

⁴³ Cité dans : Gilles Denis, idem, p. 157-158.

Sur le stand de l'Inra au salon international de l'Agriculture, en 1990, Pierre Douzou, président de l'Inra, reçoit Henri Nallet, le ministre de l'Agriculture et de la Forêt. Entre eux, en arrière-plan, Michel Souplet, président du Centre national des expositions et du concours agricoles (Ceneca).



© Inra / Gérard Paillard.

fait savoir assez abruptement aux cadres scientifiques de l'Inra⁴⁴, s'il avait voulu rester sur le front de science de la biophysique, il ne serait pas venu à l'Inra. Ce qui l'intéresse, c'est la recherche comme instrument d'anticipation stratégique pour le développement industriel national. En cela, il est parfaitement en harmonie avec les chercheurs du LBC, convaincus des débouchés de leurs recherches.

De fait, les moyens mis par Jacques Poly dans le développement des biotechnologies ne tardent pas à produire des résultats marquants. Contrairement à l'expérience directe de ce dernier dans le développement de la génétique quantitative animale dans les années 1950-1960, qui avait requis des efforts de longue haleine pour construire des réseaux de collecte de données statistiques, la biologie moléculaire appliquée au végétal peut se mettre au travail immédiatement après l'acquisition des appareils scientifiques nécessaires et les premiers recrutements de jeunes chercheurs spécialisés. Fonctionnant de manière intégrée à l'échelle internationale, abolissant les frontières entre le végétal, l'animal et l'humain, utilisant les mêmes outils et les mêmes méthodes, la biologie moléculaire constitue le fer de lance d'une économie de la connaissance globalisée, capable de capitaliser très vite sur des progrès théoriques, instrumentaux ou de manipulation de plantes modèles.

Dès 1983, Pierre Douzou (1926-2000), biophysicien de renom qui anime le programme national du ministère de la Recherche « Essor des biotechnologies » peut tirer un bilan positif des débuts du projet, qui, sans toucher aux grands équilibres entre départements et entre centres de recherche, a permis d'atteindre les synergies attendues sur les thématiques prioritaires de la biologie cellulaire végétale, de l'étude des interactions plantes/micro-organismes, de l'étude des cellules animales et des premiers essais de mise en culture des innovations biotechnologiques. Versailles pour les productions végétales, Jouy-en-Josas pour les productions animales, s'affirment comme les pôles directeurs des sciences agronomiques nationales, dans un mouvement assumé de « laboratorisation » de la recherche agronomique.

Dans le domaine des sciences du végétal, la bataille est toutefois particulièrement âpre, sans doute du fait de la rapidité fulgurante des conquêtes réalisées par la biologie moléculaire et d'une connexion plus efficace avec la recherche internationale. C'est encore et toujours le département de Génétique et d'Amélioration des plantes, vaisseau amiral de l'Inra depuis sa création, qui constitue le lieu clos de toutes les tensions. Deux tendances antagonistes s'y dessinent très rapidement, même si certains acteurs peuvent changer de camp ou tenter de faire vivre des espaces de dialogue entre elles. Versailles est le principal théâtre de l'affrontement,

⁴⁴ Guy Paillotin, Archorales, p. 90.

les troupes dijonnaises et toulousaines étant appelées en renfort par les uns, consignées dans leurs centres par les autres. À l'extérieur du département également, on entend exercer un droit d'inventaire sur les promesses des biotechnologies, et rappeler que la demande de science d'un monde complexe ne peut se résumer à des manipulations *in vitro* : la qualité des produits, la prise en compte de l'environnement, des paysages, des enjeux sociaux de la production agricole et alimentaire, impliquent de penser aussi à d'autres échelles, avec d'autres méthodes. Le département d'Agronomie, notamment, se distingue par ses efforts pour relever le défi de l'optimisation des grandes cultures, en développant des outils de suivi extrêmement fins des itinéraires techniques des exploitants.

Malgré le soutien explicite de Jacques Poly et de Guy Paillotin au développement des biotechnologies, le Laboratoire de biologie cellulaire de Versailles a toutes les peines du monde à exercer une action centripète sur les forces scientifiques dispersées au sein de l'Inra, la direction du département se révélant ouvertement hostile aux ambitions de l'équipe versaillaise, et bon nombre de chercheurs et de personnels de la « maison Inra » s'alarmant de la perte du lien avec l'agriculteur et le consommateur que représente la mise au premier plan des méthodes de la biologie moléculaire. La difficulté à trancher ce conflit provient essentiellement des stratégies scientifiques mises en œuvre par les uns et par les autres pour corriger les points faibles de leurs pratiques, jusqu'à inverser les fronts sur certains aspects. Ainsi, c'est à l'initiative d'Alain Deshayes, nommé directeur scientifique adjoint du secteur végétal en 1986, qu'est créée en 1987 une commission Génie génétique et environnement, en charge de l'évaluation des risques environnementaux liés à l'expérimentation en extérieur des organismes génétiquement modifiés. En effet, cette même année 1987, l'Inra effectue ses premiers essais de mise en culture et, échaudé par le précédent californien de contestation d'un épandage expérimental de « bactéries antigel » sur des fraisiers, préfère anticiper les réactions et contrôler aussi bien l'expertise que la concertation et la communication sur les dispositifs de mise en culture. C'est ainsi que la commission dont Alain Deshayes est le secrétaire général (Guy Paillotin en étant le Président), est chargée de « l'approche scientifique et prospective des conséquences de toute nature de la construction et de l'emploi d'organismes modifiés génétiquement, ainsi que de la réflexion méthodologique préalable sur les conditions de leur expérimentation au sein de l'institut ». S'appuyant sur l'expérience de cette commission, Alain Deshayes propose en 1990 la création d'une « structure publique de suivi et d'évaluation de tous les essais en milieu ouvert ». Mais le projet ne connaît pas de suites au sein de l'Inra⁴⁵, et le travail de réflexion mené dans cette période ne parvient pas à se constituer en doctrine mobilisable par la direction de l'institut. Désormais en position de force, devenus chercheurs seniors et reconnus nationalement et internationalement pour leurs résultats scientifiques, les membres du LBC ne peuvent plus se présenter comme des *outsiders* : leur visibilité fait d'eux le centre d'attention de tous, à un moment où la société, travaillée par le délitement du modèle industrialiste, est en train de basculer dans sa représentation des sciences et des technologies.

LES BIOTECHNOLOGIES DANS LA TEMPÊTE

Au tournant des années 1990, la biologie cellulaire a pour l'essentiel gagné la bataille de la légitimité scientifique, elle s'est assurée de moyens conséquents pour travailler, et elle brille particulièrement dans les bilans scientifiques de l'institut. Contrairement aux chercheurs de la génération de Georges Morel, qui voyaient chacune de leurs intuitions gagnantes immédiatement entravée par des difficultés nouvelles, les contraignant à changer de plante modèle, de méthodologie ou de système d'alliance, les acteurs de la « révolution biotechnologique » ont atteint un niveau de généricité qui leur a permis, à l'instar de la science internationale, d'accumuler des résultats spectaculaires à partir d'un corpus cohérent et pérenne. De ce point de vue, le pari gagnant d'*Arabidopsis* aura été le dernier aléa majeur de la biologie végétale. Ainsi, les figures de proue du LBC sont montées en grade, faisant de la biologie moléculaire le secteur où les directeurs de recherche sont en moyenne les plus jeunes au sein de l'Inra. Mais les oppositions internes ne désarment pas, et surtout, l'horizon des débouchés industriels se couvre de nuages avec la montée de la contestation sociale des produits des technosciences, notamment appliquées à l'alimentation.

La nomination du biophysicien Pierre Douzou (1926-2000) à la présidence de l'Inra en 1988, suite au départ en retraite de Jacques Poly, semble pourtant renforcer l'orientation scientifique de l'institut. Le nouveau président, qui a fait l'essentiel de sa carrière au CNRS, est en effet un partisan convaincu des biotechnologies. La création en 1989 de la Commission de génie génétique, chargée de la réflexion sur les protocoles scientifiques, n'a nullement pour objectif d'entraver le passage des OGM du laboratoire au champ, mais de le réguler.

⁴⁵ Très vite politisés, les enjeux du contrôle des essais en plein champ sont pris en main par le ministère de la Recherche, qui crée la Commission du génie génétique (CGB), et par celui de l'Agriculture, qui crée la Commission du Génie biomoléculaire (CGBM). Si les chercheurs du LBC sont actifs dans ces deux instances, c'est au titre de leur expertise scientifique, mais sans porter la parole de leur institut.

La France fait alors figure de pays particulièrement ouvert aux biotechnologies en comparaison avec le reste de l'Europe. Mais la « maison Inra » ne suit pas son président dans son orientation vers la *big science*, les principales directions scientifiques, notamment, se repliant sur elles-mêmes dans un attentisme prudent, voire dans une guérilla sourde. Dans la vie politique nationale, le progressisme du Parti socialiste s'érode de manière préoccupante, et les nouvelles tendances émergentes de la vie sociale et culturelle n'ont rien pour rassurer les héritiers du positivisme scientifique : l'heure est au désenchantement vis-à-vis de la modernité, et à l'expression d'aspirations individuelles et collective dégagées de l'utilitarisme et du technicisme dominants de la société de marché. Si la technophilie a encore de beaux jours devant elle dans les domaines des télécommunications et de la santé, elle est en revanche sérieusement battue en brèche pour tout ce qui touche à la « nature » et à l'alimentation. L'écologie politique s'affirme dans la vie publique, et séduit y compris une frange du monde scientifique, légitimement inquiet de l'impact du consumérisme et du productivisme sur la biosphère et sur la santé humaine.

Le départ à la retraite de Pierre Douzou en 1991 sonne la fin d'une génération de chercheurs formée dans l'enthousiasme pour la science des décennies fordistes. Guy Paillotin, qui prend le fauteuil de président de l'Inra dans un contexte difficile de grandes manifestations d'agriculteurs, qui entendent requalifier le terme de « paysans » contre l'imaginaire techniciste des « entrepreneur de cultures », comprend que la science a besoin de profondément revoir son discours si elle veut garder son rôle de conceptrice du « progrès ». Dès lors, les biologistes de l'Inra sont avertis qu'il leur faudra à nouveau faire leurs preuves, mais dans une toute autre arène : celle du débat public sur les orientations de la recherche. Pour les chercheurs du LBC, orphelins de leur directeur et animateur Jean-Pierre Bourgin, précocement disparu en 1994 à l'âge de cinquante ans, c'est une toute autre histoire qui commence, dans un espace très différent de celui de la compétition scientifique. Et si la figure d'Axel Kahn, porte-drapeau de la cause du progrès par la recherche, permet tout d'abord aux biologistes de l'Inra d'argumenter de manière générale sur le lien entre science, santé et environnement, très rapidement il s'avère que la contestation sociétale se porte prioritairement et vigoureusement sur l'économie de la promesse de leur propre monde de pratiques, celui de la lutte technique contre les aléas des productions végétales, sans alliance possible avec le monde biomédical pour conjurer le choc de défiance. L'Inra se rend compte, mais un peu tard, qu'il n'a pas fait la pédagogie de ses recherches, et notamment de la technique du transfert de gènes et de ce que celle-ci dit du potentiel de la nature. Dans une inversion spectaculaire de la figure de la peur, ce n'est désormais plus le spectre du manque qui effraie le consommateur, mais celui de la corruption des fruits de la société d'abondance par l'outrepassement du tabou de la frontière entre objets vivants et objets techniques, générant une



© Inra / Jean Weber.

En novembre 1991, Federico Mayor, directeur général de l'Unesco (au centre, derrière le rétroprojecteur), et deux de ses collaborateurs en visite à l'Inra de Versailles écoutent Jean-Pierre Bourgin, directeur du laboratoire de biologie cellulaire avec à sa gauche en arrière-plan trois chercheurs, Jacques Tourneur, Marie-Angèle Grandbastien et Christophe Robaglia.

Guy Paillotin, nouveau président de l'Inra, en visite au centre de Versailles, au printemps 1993, avec sur sa gauche René Ozon, directeur général adjoint de l'Inra, Robert Ducluzeau (président du Centre de Jouy-en-Josas), Frantz Rapilly (président de Centre de Versailles) et Jean-Pierre Bourgin, et sur sa droite en arrière-plan André Gallais.



© Inra / Jean Weber.

nouvelle aspiration collective à la « naturalité » de l'alimentation et, par effet retour, à la réinscription des espaces productifs dans un idéal paysager pré-moderne.

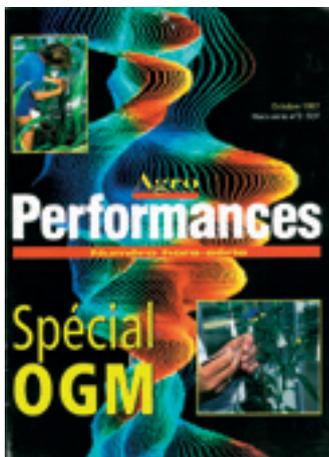
En 1992, échaudé par l'affaire du sang contaminé par le virus du sida et inspirée par l'exemple des autres pays européens, l'Assemblée nationale légifère sur les OGM en donnant à la Commission du génie biomoléculaire la mission d'évaluer les risques environnementaux et sanitaires de la dissémination des OGM⁴⁶. Appuyé par l'Académie des sciences, Axel Kahn défend une politique de diffusion maîtrisée, argumentant que les pratiques anciennes de sélection animale et végétale comportaient elles aussi des risques, et que les OGM auraient plutôt tendance à réduire les aléas. Dès 1994 cependant, des travaux menés à l'Inra de Rennes viennent fragiliser ce discours rassurant, révélant qu'un colza OGM résistant aux herbicides produit des échanges de gènes avec des plantes sauvages, générant un risque de création de « mauvaises herbes » résistantes. De même, la présence d'un gène de résistance aux antibiotiques dans un maïs OGM résistant à la pyrale suscite la polémique au sein même de la communauté scientifique et de l'Inra. Agronomes et écologues sonnent l'alarme sur les effets systémiques potentiels de la dissémination de plantes OGM. Très rapidement, la controverse dépasse le monde de la recherche pour se développer dans les grands médias. Le journal *Libération* fait sa une le 1^{er} novembre 1996 sur le « soja fou », suite à l'arrivée en Europe le mois précédent des premiers cargos de soja transgénique américain. Les associations de consommateurs et de défense de l'environnement, Greenpeace notamment, entrent en scène, avec des actions très médiatisées. La direction de l'Inra tente de réagir, en ouvrant des débats internes et externes, et en mettant en place des outils de gestion de la controverse, en mobilisant notamment les sciences sociales⁴⁷.

En janvier 1997, Guy Paillotin infléchit notablement le discours de l'Inra sur les OGM en déclarant qu'« un suivisme aveugle, guidé par le simple souci de relever un défi technologique, pourrait ne pas être favorable à nos intérêts »⁴⁸. La CGB n'est plus à même d'exercer les missions qui lui avaient été confiées par le Législateur, et son président Axel Kahn, désavoué par le gouvernement d'Alain Juppé, présente sa démission en février 1997 - et, de dépit, prend ses quartiers chez Rhône-Poulenc. La rupture est en voie d'être consommée entre

⁴⁶ La loi de 1992 est la transposition dans le droit national de la Directive 90/220/CEE qui régleme la dissémination volontaire, dans l'environnement – culture et consommation - d'organismes génétiquement modifiés.

⁴⁷ Pierre-Benoît Joly et alii, *L'innovation controversée: le débat public sur les OGM en France*, Grenoble, Inra, Rapport pour le Ministère de l'Agriculture, DGAL, 2000.

⁴⁸ Circulaire en date du 8 janvier 1997, citée dans : Christophe Bonneuil et Frédéric Thomas, *Gènes, pouvoirs et profits...*, ouv. cité, p. 386.



Salon international de l'Agriculture 2001, Paris.
Au stand de l'Inra, le Premier ministre, Lionel Jospin, entre à sa droite le président de l'Inra, Bertrand Hervieu, et à sa gauche le ministre de l'Agriculture et de la Pêche, Jean Glavany.



© Inra / Christophe Maître.

biotechnologies et société. Le retour de la gauche au pouvoir en juin 1997, avec la formation d'un gouvernement incluant des écologistes, constitue naturellement un signal négatif de plus pour les partisans des biotechnologies, même si le géochimiste Claude Allègre, au ministère de la Recherche, semble capable de défendre le discours de la science. Mais le ministère Jospin choisit de faire du « principe de précaution », issu des débats de 1992 à Rio de Janeiro, le guide de l'action gouvernementale. Le Conseil économique et social, sans désavouer le monde de la recherche, rend un avis pour le moins circonspect en 1999⁴⁹ : « *Le recentrage du débat et l'adoption d'une politique nouvelle, cohérente et forte sont donc indispensables, tant au niveau national qu'à l'échelle européenne. Aujourd'hui, les OGM et le génie génétique ouvrent de nouvelles perspectives pour l'agriculture et l'alimentation, notamment dans le domaine de la qualité et des modes de production. L'Europe doit investir dans cette voie pour répondre aux impératifs économiques, agronomiques et de recherche dont dépend sa compétitivité. Mais l'introduction des OGM doit encore rencontrer l'approbation des consommateurs, des agriculteurs et de la société* ».

Avec le développement du mouvement des « faucheurs volontaires » qui détruisent les essais aussi bien de la recherche privée que publique, les OGM font l'objet d'un mouvement de refus qui semble irrésistible. Les tentatives pour organiser la coexistence entre OGM et non-OGM par la certification attisent les tensions au lieu de les apaiser⁵⁰. Opérations de communication et conférences de citoyens n'y font rien ou presque, la situation est bloquée. Craignant pour leur image, les industriels et surtout la grande distribution se désengagent, sonnante le glas des partenariats avec la recherche publique. Guy Paillotin en tire les conséquences : l'Inra interrompt les projets en cours d'élaboration et sort de la course aux obtentions végétales, laissées à la recherche privée. Symétriquement, il donne son feu vert au lancement jusqu'alors retardé de l'action incitative programmée (AIP) sur les impacts environnementaux des OGM.

L'Inra, engagé à partir du printemps 1997 dans une profonde réforme de sa gouvernance et de ses périmètres d'action, fait désormais clairement le choix de l'expertise au service du bien commun. De fait, la mission confiée en avril 2000 par les ministres de l'Agriculture et de l'Environnement au Commissariat général du Plan, sous la direction de Bernard Chevassus-au-Louis, ancien directeur scientifique de l'Inra, d'étudier les conséquences à moyen et long terme de l'usage en agriculture des plantes génétiquement modifiées, ne s'inscrit pas dans une quelconque tentative de relance : il s'agit bien, comme l'exprime en introduction du rapport le commissaire au Plan Jean-Michel Charpin, de « repenser la responsabilité » comme principe directeur des politiques publiques⁵¹.

⁴⁹ Avis adopté par le Conseil économique et social au cours de sa séance du 7 juillet 1999, p. 264.

⁵⁰ Programme de recherche « Pertinence économique et faisabilité d'une filière » sans utilisation d'OGM », coordonné par Egizio Valceschini, Inra, mars 2001. Pour une analyse contextuelle, voir Céline Granjou et Egizio Valceschini, « Certifier en situation d'incertitude : le cas des OGM », dans *Natures, Sciences, Sociétés*, 2004/4 (Vol. 12), pp. 404-412.

⁵¹ Commissariat général du Plan, *OGM et agriculture : options pour l'action publique. Rapport du groupe présidé par Bernard Chevassus-au-Louis*, septembre 2001, p. 4.



© Genopole.

Novembre 2001, visite au Genopole d'Evry de Laurent Fabius, ministre de l'Economie, des Finances et de l'Industrie, et de Roger-Gérard Schwartzberg, ministre de la Recherche, avec Jean-Paul Chaudron à leur droite et Pierre Tambourin à leur gauche.

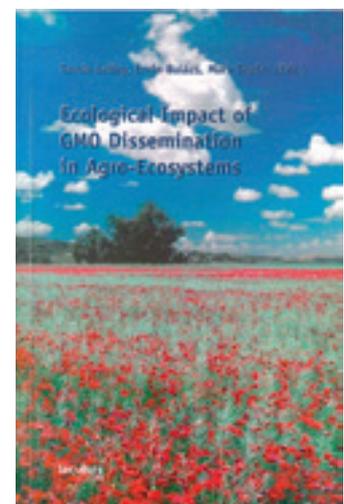
Dès lors, si la génomique végétale demeure l'une des activités d'excellence de l'Inra, avec le symbole du lancement du Genopole d'Evry, c'est pour de tout autres finalités que celles envisagées vingt ans plus tôt. Le département Génétique et amélioration des plantes est entièrement réorganisé et confié à la direction de Marianne Lefort, généticienne de formation, sous la responsabilité de Guy Riba, originaire pour sa part de la recherche en zoologie, et nommé directeur scientifique du secteur « Plantes et produits du végétal ». Le département entre de fait dans une nouvelle époque de son développement, à la fois en intégrant les acquis de la génomique, et en se donnant des objectifs neufs, liés à des problématiques telles que la conservation de la biodiversité cultivée, dans un partage explicite des rôles entre la recherche publique incarnée par l'Inra, sa filiale Agri-Obtentions chargée de faire vivre l'interface avec les sélectionneurs, et enfin la « recherche et développement » privée, en voie d'internationalisation et de concentration accélérées⁵². C'est là tout le paradoxe de la révolution biotechnologique à l'Inra : ses héros sont fêtés, à l'instar de Georges Pelletier, premier lauréat des « lauriers » de l'Inra en 2006 ; mais ses propositions principales sont remises, faut d'espace des possibles pour les développer. Le nouveau département de Génétique et d'Amélioration des Plantes parvient à solder les querelles du passé et, d'une certaine manière, légitime le long détour fondamental des approches molécularistes. Mais la « biologie à haut débit » qui se trouve désormais promue par la direction de l'institut elle-même, avec l'appui de son conseil scientifique, présidé par le biologiste Pierre Tambourin - par ailleurs directeur général du Genopole d'Evry -, n'a pas pour finalité centrale d'« éditer » des plantes, mais de construire une expertise systémique sur la diversité végétale et ses usages⁵³.

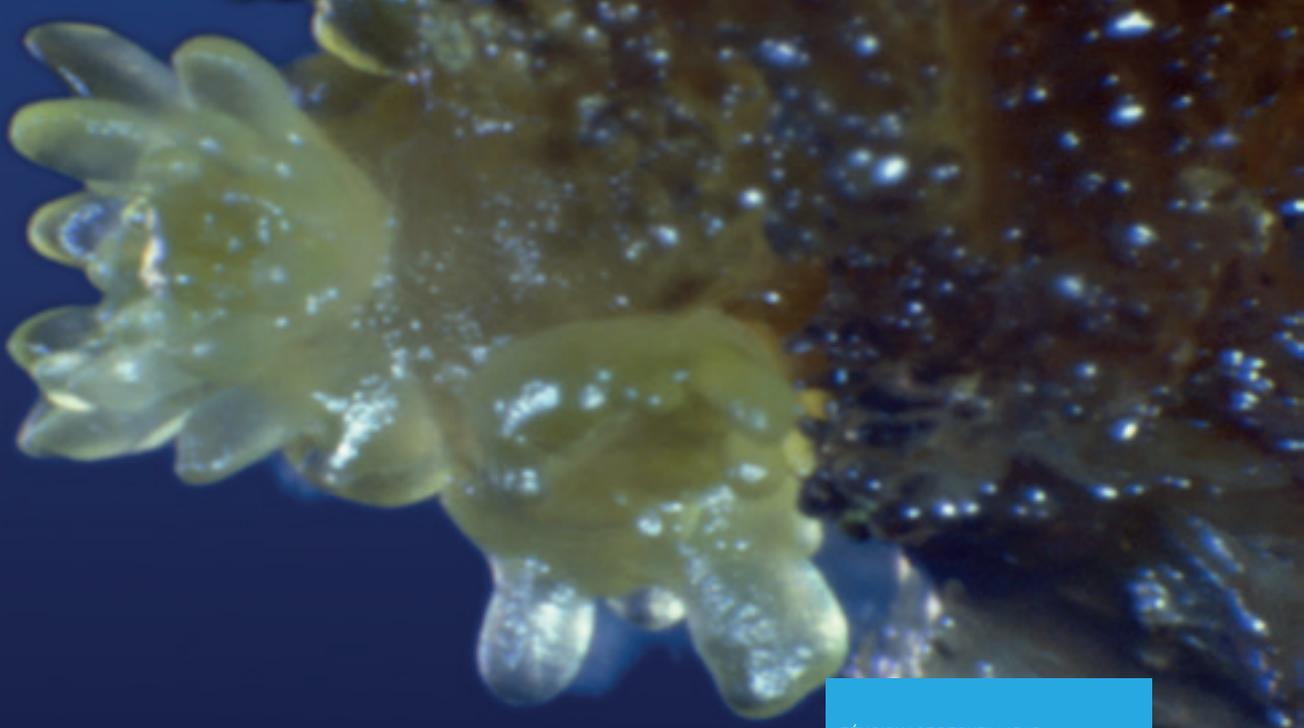
En termes historiques, la révolution biotechnologique, fondée sur une philosophie du contrôle technologique des aléas naturels, s'est trouvée en porte-à-faux avec l'évolution sociale et culturelle de la France et de l'Europe de la fin du XX^e siècle, engagées dans une réévaluation de la nature comme valeur et de l'alimentation comme acte culturel et même moral. L'Inra en a pris acte, selon des modalités complexes héritées de sa tradition hybride de scientificité et d'ingénierie publique, non pour renoncer à porter le « progrès » agronomique, mais pour en réinterroger la définition et les outils⁵⁴. Dans l'économie de la connaissance du tournant du millénaire, ce sont les pays neufs, avec les États-Unis comme leader, qui ont fait le choix d'implémenter la révolution biotechnologique, en cohérence avec leur histoire agraire et alimentaire propre, fondée sur les modèles historiques de la plantation et de l'*agribusiness* à fort investissement technique et capitalistique. La science européenne, qui disposait peu ou prou des mêmes savoirs génériques et des mêmes outils technologiques, s'est trouvée pour sa part mise face au défi de refonder son lien à la société et au politique. Il lui a fallu depuis lors emprunter d'autres chemins pour réinventer, à l'heure de la crise environnementale, alimentaire et sociétale généralisée, ce que veut dire « guérir les plantes », et au service de quoi la recherche en biologie végétale peut et doit se mettre.

⁵² Marianne Lefort et Guy Riba, Quelles perspectives pour l'innovation variétale à l'Inra ?, Rapport interne, Inra, mai 2003, 107 p. Une version résumée de ce rapport a été publiée dans un numéro spécial du Courrier de l'environnement de l'Inra : *Les dossiers de l'environnement de l'Inra*, n° 30, octobre 2006, p. 57-64.

⁵³ Sur la maturation de cette nouvelle doctrine, voir notamment : Actes des journées du Conseil scientifique, « Quelques éclairages sur... la génomique », Paris, Inra, 28 novembre 2000, document interne, 85 p.

⁵⁴ Emblématique de cette phase de réflexivité collective est le colloque sur l'amélioration des plantes tenu à Montpellier les 17 et 18 octobre 2002. Pierre Boistard, Claire Sabbagh et Isabelle Savini, (éd.), *L'amélioration des plantes. Continuités et ruptures*, Paris, Inra, janvier 2004, np.





Régénération de bourgeons de laitue albinos sur une colonie cellulaire dérivée d'un protoplaste en culture in vitro, 1991.
© Inra/Yves Chupeau.

TÉMOIGNAGE RECUEILLI PAR
CLAIRE MOUSSET-DÉCLAS
& CHRISTIAN GALANT
LE 12 MARS 2009 À L'INRA DE VERSAILLES

YVES CHUPEAU

DIRECTEUR DE RECHERCHES, BIOLOGIE VÉGÉTALE, INRA VERSAILLES

Sans être issu du monde agricole, Yves Chupeau est dès son enfance en contact avec ce milieu social et avec la campagne, dans « une ambiance générale positive de reconstruction et de réconciliation civile » et dans une époque où « nourrir la France, longtemps affamée » est un impératif. Ingénieur agronome de formation, il fait toute sa carrière à l'Inra où sa passion précoce pour la biologie lui est une manière de rester en contact avec ce milieu et, surtout, de lui devenir utile par la science.

POURRIEZ-VOUS NOUS PARLER DE VOS ORIGINES ET DE VOTRE ENFANCE ?

Je suis né le 15 juin 1944 à Paris dans le XIV^e arrondissement, donc peu après le débarquement et deux mois avant la Libération de Paris. Selon mes parents, j'ai bien failli ne pas exister car, déjà acrobate *in utero*, j'avais deux tours de cordon ombilical autour du cou, de sorte que l'on a dû m'extirper de force et que j'en suis resté sans voix pendant plus d'une dizaine de minutes. Mon existence est due à l'acharnement de la sage-femme qui, de bains chauds en bains froids, a fini par me ramener à la vie au risque de complications neurologiques, qui ne sont pas encore survenues !

Mon père était journaliste. Après un passage à l'AFP (Agence France Presse) à la Libération, il collabora à un bulletin économique, avant de rejoindre le Centre technique des industries de la fonderie pour assurer la communication du Centre technique et l'édition du bulletin du CTIF. Ma mère a cessé de travailler à ma naissance, et comme j'ai eu une sœur et trois frères sur une période de dix-neuf années, elle n'a pas repris d'activité extérieure à la famille. Ni ma sœur, institutrice, ni mes deux frères vivants, ingénieurs, l'un dans l'aviation civile et l'autre au CEA (Centre de l'énergie atomique), ne partagent mon goût pour la biologie. Je pense que mon attirance pour la biologie est un penchant individuel, renforcé par la conjonction de trois influences successives et conjuguées.

En premier lieu, et comme beaucoup de mes collègues, il s'agit de l'immersion dans le milieu agricole. Dès ma plus tendre enfance, j'étais très attiré par la vie à la campagne. Mes grands-parents maternels étaient originaires d'un tout petit village du Poitou, Nouzières, qui regroupait une dizaine de petites fermes traditionnelles dans la plaine de Mirebeau, où je passais pratiquement



Portrait, 2000.

© Inra / Jean Weber.

toutes les vacances. Du plus loin que je me souviens, ces périodes campagnardes me procuraient un ravissement renouvelé très épanouissant : en vacances chez des grands-parents aimants, je jouissais d'une liberté presque totale d'aller où je voulais car tout le monde se connaissait. Dans une ambiance générale positive de reconstruction et de réconciliation civile, une attention particulière, me semble-t-il, était portée aux enfants, porteurs d'avenir. Surtout, il fallait nourrir la France, longtemps affamée, les agriculteurs étaient reconnus et optimistes, malgré les difficultés matérielles. La liberté que l'on m'octroyait se doublait de responsabilités reconnues car je participais activement aux travaux dans ces fermes : de la surveillance et la nourriture des animaux (rôle dévolu aux personnes âgées et aux jeunes enfants) jusqu'aux moissons et labours à partir de quatorze-quinze ans. Dans ces exploitations traditionnelles de polyculture/élevage d'une dizaine d'hectares (en agriculture biologique bien évidemment), entre 1950 et 1960, les agriculteurs étaient intellectuellement épanouis et tout à fait conscients de ce qu'ils faisaient. Né à Paris de parents parisiens, chaque séjour chez mes grands-parents était pour moi une découverte, renouvelée à différentes saisons, de la vie animale et végétale et de son utilité, ainsi qu'une immersion dans la vie épanouissante des agriculteurs et de leurs familles. N'allez pas penser que j'aie idéalisé : j'ai pu concevoir très tôt le relatif dénuement de ces familles, et surtout comment la production reposait sur les lourds travaux dont chacun assumait sa part, à la mesure de ses capacités, dès l'enfance et parfois jusqu'à un âge avancé.

VOUS SOUVENEZ-VOUS DES PERSONNES QUI VOUS ONT INITIÉ À CETTE AGRICULTURE ?

Oui, bien sûr. Très jeunes, nous allions un peu dans toutes les fermes selon les activités ou les événements importants, comme les mises bas ou les battages. Mais j'allais surtout dans les trois fermes les plus proches de la maison de mes grands-parents : celles de Raymond Grasset, d'Albert Boutin et surtout plus

La ferme de Hilaire Berger, à l'entrée de Nouzières, en 1958. Huile sur carton de René Chupeau.



© Inra / Collection Chupeau.

durablement celle de Raymond Roy. R. Roy et sa famille étaient des personnes absolument formidables, je dirais aujourd'hui des agriculteurs naturalistes : presque tous les animaux étaient présents dans l'exploitation et en réelle proximité avec l'homme. De la basse-cour, pas très importante en nombre mais variée, complète (poules de diverses races, pintades, dindes, oies, canards, pigeons) et en liberté, quelques lapins en clapiers, un ou deux cochons en plein air dans l'ouche. À cela s'ajoutaient six vaches laitières, quelques moutons, une quinzaine de chèvres et un âne. À la belle saison, les enfants menaient tous ces animaux au pré matin et soir, les soignaient et trayaient. Ils possédaient le seul taureau du village, qui assurait donc les montes pour toutes les vaches des alentours. Et bien sûr, deux à trois chevaux de trait, qui étaient complètement associés à l'homme, je dirais même complices. Dès l'âge de quatre-cinq ans, j'aimais faire la sieste dans l'écurie, auprès d'eux. Il n'y a jamais eu d'accident. Lorsqu'ils étaient vieux, ces chevaux avaient droit à une retraite paisible plutôt qu'à la boucherie. En reconnaissance de leur travail, ils finissaient leur vie dans l'ouche, le pré attenant aux bâtiments de la ferme, à la grande joie des enfants que nous étions alors, et parfois remis à contribution pour des travaux légers. Cette sensibilité responsable de R. Roy envers les animaux se manifestait jusqu'à ses abeilles, auxquelles il parlait lorsqu'il inspectait ses ruches ou qu'il récoltait le miel.

Cette sensibilité responsable s'affirmait aussi envers les enfants, et j'en ai bénéficié pendant de longues années, sans doute mon admiration curieuse avait progressivement instauré une certaine complicité avec R. Roy et sa famille. Ainsi, il me prenait souvent avec lui dans ses diverses tâches, surveillance des parcelles, et également pour toutes les opérations culturales : binage des betteraves fourragères, labours, fauchages, semis, taille des vignes... Mais surtout il me laissait souvent conduire moi-même ces opérations, tout d'abord avec les chevaux : j'ai ainsi appris tout jeune à labourer avec une charrue brabant réversible tirée par un cheval, à biner entre les rangs de vignes, à ratisser les foins ou la luzerne... La confiance qu'il me témoignait s'est également



Yves Chupeau enfant, en 1947, avec le père Boutin et ses fils, de retour de moisson dans la plaine de Vouzailles.

© Inra / Collection Chupeau.

A l'Inra, au CNRZ Jouy-en-Josas, en 1957, sous le regard d'André Dulin (au centre), ministre de l'Agriculture, et de Henri Ferru, directeur de l'Inra, et en arrière-plan de André-Max Leroy, Raymond Février présente un appareil de mesure de l'épaisseur du gras des carcasses de viande par la méthode de sondage par ultrasons. L'appareil a été mis au point par l'Inra l'année précédente à partir d'un matériel utilisé dans l'industrie métallurgique pour mesurer l'épaisseur de l'acier.



© Inra / Jean-Joseph Weber.

manifestée après la mécanisation : il m'a laissé assez tôt (à treize-quatorze ans) conduire son tracteur dans les parcelles pour la moisson ou les foins. J'ai pu mettre ces expériences concrètes au service de Raymond Grasset, lors du stage de préentrée à l'Agro en septembre 1965, au cours duquel j'ai effectué presque tous les labours, alors que Raymond était hospitalisé.

Voilà, je crois que très tôt, sans doute confusément, je souhaitais pouvoir prolonger ces activités, cette vie qui me paraissait épanouissante.

QUELS SONT LES DEUX AUTRES ÉLÉMENTS DÉTERMINANTS DANS VOTRE VOCATION POUR LA BIOLOGIE ?

Le deuxième est la rencontre avec un extraordinaire professeur de biologie, lors du secondaire au lycée Marcel Roby à Saint-Germain-en-Laye. Entièrement reconstruit de 1953 à 1958, c'était l'un des grands établissements de l'ouest parisien. L'équipement des salles de travaux pratiques de physique, chimie et biologie était neuf, donc absolument somptueux. Les cours de biologie des premiers niveaux, à part la géologie, ne

m'avaient pas particulièrement accroché : il faut dire qu'il fallait être déjà bien adulte pour apprécier les implications de l'évolution de la dentition des mammifères, dont nous devions apprendre les formules par cœur ! C'est l'abandon (forcé) du latin qui me conduisit en classe de seconde M' avec un professeur de biologie remarquable : Philippe Gourlaouen, qui devait d'ailleurs devenir inspecteur général. Ce fils d'agriculteur breton ne faisait pas un cours de biologie végétale sans indiquer les utilisations agricoles des connaissances fondamentales. Cet enseignant, dont j'ai bénéficié deux années de suite dans un lycée neuf et bien équipé (une loupe et un microscope pour deux élèves) et avec lequel je me suis particulièrement entendu, m'a permis de réaliser combien l'étude de la biologie pouvait être utile à l'agriculture. En 1960, je me disais déjà que la biologie me permettrait de rester en contact avec le milieu agricole. C'est P. Gourlaouen qui a décidé de mon orientation : « Si tu veux être utile à l'agriculture, fais l'Agro ! Et pour ça, mets le paquet sur les maths car il te faut envisager une Math élém en terminale, et surtout

dis-toi bien que la sélection des prépas et des concours d'entrée repose beaucoup sur les maths ».

Jusque-là, les maths n'étaient pas vraiment mon truc, mais je m'y suis mis, j'ai fait une terminale S (Math élém) et passé le bac en 1963. Ces années fructueuses en M' furent d'ailleurs une réelle chance pour moi car les programmes des cours de biologie végétale en seconde M' et de biologie animale en première M' étaient exactement le symétrique simplifié des cours de prépa. J'avais déjà réalisé toutes les dissections et colorations classiques en TP.

CONNAISSEZ-VOUS DÉJÀ L'INRA ?

Oui, bien sûr. P. Gourlaouen m'avait également vanté les travaux de l'Inra, et je rêvais déjà de m'y faire embaucher ! Ni moi ni mes parents n'avaient cependant d'idée précise sur le parcours tracé par P. Gourlaouen, quant au type d'études à engager ou à l'implication que cela demandait. Une rencontre technique au siège de l'Inra, rue de Grenelle, devait permettre à mon père de s'en faire une idée plus précise.

Mon père accompagnait rue de Grenelle les ingénieurs du Centre Technique des Industries de la Fonderie que Raymond Février, alors Inspecteur Général de l'Inra, avait conviés pour examiner comment le procédé d'examen aux ultrasons des défauts des pièces de fonderie pourrait s'adapter à la mesure non invasive de la couche de lard des porcs d'élevage... Interrogé sur le cursus qui menait à l'Inra, Raymond Février avait répondu à mon père que le recrutement s'opérait essentiellement dans les viviers des écoles vétérinaires et d'agronomie, l'Ina Paris en tête. Ce qui confirmait parfaitement les dires de P. Gourlaouen.

Un troisième élément puissant et déterminant devait décider de mon orientation scientifique. Dans la bibliothèque familiale se trouvaient les ouvrages de Jean Rostand, car mon père, journaliste, admirait sa prose simple, directe et extrêmement limpide : entre 1920 et 1972, J. Rostand a écrit des dizaines d'ouvrages de vulgarisation et de réflexion philosophique. Lire « La vie des crapauds. 1933 » à 14 ans relève du merveilleux : on se sent au bord d'un

étang, sous le soleil de printemps qui réchauffe les amours tumultueux des crapauds, on vit les difficultés des femelles à expulser les ovules, tout est clair. Ensuite, donc à la fin des années cinquante, j'ai lu « L'évolution des Espèces, l'Histoire des idées transformistes. 1932 », une histoire de l'évolution des idées parfaitement limpide, qui montrait très clairement qu'Aristote et tous ses disciples fixistes, avaient en fait des contradicteurs, Démocrite, puis Épicure, qui développaient l'idée, ensuite longtemps abandonnée, du hasard créateur...

Ces premières lectures m'ont incité à poursuivre : mon initiation autodidacte à la génétique s'est réalisée dans une fluidité évidente au travers de la lecture (et de la relecture) des « Idées nouvelles de la génétique. 1941 ». Mais surtout J. Rostand m'a fait découvrir l'expérimentation en biologie cellulaire par ses descriptions de différents travaux de parthénogenèse, de gynogenèse artificielle : choc thermique, choc de calcium sur des ovules. Dans ses ouvrages, il écrivait déjà sur les gènes de façon claire, il professait que la génétique serait la science dominante de la biologie. Je me suis donc familiarisé avec les notions d'haploïdes, de polyploïdes, de parthénogenèse et découvert que la majorité des plantes cultivées étaient polyploïdes. Dans ce parcours de l'agriculture à la biologie, c'est encore J. Rostand qui provoqua le déclic véritablement fondateur. En 1962, j'avais donc 18 ans ; mes parents, attentifs à mes déclarations d'intentions, m'offrirent un très gros ouvrage de vulgarisation de Jean Rostand et Andrée Tétry : *La vie*, qui récapitule de façon illustrée l'ensemble des connaissances de biologie de l'époque. Bien sûr, je l'ai consulté et re-consulté, mais surtout j'y ai découvert les illustrations de la culture *in vitro* de tissus animaux et végétaux. Il y a en particulier une photo empruntée à John Torrey (chercheur aux États-Unis dont je retrouverai l'ensemble des travaux plus tard) qui montre la division d'une cellule indépendante de pois cultivée *in vitro*. C'était pour moi une révélation : les cellules végétales peuvent donc se prêter à des expérimentations aussi sophistiquées que celles décrites pour des cellules

animales en culture *in vitro*. Car j'avais parcouru les écrits de vulgarisation d'Alexis Carrel et surtout d'un de ses élèves, Pierre Lecomte du Nouy, spécialiste des processus de cicatrisation qu'il avait étudié pendant la guerre 1914-1918, et qui s'est ensuite consacré, logiquement, à la culture *in vitro*. Lui aussi était un vulgarisateur acharné, et j'avais entrevu dans ses articles les possibilités expérimentales des tissus animaux cultivés *in vitro*. Il décrivait dès 1931 comment des fragments de muscle cardiaque continuent de battre en culture, mais à des rythmes différents, et merveille, dont les pulsations se synchronisent lorsque deux colonies cellulaires deviennent confluentes ! Ou encore comment les cultures de macrophages évoluent en différents types cellulaires selon le milieu de culture. Il est frappant de constater que ce type d'expérimentation se poursuit, de façon totalement renouvelée aujourd'hui, avec la recherche des conditions spécifiques de milieu nutritif pour obtenir la différenciation de plusieurs types cellulaires en cellules souches.

Voilà donc comment la lecture de J. Rostand a été le point de départ de mes projections sur la culture de cellules végétales. Je souhaite rendre hommage à ses talents de vulgarisateur. Les définitions simples et claires du gène et de l'hérédité de J. Rostand sont tout à fait utilisables aujourd'hui, à l'heure où l'on parle tant de génétique et d'amélioration des plantes. Récemment, je voulais faire rééditer certains de ses ouvrages, mais mes ennuis de santé, et malheureusement le décès de Camille Raichon, ancien directeur des éditions Quae, ont coupé court à ce projet. Il faudrait sans doute mobiliser les nombreux collègues qui lui sont également redevables de leur orientation pour envisager de telles rééditions. Malheureusement pour lui, Jean Rostand, spécialiste de la mutagenèse expérimentale, parfaitement au courant de la puissance mutagène des rayons gamma, est devenu le principal intellectuel opposant au nucléaire civil, ce qui lui a valu d'être complètement écarté par le pouvoir gaullien dès le milieu des années soixante. La politique énergétique volontariste de la France a contribué à le mettre totalement à l'écart, privant la France d'un

remarquable vulgarisateur, alors que les progrès de la génétique puis de la génomique, effectivement devenues les disciplines essentielles de la biologie, restent totalement méconnues de nos concitoyens... À cette époque, fin des années soixante, Jean Rostand vieillissant, devenait un peu emporté sur ces sujets et surtout facilement marginalisé, car il était toujours à l'écart de l'Université. Il avait bien essayé d'y entrer en 1930-1935, mais après avoir refusé plusieurs sujets de thèse, il était retourné chez lui à Ville d'Avray continuer ses travaux sur la génétique des crapauds.

La vulgarisation des avancées de la génétique a beaucoup pâti de sa marginalisation. Il faut également se souvenir qu'en France (et en Europe), l'héritage historique pesait toujours lourdement.

Le développement de la génétique en France était inexistant avant la guerre, et se heurtait, d'une part à la philosophie marxiste dévoyée en idéologie totalitaire qui prétendait que les chromosomes n'existaient pas, et par extension, que la génétique n'existait pas puisque seul le milieu modifiait les caractéristiques, et d'autre part au créationnisme contemplatif qui perdurait chez certains enseignants de biologie. Après la guerre, il n'y avait pas encore véritablement d'enseignement de la génétique, à l'exception d'un unique et timide certificat à la Sorbonne, plutôt axé en fait sur les mathématiques (sur les traces de Georges Mendel), dont le responsable refusait d'ailleurs de prendre clairement position sur le lysenkisme.

Sommes-nous aujourd'hui complètement sortis de ces pesanteurs idéologiques ? Vingt ans plus tard, nous étions quelques-uns, un peu en avance (souvent grâce à J. Rostand), et nous avons nous-mêmes rencontré des difficultés à faire admettre nos conceptions sur le rôle de la biologie cellulaire dans le développement de la génétique fonctionnelle.

VOUS ENTRIEZ ENSUITE EN CLASSE PRÉPARATOIRE À L'AGRO QUI VENAIT JUSTE D'OUVRIR À VERSAILLES.

En effet, au printemps 1963, une classe préparatoire ouvrait au lycée Hoche à Versailles. Comme il fallait remplir cette prépa pour que la classe soit créée, les

inscriptions étaient acceptées sans véritable sélection. Rentrée 1963, la nouvelle prépa à Versailles était constituée de professeurs volontaires. Ces deux années de prépa à Hoche font partie des périodes les plus intellectuellement épanouissantes et agréables que j'aie connues. Conscients des handicaps de la majorité des élèves, les professeurs, tous novices en prépa, ont volontairement choisi de remonter le niveau moyen en créant une sorte d'esprit d'équipe professeurs/élèves, de sorte que nous nous sommes épaulés les uns les autres, à mille lieues de l'esprit de compétition qui règne le plus souvent dans les prépas. Le professeur de maths, Paul Millier, un formidable enseignant, a réussi, en deux ans, à nous faire avaler tous les programmes de seconde, première, terminale et le programme de prépa ! De même pour le professeur de physique : première composition du premier trimestre de la première année de prépa, sur un énoncé du niveau d'une classe de seconde, tout le monde a eu zéro ! Le professeur de biologie, quant à lui, apprenait par cœur les schémas de son cours et les retraçait de mémoire au tableau pendant ses cours. Nous étions tellement attentifs que nous intégrions le cours en même temps qu'il le faisait, c'était parfaitement efficace ! Mais surtout, il était intelligemment partisan de la théorie de l'origine bactérienne des mitochondries et des chloroplastes qu'il nous a abondamment développée. Ce qui dix ans plus tard, à partir de 1975, m'a rendu spécialement attentif et réceptif aux découvertes sur la nature bactérienne du fonctionnement des génomes des organites et sur les transferts de séquences d'ADN entre organites et vers le génome nucléaire.

Grâce à ces enseignants, en deux ans, j'ai été admissible à l'Ina Paris et à Normale sup. Comme je voulais faire de la génétique pour être utile et que je ne croyais pas possible d'intégrer si rapidement, j'ai simplement tenté l'oral de l'Agro (pour voir comment cela se passait). Ces oraux se sont si bien déroulés, que de façon inespérée j'intégrais dans les quarantièmes. J'ai un peu regretté, par la suite, de ne pas avoir tenté l'oral de Normale. Mais comme j'étais intéressé par la biologie appliquée

à l'agriculture, pour moi, le chemin à suivre était l'Agro vers l'Inra. J'avais d'ailleurs déjà exploré le terrain dès 1963, en sollicitant un entretien avec Robert Mayer, directeur de l'amélioration des plantes à Versailles. Je lui expliquais mes idées déjà assez précises à cette époque, en lui disant que pour progresser, il fallait concevoir de nouveaux outils. Les outils de la microbiologie permettraient de pénétrer les mécanismes intimes du fonctionnement des végétaux. Il faudrait donc être capable de manipuler de grandes populations de cellules dans des volumes réduits. Je déclarais naïvement : « Je voudrais mettre en place des outils de culture de cellules végétales de plantes supérieures isolées les unes des autres et leur appliquer les techniques de la microbiologie ». Il m'écoutait quelques minutes et finit par me congédier : « Jeune homme, tout cela est très bien, probablement très intéressant, mais cela ne se fera pas chez nous. Donc, allez voir ailleurs ! ».

EN TANT QU'ADMIRATEUR DE JEAN ROSTAND, POURQUOI AVEZ-VOUS FAIT LE CHOIX DES CELLULES VÉGÉTALES ET NON ANIMALES ?

J'ai toujours été plus contemplatif de la variété et de la beauté végétales. Allongé et rêvassant dans les pâtures naturelles de mon enfance aquitaine, au soleil, protégé de la brise océane par les haies qui cernaient chaque parcelle, dans les senteurs mêlées (animales et végétales), silencieux et totalement intégré aux communautés vivantes du lieu, je me sentais légèrement végétatif, quasiment végétal. D'où sans doute cette envie de savoir comment fonctionnaient les plantes, relayée plus tard par les cours de P. Gourlaouen, je ne saurais pas vraiment dire pourquoi aujourd'hui, mais j'étais déterminé. Mon père m'a avoué récemment : « Quand tu m'as dit : je veux travailler en biologie végétale, je me suis demandé ce que tu nous inventais... ». Il ne parvenait pas à se représenter le type d'activité, mais il ne s'est pas opposé, il a dû compter sur ma motivation pour me laisser entreprendre ces études. J'ai donc intégré l'Ina Paris en 1965. Quelle ne fut pas ma déception quand je compris qu'on

n'y étudiait pratiquement pas la biologie végétale mais une kyrielle de matières peu enthousiasmantes ! Même les cours de biochimie me semblaient rétrogrades. Les salles de travaux pratiques de la rue Claude Bernard n'avaient probablement pas évolué depuis 1870 ; alors que je venais de deux lycées parfaitement équipés, à l'Agro, les équipements de microscopie (anciens) étaient parcimonieux, avec une boîte de réactifs pour quarante étudiants. Je me demandais ce que je faisais là, et au bout d'un mois, j'ai failli démissionner !

Le réalisme m'a conduit à poursuivre. Heureusement, car les enseignements de génétique constituaient l'une des spécificités des écoles d'agronomie. Je me suis donc perfectionné avec Georges Valdeyron, mais la première rencontre qui m'a permis de conforter mes idées fut la découverte de la génétique moléculaire dans un enseignement dont Henri Heslot avait accepté la charge. Épisodes et virus transducteurs constituaient des éléments tangibles, qui venaient enfin prodiguer un début de confort à mes projections mentales. L'ouverture d'esprit d'H. Heslot fit d'ailleurs bien plus. Tout d'abord, il accepta que je passe quelques après-midis par semaine dans son laboratoire pour m'initier aux démarches expérimentales. Ce n'était rien que d'aider quelques étudiants en thèse à préparer les cultures de levures ou à extraire une enzyme, mais cela constituait une première expérience concrète que j'ai réalisée avec un camarade de promotion, André Bervillé, qui sera recruté dans le laboratoire d'Yves Demarly. Ensuite, lorsque je m'étais ouvert à lui de mes idées sur les cellules végétales, H. Heslot s'était montré enthousiaste (enfin !) à sa façon carrée mais joviale ; il m'a ensuite épaulé car il savait que la chose ne serait pas évidente à faire admettre. Les levures avaient bien des attraits. Les cours de G. Valdeyron étaient passionnants, et j'aurais dû logiquement poursuivre par une spécialisation en génétique. Mais finalement, je restais destiné aux cellules végétales grâce à des rencontres scientifiques qui sont arrivées au bon moment. Par un coup du destin, l'absence à cette époque d'enseignant de physiologie végétale à l'Ina avait conduit la direction

des études à confier des séries de cours de deuxième année à des professionnels ou des enseignants d'autres formations.

QUELLES SONT POUR VOUS LES GRANDES RENCONTRES QUI VOUS ONT PERMIS DE VOUS ÉPANOUIR ?

La première rencontre, véritablement fondatrice pour moi, fut avec Jean-Paul Nitsch qui dirigeait un laboratoire du CNRS au Phytotron à Gif-sur-Yvette (il assurait également la direction adjointe, donc la bonne marche du phytotron depuis son retour des États-Unis). Comme les autres chargés de cours recrutés par intérim (Jean Guern du CNRS et jeune professeur à l'École Normale, Paul Champagnat de l'Université de Clermont-Ferrand), Jean-Paul Nitsch avait accepté, pour un temps, d'assurer les cours de biologie végétale de deuxième année. Son enseignement reposait sur ses propres activités de recherche sur les substances de croissance végétales, mais surtout sur le recours à la culture *in vitro* de tissus végétaux pour ses expériences. Ce cours constituait enfin la véritable concrétisation de mes projections personnelles. Bien entendu, je lui fis part de mon objectif : « Je voudrais travailler sur les techniques de culture *in vitro*, pour tenter la culture de cellules végétales isolées ». Ce qu'il accueillit de façon très constructive : « C'est formidable : c'est exactement ce que je souhaite développer depuis quelque temps ; donc vous ferez la troisième année de spécialisation "physiologie végétale" dans mon laboratoire ». Ainsi, fut décidé que la culture de cellules indépendantes serait mon sujet de stage de DEA et de DAA dans son unité, en appui d'un enseignement de physiologie végétale. En effet, je m'étais inscrit au DEA de physiologie végétale appliquée à la Sorbonne, dont le professeur responsable s'appelait Roger Ulrich, un alsacien un peu autoritaire mais assez génial. Il s'intéressait au rôle du froid sur les végétaux : développement, conservation des produits végétaux. Son laboratoire se trouvait au CNRS à Bellevue, près de Meudon.

Je fus recruté agent contractuel scientifique (ACS) à l'Inra en 1967 sur ces prémisses de spécialisation, et

découvrais (enfin) le métier de la recherche en biologie dans le laboratoire de physiologie pluricellulaire du phytotron à Gif-sur-Yvette. Le phytotron à l'époque était une sorte d'immense cathédrale qui abritait des séries de salles climatisées, associées à des super serres pourvues d'équipements sophistiqués, tels que l'ombrage automatisé pour réaliser des jours courts, même en plein été. La grande question de cette époque, après la découverte du photopériodisme aux États-Unis en 1920, était toujours la caractérisation de l'influence de l'environnement sur le développement des plantes et, en particulier, de la photopériode et du contrôle de la floraison. Le directeur du phytotron, le professeur Pierre Chouard, avait appelé à l'aide J.-P. Nitsch à son retour de son post-doc à Cornell (États-Unis). En plus de la lourde responsabilité du phytotron qui le mobilisait jour et nuit pour les défauts de fonctionnement, J.-P. Nitsch assurait la direction du laboratoire de physiologie pluricellulaire, où ses collaborateurs s'intéressaient aux mécanismes du contrôle du développement des plantes par les substances de croissance. La culture *in vitro* des tissus végétaux fournissait des systèmes simplifiés de l'analyse du rôle des hormones sur la floraison et sur la formation des fruits.

J.-P. Nitsch me confia à Luisa Rossini qui assura, avec sa bonne humeur efficace, mon initiation aux différentes techniques de la culture *in vitro*. Elle m'a aussi révélé que j'avais eu raison de me cramponner aux cellules végétales, car à la différence des cellules animales, les tissus de certaines espèces de plantes en culture *in vitro* étaient capables de régénérer des plantes selon deux processus distincts : la formation de bourgeons pour le tabac, ou, plus extraordinaire encore, la formation d'embryons qualifiés de somatiques pour la carotte ; ce qui motivait puissamment les tentatives de culture de cellules indépendantes, afin de fournir les moyens expérimentaux de vérifier les capacités de totipotence des cellules végétales. J'ai mis en culture des dizaines d'espèces végétales sur différents milieux et dans des environnements variés, tout en entretenant une partie de la collection des souches de

tissus végétaux du laboratoire. L'objectif qui m'était fixé consistait à déceler une souche dont le développement *in vitro* fournirait un tissu suffisamment friable pour favoriser la séparation mécanique d'un grand nombre de cellules, afin de permettre la recherche des conditions de culture de ces cellules une fois individualisées. Ce processus était déjà décrit dans la littérature, ma mission consistait donc à l'adapter aux conditions du laboratoire. Ce que j'ai effectivement pu mener à bien pour une souche de liseron qui m'a même permis de régénérer des plantes par embryogenèse somatique et fournir la matière d'une première publication.

J.-P. Nitsch, outre la formation pratique dont j'ai pu bénéficier dans son laboratoire, m'a inculqué deux choses essentielles. En premier lieu, il a conforté l'idée que j'avais retenu des écrits de J. Rostand concernant l'importance de la génétique pour la physiologie. Ensuite, J.-P. Nitsch, dont la culture me semblait prodigieuse, m'a démontré la puissance d'une veille bibliographique assez large : toutes les espèces végétales qu'il m'avait demandé de mettre en culture à l'époque se sont ultérieurement révélées capables de régénérer *in vitro* des plantes. Agro de formation, J.-P. Nitsch prêtait une attention particulière à la génétique, ce qui était encore assez rare en 1967, il prenait soin d'utiliser des clones pour ses expériences sur le contrôle de la floraison (nous appliquerons ce principe dans nos propres travaux avec Jean-Pierre Bourgin). Dans cette lignée, et de façon prémonitoire, l'une des espèces qu'il m'avait demandé de travailler en 1967 était *Arabidopsis thaliana* !

Le troisième enseignement fondamental, évident dans le cadre du phytotron, concernait l'importance du contrôle des conditions de croissance des plantes. C'est cette empreinte forte de J.-P. Nitsch qui m'a conduit ensuite à chercher inlassablement les moyens de doter le centre de Versailles d'installations expérimentales fonctionnelles.

Mon travail exploratoire de DEA, un plongeon sérieux dans la bibliographie du moment, et les discussions avec les collègues les plus ouverts m'avaient éclairé sur bien des points. Dans l'environnement propice du laboratoire de

J.-P. Nitsch, j'avais rapidement éprouvé les limites de la culture *in vitro*, et particulièrement l'accumulation de mutations et de remaniements chromosomiques au cours de longues périodes de culture sur des milieux non parfaitement adaptés. Or ces périodes de culture étaient nécessaires à l'établissement de suspensions cellulaires qui fournissaient de grandes populations de cellules indépendantes. Utiliser de telles cellules, dont le génome risquait fort d'être incontrôlable, me semblait rédhibitoire alors que l'objectif, à terme, était de se donner les moyens d'accéder à des modifications ciblées du génome. Une solution technique venait juste de poindre : la préparation de protoplastes par la dégradation des parois devait permettre de disposer de cellules parfaitement indépendantes sans les aléas de la culture *in vitro* prolongée. J'en étais parfaitement informé et séduit, car dès 1967, j'avais suivi de très près les tentatives d'obtention de protoplastes de plantes entreprises par Luisa Rossini à l'instigation de J.-P. Nitsch. C'est au cours de cette année de DEA au CNRS de Gif-sur-Yvette que je rencontrai Jean-Pierre Bourgin (lui aussi ACS à l'Inra) qui venait de réussir une prouesse révolutionnaire : la régénération de plantes haploïdes de tabac par culture d'anthères. Il avait obtenu un prolongement de son stage au phytotron avant de rejoindre le laboratoire de Georges Morel à l'Inra de Versailles. Malgré des parcours familiaux très différents, nos formations et premiers pas chez J.-P. Nitsch nous ont placés d'emblée sur la même longueur d'onde et nous nous sommes rapidement appréciés et complétés. Il faut réaliser aujourd'hui le formidable impact de son succès scientifique sur mes propres projections : même des microspores, cellules engagées dans un processus d'hyper différenciation, étaient donc capables de totipotente. Et les plantes haploïdes qui en résultaient fournissaient un matériel expérimental tout à fait adapté aux objectifs de génétique cellulaire. Bien entendu, la destination de J.-P. Bourgin vers un laboratoire Inra me plaisait beaucoup, et je me dépêchais d'éprouver auprès de G. Morel la possibilité de poursuivre mes tentatives sur la culture de cellules végétales indépendantes, mais orientée vers l'obtention et la culture de

protoplastes. Celui-ci me répondit avec chaleur et bienveillance, et même un certain empressement (qui lui était peu coutumier), qu'il souhaitait, comme J.-P. Nitsch, initier ce type de recherches depuis plusieurs années, que nous étions donc en plein accord, et qu'il m'attendait dans son laboratoire à l'issue du DEA. Ce qui fut chose faite fin 1968. Les premiers échanges avec G. Morel confortaient les conversations précédentes avec J.-P. Nitsch. Je découvrais, finalement, que quelques équipes du monde entier se consacraient à la recherche des conditions de culture de cellules indépendantes, donc qu'un courant de pensée international confortait mes projections personnelles. Les quelques années de travail avec G. Morel (disparu en 1973) ont constitué un enchantement. Je n'ai jamais compris la réputation de froideur qui l'accompagnait, sans doute notre connivence d'objectif m'a permis d'apprécier, plus rapidement que d'autres, ses qualités humaines.

QUELLES ÉTAIENT VOS RELATIONS AVEC CLAIRE DORÉ EN AMÉLIORATION DES PLANTES À L'INRA DE VERSAILLES QUI A DÉVELOPPÉ L'HAPLO DIPLÔIDISATION CHEZ L'ASPERGE ? EXISTAIT-IL UN LIEN ENTRE VOS ACTIVITÉS ?

Bien sûr il y avait un lien, mais la réponse ne peut pas être aussi directe que la question. Il faut, en premier lieu, se représenter la philosophie générale de la culture *in vitro*, aussi bien pour les animaux que pour les végétaux. Depuis le début du XX^e siècle, l'objectif essentiel consistait à vérifier que les cellules des organismes possèdent des capacités de vie éternelle, indépendamment de l'organisme qui lui, est mortel. La démonstration de la capacité de développement des cellules en dehors de l'organisme entendait concrétiser la théorie cellulaire, formulée par les biologistes allemands quelque cinquante ans auparavant. Cette obsession était encore si prégnante vers le milieu du XX^e siècle, que la régénération d'organes observée par la mise en culture d'apex avait conduit (en particulier par les élèves de Roger Gautheret à Paris) à l'abandon de l'utilisation de ce type d'explants, qui conduisait au résultat, très décevant, du retour à l'organisme. C'est la recherche des conditions de

guérison de certaines viroses qui conduira G. Morel et Claude Martin dès 1952 à préciser les conditions de culture des méristèmes, justement pour régénérer des plantes indemnes. Et l'on mesure aujourd'hui la puissance de ces techniques dont pathologistes et améliorateurs du monde entier se sont emparés, y compris Claire Doré justement sur l'asperge.

Pour en revenir à l'haplo diploïdisation, durant le stage de DEA de J.-P. Bourgin en octobre 1966, Sipra Guha et Satish Maheshwari publièrent dans la revue *Nature* l'obtention d'embryons par des microspores de *Datura* en culture *in vitro*. L'école de morphogénèse végétale indienne, qui faisait largement usage de la culture *in vitro*, avait poussé ces auteurs à vérifier la possibilité de dédifférenciation de ces cellules ultra spécialisées par la culture d'anthères. Ce résultat assez extraordinaire les satisfaisait pleinement, toujours dans l'optique de la vérification de la théorie cellulaire : non seulement le pollen est capable de dédifférenciation, mais surtout et encore plus formidable, ces entités cellulaires individualisées sont capables d'enclencher un programme de division cellulaire et de morphogénèse.

Pour J.-P. Nitsch, cette publication a enclenché une réflexion beaucoup plus pragmatique, il se dit que si l'on obtient un début de développement d'embryon haploïde, on devrait pouvoir obtenir des plantes haploïdes, à condition de choisir correctement le matériel végétal. Il demanda donc à J.-P. Bourgin d'en vérifier la possibilité par culture d'anthères de tabac, en collaboration avec l'Institut du tabac à Bergerac. Pour nombre d'études de physiologie, le tabac était la souris verte des laboratoires de biologie végétale ; ainsi d'une part, la régénération en culture *in vitro* était déjà bien maîtrisée depuis la mise en évidence du rôle des cytokinines par Folke Skoog en 1957, et d'autre part, la génétique des nicotianées était probablement l'une des plus développées depuis l'étude des hybrides interspécifiques du début du XX^e siècle.

J.-P. Nitsch entrevoyait donc clairement l'ensemble des possibilités qui découleraient de la disposition de plantes haploïdes, et particulièrement la sélection de mutations plus

directement accessibles. Après quelques mois d'exploration sur les stades de développement des fleurs et les milieux de culture les plus propices, J.-P. Bourgin réussit non seulement à vérifier que certaines microspores de tabac se comportent comme celles de *Datura*, mais surtout il était à même de conduire le développement des embryons jusqu'à des plantes entières qui se révélaient effectivement haploïdes. La publication de ce résultat dès 1967¹ puis les suivantes auront un retentissement énorme : elles ont été pendant quarante ans les plus citées des publications de biologie végétale, et plus spécialement par toutes les équipes d'amélioration des plantes. Car ce qui intéressait nos collègues dans ce processus, c'est la possibilité d'obtenir des plantes véritablement homozygotes : à partir de plantes haploïdes, J.-P. Bourgin et J.-P. Nitsch avaient montré que l'on pouvait doubler le nombre de chromosomes et obtenir en une seule opération des plantes parfaitement homozygotes. Le rêve des sélectionneurs ! Les équipes du monde entier se sont attelées à généraliser le processus de culture de microspores qui généralisait les rares techniques d'obtention d'haploïdes par croisement interspécifique. Aujourd'hui, l'amélioration de nombreuses espèces passe par l'utilisation d'haploïdes. Alain Charcosset m'a dit qu'aujourd'hui presque toutes les nouvelles variétés de maïs descendent d'au moins un ancêtre haploïde. L'équipe créée par Yves Demarly à son retour de Lusignan, à l'université d'Orsay, fut sans doute l'une des plus actives dans les tentatives de généralisation et d'application de ces processus d'haplo-diploïdisation. C'est justement à Claire Doré qu'il en avait confié l'application à l'asperge, avec le succès qu'elle a connu, puisqu'elle publiait l'obtention d'haploïdes d'asperge dès 1974.

Nous avons donc des liens (admiratifs) avec C. Doré, d'autant qu'à la demande d'Hubert Bannerot, G. Morel, fin 1967, avait initialement chargé J.-P. Bourgin de perfectionner les processus de multiplication végétative de l'asperge par culture de méristème. Mais en 1974, ces liens étaient un peu distendus, car



En 1970, à Versailles de gauche à droite, le Professeur Rao de l'Université de Singapour, en année sabbatique, Georges Morel et Jacques Tempé.

avec Jean-Pierre, nous étions déjà très engagés sur le développement de l'utilisation de protoplastes.

QUELLES FURENT VOS PREMIÈRES RECHERCHES À VERSAILLES ?

À notre arrivée au centre Inra de Versailles, G. Morel nous conseillait de compléter nos connaissances en biologie moléculaire : « vous sortez de l'Agro, donc vous ne savez rien ! », disait-il. J'ai donc suivi les cours d'un certificat à Orsay en 1968-1969 où j'ai fait la connaissance de Michel Caboche, polytechnicien recruté par l'Inra qui venait lui aussi parfaire ses connaissances en biologie moléculaire. Dans le même temps, fin 1968, G. Morel, comme nous étions convenus, m'avait demandé de mettre au point l'obtention et la culture de protoplastes de plantes. Obtenir de grandes quantités de cellules ne paraissait possible qu'en digérant les parois. J'étais libre de trouver le modèle et le système qui marcherait le mieux. Nous étions en accord sur l'objectif final, je devais trouver les moyens d'y arriver. Intellectuellement, il était agréable de se sentir complètement en phase, dès le départ, donc à la fin des années 1960. Dans l'esprit de G. Morel comme dans le mien, l'objectif de culture de cellules était clairement orienté vers les utilisations de génétique cellulaire, la mutagenèse bien sûr, mais aussi le transfert d'ADN qui n'était encore qu'une perspective. L'idée initiale était donc de trouver les moyens de disposer de grandes populations de cellules, capables de régénérer des plantes. Ces populations cellulaires, manipulables dans quelques centaines de millilitres

de milieu de culture, remplaceraient économiquement les parcelles de descendance après mutagenèse sur graines, mais surtout permettraient d'appliquer des cribles biochimiques plus précisément et plus efficacement dans les conditions contrôlées de la culture *in vitro*.

CLAUDE MARTIN ÉTAIT-IL AVEC VOUS ?

Non, il était déjà à Dijon, mais il était resté très proche du laboratoire de G. Morel. Il nous a soutenus dès le départ sur ces objectifs de génétique cellulaire, d'ailleurs c'est en grande partie grâce à Claude Martin que j'ai été recruté en tant qu'assistant de recherche en 1969. Avec son dossier prometteur sur l'obtention de plantes haploïdes, J.-P. Bourgin avait réussi le concours d'assistant de recherche dès 1967.

Pour moi, c'était différent, je me heurtais aux préjugés. À cette époque, dans les jurys de concours, intervenait le professeur Roger Gautheret – père de la culture de tissus en France et professeur à la faculté des sciences de la Sorbonne – ainsi que ses étudiants. Tous avaient préparé leur thèse chez R. Gautheret, comme d'ailleurs G. Morel. De sorte qu'une école de physiologie végétale était née du laboratoire Gautheret. Dans l'esprit des initiateurs de la culture *in vitro*, les cultures *in vitro* de tabac, de la carotte et de différentes plantes, d'arbres y compris de vigne, cherchaient à prouver que les cellules de différentes origines se divisaient « éternellement ». Sur cette lancée philosophique, la conduite de très

¹ Obtention de *Nicotiana* haploïdes à partir d'anthers cultivées *in vitro*. *Ann Physiol Vég*, 1967, 9 : 377-382.

nombreuses divisions cellulaires dans un environnement peu contrôlé favorisait l'explosion des remaniements chromosomiques et des mutations. Dans cette variabilité, l'environnement *in vitro* sélectionnait les types cellulaires effectivement capables de se diviser dans les conditions imposées (milieu utilisé, fréquence des repiquages, etc.). Cette sélection particulière, inconnue et non maîtrisée, générait des types cellulaires dont le génome n'avait plus rien à voir avec celui de la plante initiale. Cependant, parfois ces souches, surtout pour certains tissus de tabac, même abandonnées pendant des mois au fond d'une salle de culture, finissaient par différencier des bourgeons, régénérer des plantules ! Les tentatives de poursuivre le développement de ces plantules, de les enraciner, lorsque c'était possible, conduisaient systématiquement à des formes monstrueuses qui ne se développaient pas complètement. Sur la base de ces observations, l'école Gautheret a durablement professé que « tout ce qui était issu de culture *in vitro* était monstrueux ». Et l'on trouve toujours des personnes qui persistent dans cette idée. J'arrivais donc devant ce premier jury de concours d'assistant de recherche en 1968. Naïf, je développais mes projets, en affirmant que la culture *in vitro* classique n'était pas un outil suffisamment sophistiqué, qu'il fallait se donner les moyens de disposer de cellules ayant le génotype de la plante, essayer de régénérer des plantes le plus vite possible, à partir de cellules ayant subi le moins de divisions cellulaires possible en conditions assez peu contrôlées, donc explorer les possibilités offertes par l'obtention de protoplastes isolés de tissus de la plante. R. Gautheret, péremptoire et autoritaire, me contredit vigoureusement, en affirmant que non seulement il n'était pas question d'envisager de faire de la génétique sérieuse sur des cellules en culture, mais qu'en plus, une cellule sans paroi n'était plus une cellule : « Toute cellule végétale dérive d'une cellule préexistante ». Autrement dit, les protoplastes ne sont plus des cellules mais de simples curiosités de laboratoire. Je restai sans voix. Il y avait quinze membres du jury à ce concours et R. Gautheret était sans doute rapporteur de mon dossier. Réussir le concours d'assistant dès la première

année d'ACS était plutôt rare, mais surtout je n'étais pas déstabilisé, car la décision avait été prise sans véritable discussion scientifique, basée sur des préjugés. Heureusement, G. Morel plus visionnaire, avait pris ses distances avec l'école Gautheret, sans doute comme J.-P. Nitsch, après avoir découvert les projections absentes de préjugés des chercheurs des États-Unis dans ce domaine. J'avais publié sur la culture de cellules isolées, le travail sur les cellules de liseron, mais pas encore mes premiers résultats sur les protoplastes.

DE RETOUR DANS VOTRE LABORATOIRE, AVEZ-VOUS REDÉFINI UN NOUVEAU PROFIL D'ACTIVITÉ ?

Non, car nous disposions de quelques éléments publiés assez encourageants. En 1965, la régénération de protoplastes de levure avait été décrite ; donc nous partions d'une indication forte : après avoir retiré la paroi des levures avec des enzymes de champignons, en cultivant les protoplastes obtenus dans des milieux appropriés, les « levures » reformaient une paroi et reprenaient des divisions cellulaires. Cette démarche devait pouvoir s'adapter aux cellules végétales. Mais on nous opposait : « Une cellule végétale, c'est une cellule pourvue d'une paroi. Si vous faites un protoplaste, c'est un monstre sans avenir. » Ce qui nous motivait, en cherchant à digérer la paroi des cellules, était essentiellement la possibilité de libérer, directement à partir d'organes prélevés sur des plantes, de grandes quantités de cellules parfaitement indépendantes, et surtout, pourvues du génome de la plante. L'autre avantage technique, très attendu, que devaient procurer les protoplastes, résultait de la possibilité de les fusionner, donc de donner accès à l'hybridation somatique pour les végétaux (qui venait de se révéler si fructueuse pour les cellules de mammifères).

Avec G. Morel, nous avons maintenu nos objectifs, d'autant qu'en Angleterre, aux États-Unis et au Japon se développaient aussi des travaux sur les protoplastes de cellules végétales. Au Japon, tout spécialement, l'équipe de Itaru Takebe profitait de l'absence de paroi pour faire pénétrer des virus ; utilisation des protoplastes généralisée par la suite dans des laboratoires de virologie. De

fait, c'était déjà la démonstration de la possibilité expérimentale de la pénétration d'acide nucléique dans des cellules sans paroi.

En 1969, nouveau concours d'assistant de recherche, nouveau jury. J'ai refait un dossier sur les possibilités offertes par les protoplastes, un peu plus axé sur le transfert de gènes et le rôle des agrobactéries dans les possibilités de transfert de gènes aux cellules végétales et aux plantes.

SAVAIT-ON À L'ÉPOQUE QUE DES BACTÉRIES TRANSFÉRAIENT NATURELLEMENT DES GÈNES À DES VÉGÉTAUX ?

Pas de façon véritablement démontrée, mais un ensemble de preuves indirectes faisaient clairement penser à un transfert de gènes. Car le contact avec ces bactéries induisait des proliférations que l'on était capable de maintenir *in vitro* en l'absence de bactéries. Mais surtout, l'analyse du métabolisme de ces proliférations, en particulier dans le laboratoire de G. Morel, avait révélé une correspondance stricte entre le type de souche bactérienne utilisée et la nature de l'opine, substance inconnue dans le règne végétal (conjugaison de sucre et d'acide organique essentiellement), spécifiquement produite par les proliférations « tumorales » des tissus végétaux. L'hypothèse, un peu hardie pour l'époque, d'un transfert de l'information génétique nécessaire à la création spécifique de nouvelles voies métaboliques, était donc admise dans les laboratoires spécialisés. Voici d'ailleurs ce que G. Morel me laissait écrire dans mon dossier de concours en 1969 à propos des agrobactéries : « L'utilisation de cellules débarrassées pendant un temps déterminé de leur paroi pectocellulosique permettra d'étudier plus facilement la pénétration soit des virus, soit du DNA de la bactérie. ».

VOUS CHOISISSEZ DONC D'ORIENTER EN PARTIE VOTRE DOSSIER DE CONCOURS SUR LE MÉCANISME AGRBACTÉRIEN ?

J'ai développé surtout ce que les protoplastes, ces nouveaux outils, permettraient en cytologie, en physiologie et bien sûr, en génétique cellulaire. Comme

lors de l'entretien de l'année précédente, les échanges commencèrent assez mal et dans la même ambiance : « Vous ne ferez jamais rien avec ces cellules, ce sont tout au plus des curiosités cytologiques, d'existence éphémère. » Claude Martin, qui cette fois faisait heureusement parti du jury et qui ne mâchait pas ses mots, explosa et dit en substance : « Réfléchissez donc un peu ! Toutes les informations dont nous disposons poussent fortement à tenter de voir ce que l'on pourrait en tirer. »

Claude Martin comprenait tout à fait ce vers quoi nous allions et pourquoi. Il a donc réduit au silence les personnes de l'université opposées à lui, d'ailleurs avec le renfort de Jean Guern qui faisait également parti du jury et qui s'exprima de façon calme : « Cela est extrêmement intéressant. Laissons-le tenter quelques années pour voir si ces outils seront utilisables ». Et c'est ainsi que je devins assistant de recherche en 1969.

Toute l'histoire des sciences est parsemée d'emprises parfois durables, de préjugés. Dans la vie courante, il est compréhensible que chacun de nous soit imprégné de ses expériences et de son environnement intellectuel, mais je reste stupéfait de la prégnance des préjugés dans la vie scientifique. Alors que l'attitude prévalente chez les chercheurs est celle de la curiosité permanente qui conduit à de perpétuelles remises en cause de ce qui paraît établi. Bien que l'on considère que l'on fait globalement des progrès vers davantage d'ouverture et de rationalité, encore aujourd'hui, il est navrant de constater que l'utilisation pratique du génie génétique se heurte durement aux préjugés, surtout en Europe.

POURQUOI CETTE POSITION DE L'UNIVERSITÉ QUI EN THÉORIE ÉTAIT-ELLE MOINS INFÉODÉE À UNE OBLIGATION DE RÉSULTAT ?

En simplifiant, ces préjugés émanaient de deux courants de pensée radicalement opposés : l'école Gautheret, plutôt contemplative voire créationniste, opposée à la génétique sur des cellules en culture *in vitro* ; surtout, vingt ans après la guerre, l'enseignement de la physiologie végétale était toujours nettement démarqué de la génétique. D'ailleurs R. Ulrich m'avait clairement fait comprendre qu'il

ne cautionnerait pas mon mémoire de DEA s'il était axé sur des travaux de génétique ! En outre, la physiologie végétale française était toujours, en grande partie, lourdement inféodée à l'idéologie communiste (et la théorie de Lyssenko) donc idéologiquement réfractaire à la génétique. Il faut dire que l'étude du photopériodisme donnait des fondements tangibles à la mise en avant du rôle prépondérant du milieu sur le développement des plantes. La caractérisation et l'homogénéité génétiques du matériel expérimental n'avaient pratiquement aucune importance. Pendant longtemps, personne ne comprenait qu'avec J.-P. Bourgin puis d'autres, nous accordions au départ une attention plus grande à la génétique qu'à la biochimie, de façon à être sûrs d'expérimenter sur un matériel dont le génome soit connu et toujours le même. C'est le même problème aujourd'hui avec les agronomes, à qui il est difficile de faire admettre l'importance de la génétique de la plante et des variétés. Donc, on n'a pas beaucoup progressé en 40 ans. Heureusement, on progresse vers la pluridisciplinarité. Mais j'ai toujours été sidéré par l'emprise des écoles de pensée. Les disciplines, avec leurs cortèges de présupposés renforcés de vocabulaires spécifiques, qui ont longtemps été considérées comme formatrices, finissent par ériger des barrières entre les spécialités. Les agronomes s'intéressent aux influences du milieu sur les plantes, sur les rendements, en moyennant le comportement des plantes. Alors que les améliorateurs pistent les « hors moyennes » dans la variabilité des populations. Cette différence d'approche peut insensiblement évoluer en véritables affrontements dans les luttes d'influence pour l'attribution des crédits.

Après la guerre, l'amélioration des plantes a rapidement obtenu des résultats très importants qui ont logiquement incité à renforcer ses moyens, notamment par de nombreux recrutements. Par autosuggestion collective, le triomphalisme compréhensible de ces débuts fracassants s'est mué, progressivement, en credo dominateur : les outils de l'amélioration des plantes, les croisements et les schémas de sélection, en exploitant l'inépuisable variabilité intra et interspécifique,

allaient permettre de résoudre tous les problèmes.

Ce credo est d'ailleurs largement repris aujourd'hui, parce que la génomique révèle effectivement une variabilité génétique extraordinaire, mais qui ne permettra pas d'atteindre tous les objectifs d'amélioration. Certes, les outils de l'amélioration des plantes sont indispensables, ils permettent effectivement l'approche globale et intégrée de la complexité des interactions génome/milieu, mais le triomphalisme des améliorateurs a favorisé une sorte de repli intellectuel qui leur a durablement fait dédaigner la biologie cellulaire et la biologie moléculaire, considérées comme trop réductrices. Du côté de la biologie végétale, le peu d'attention aux prémisses de la génétique fonctionnelle résultait de l'héritage des dogmes d'avant-guerre : la biologie reposait sur l'étude des protéines, le rôle des enzymes, etc. Donc, même dans le cadre de l'Inra, nos démarches, initialement en butte à l'incompréhension, ont ensuite été freinées par les compétitions corporatistes, qui ont d'ailleurs engendré dans les médias la notion de controverse scientifique.

LE POIDS DES IDÉOLOGIES SUR LA SCIENCE EN CETTE DEUXIÈME PARTIE DU XX^e SIÈCLE ÉTAIT-IL VRAIMENT TRÈS IMPORTANT ?

Absolument, mais heureusement nous évoluons, assez lentement il faut bien le dire ! Bien que quelques collègues, de plus en plus chéris par les médias, continuent de professer que génétique et génomique appliquées à l'amélioration des plantes ne servent à rien. Cependant, (déjà !) globalement les scientifiques sont progressivement sortis de leur corporatisme. Voyez par exemple comment les améliorateurs du piment et des solanacées en général, utilisent tout l'arsenal des outils disponibles, y compris et surtout la biologie moléculaire, dans leurs recherches de résistance aux virus depuis quelques années. Cependant, l'idéologie est toujours à l'œuvre chez nos concitoyens, qui restent distants voire méfiants, et dont certains continuent d'affirmer que la génétique ne sert à rien, que les gènes n'existent pas ; idéologie ancienne qui se renforce prétendument de la mise en

Yves Chupeau (fumant), avec à sa droite Myriam Rosenberg, Noëlle Dorion en face du directeur général de l'Inra Jean-Michel Soupault (de dos) et Georges Morel en septembre 1972, lors du colloque du CNRS « Protoplastes et fusion de cellules végétales », organisé par Jacques Tempé à l'Inra de Versailles.



© Inra.

évidence de l'épigénétique. Pour certains idéologues, l'épigénétique est rapidement assimilée à « qui n'est pas génétique », alors qu'il s'agit d'un niveau de complexité supplémentaire du contrôle génétique de la régulation de l'activité des gènes.

QUAND AVEZ-VOUS PASSÉ VOTRE SERVICE MILITAIRE ?

Fin 1969, le service militaire arriva pour nous qui étions sursitaires : J.-P. Bourgin partit en coopération à Alger, tandis que j'étais incorporé dans l'armée de l'air, sur les conseils de G. Morel qui cherchait à m'éviter une perte de temps dans nos recherches. G. Morel était en relation avec le service de santé de l'armée de l'air, dont l'un des objectifs consistait à envoyer des organismes vivants dans la haute atmosphère (déjà !) pour essayer de caractériser l'influence des rayonnements divers, éventuellement mutagènes. L'idée était de leur proposer ce que je savais faire, c'est-à-dire incorporer des cellules végétales en boîte de Pétri dans leurs expériences et pouvoir profiter de leur équipement pour me former à la cytologie et à la microscopie électronique. Je me fis effectivement incorporer dans l'armée de l'air mais, hélas, je me retrouvais au courrier de l'état-major, sans réussir à faire modifier cette affectation et j'y perdis un an !

Début 1971, de retour au laboratoire, nous formions une équipe « officielle » J.-P. Bourgin et moi, avec la bénédiction

de G. Morel. Ayant éprouvé nos visions communes depuis 1968 et en dépit des critiques, nous savions très clairement vers quoi nous voulions aller : l'adaptation des techniques de la microbiologie aux cellules végétales. Il était clair en effet que ces techniques devaient fournir des accès plus rapides à la compréhension du fonctionnement des végétaux (génomique, métabolique, réactions aux stress, etc.).

L'OBJECTIF ÉTAIT-IL UNE MISE AU POINT MÉTHODOLOGIQUE ?

Exactement, et qui revêtait une importance bien spécifique dans le contexte de l'époque. En quelques années, sans aide technique, sans technicien de serre, nous franchissions les premières étapes sur le tabac. Nous étions dans la foulée des premiers éléments disponibles sur la culture de protoplastes révélés en France au congrès du CNRS de Strasbourg (organisé par Henri Weill) en 1970, puis de Versailles (organisé par G. Morel) en 1972, qui seront publiés plus en détail par deux équipes fin 1972 : celle de J.-P. Nitsch en France et celle de Georg Melchers en Allemagne. Il était enfin prouvé qu'il était possible de cultiver des protoplastes de cellules végétales qui régénèrent des cellules aptes à se diviser entières, morphologiquement normales et fertiles, à partir des colonies cellulaires obtenues. Certes, à cette époque, ce processus restait peu maîtrisé et ne

fonctionnait pas toujours, pour des raisons qui nous échappaient, mais c'était donc possible !

Parfaitement conscients que le véritable outil reposerait sur la fiabilité et la reproductibilité des procédures, nous attaquions alors résolument deux problèmes de fond :

- La recherche des conditions de culture de plantes qui permettent effectivement des préparations reproductibles de larges quantités de protoplastes viables ;
- La recherche du matériel végétal constituant le support expérimental le plus adapté.

À cette époque, sans assistance technique, la liberté était grande, mais il fallait tout faire nous-mêmes, du laboratoire à la serre (assez rustique dont nous disposions en partie). Un peu lourde au début, notre polyvalence s'était révélée très fonctionnelle pour aborder le problème complexe de l'obtention répétable de populations de cellules parfaitement viables (malgré le traitement drastique que constitue l'hydrolyse de leur paroi par des cellulases et des pectinases de champignons). Nous avons pu établir l'ensemble du processus, de la façon de cultiver les plantes pour fournir le bon matériel jusqu'aux conditions d'hydrolyse de la paroi, tout en explorant différentes espèces connues pour leurs capacités de régénération en culture *in vitro* ainsi que pour l'aptitude à la production d'haploïdes et dont le génome soit le plus simple possible. À cette époque, ni les *Crepis* ($2n = 2x = 6$) ni les *Arabidopsis* ($2n = 2x = 10$) ne se laissaient aisément régénérer *in vitro*. Les espèces les mieux connues sur le plan génétique, comme la tomate, étaient également récalcitrantes non seulement à la régénération mais également à la production d'haploïdes, tandis que le pétunia ne supportait pas les autofécondations successives. Après analyse de chacun de ces points sur différentes espèces végétales et de longues explorations expérimentales pour certaines plantes (de la belladone à la renoncule scélérate), nous avons opté pour un compromis provisoire : le tabac. Certains *Nicotiana tabacum* présentaient en effet toutes les caractéristiques recherchées, sauf une (majeure) : ce sont (au moins) des amphidiploïdes mais dont il est toutefois possible d'obtenir des di-haploïdes.

Nous entreprenions de débusquer parmi différentes variétés de *Nicotiana tabacum* les plus conformes à nos objectifs : J.-P. Bourgin régénérait des séries d'haploïdes dont les clones nous permettaient d'éprouver le comportement des protoplastes en culture *in vitro*. Il se dégageait assez rapidement un clone de la variété Xanthi de *N. tabacum*, SH6 ainsi que le clone doublé XHFD8, dont l'efficacité de régénération à partir de protoplastes isolés de feuilles était nettement meilleure que celle d'autres clones ou d'autres variétés. Ces clones permettaient effectivement de conduire plus rationnellement les mises au point technologiques en mettant l'accent sur la physiologie des plantes donneuses. Je déterminais progressivement les conditions de culture des plantes (à l'abri de tout stress de façon à limiter la pression osmotique des cellules de feuilles), ainsi que les conditions très ménagées de digestion de la paroi puis celles de la culture des protoplastes obtenus dans des milieux de pression osmotique la plus basse possible. Ces procédures, appliquées sur des feuilles développées mais jeunes (prélevées dans le tiers supérieur des plantes) de SH6 et de XHFD8, autorisaient des rendements en protoplastes très élevés : pratiquement toutes les cellules d'une feuille étaient libérées sous forme de protoplaste viable. Et ensuite d'obtenir des rendements en plantes régénérées de quasiment 100 % des protoplastes initialement mis en culture.

Enfin et surtout, plusieurs centaines de ces plantes régénérées dont nous surveillions le développement en serre se révélaient normales et parfaitement fertiles sur plusieurs générations. Il était possible d'observer quelques rares variations morphologiques parmi les plantes régénérées, mais identiques à celles provoquées par des mutations déjà connues chez les *Nicotianas*. Nous vérifions donc, concrètement et très tôt, la faible incidence de mutations dans nos procédures. Cela résultait de l'utilisation de feuilles non stressées et non sénescentes, mais surtout du faible nombre de divisions cellulaires qui permettaient aux colonies cellulaires dérivées des protoplastes de reformer un méristème qui fonctionnait normalement (situation radicalement différente de celles des tissus et des suspensions cellulaires

durablement repiqués *in vitro*, qui accumulaient mutations et aberrations chromosomiques au cours de multiples cycles de division cellulaire).

À ce point de l'histoire, plusieurs aspects méritaient notre attention et renforçaient encore nos convictions. Le premier concernait le fait que des rendements de l'ordre de 100 % en colonies cellulaires supposaient que tous les types cellulaires d'une feuille développée, quelles que soient leurs spécialisations, étaient effectivement capables de se différencier pour se diviser, puis régénérer des plantes fertiles. Le second avait trait à la démarche : autant la façon dont nous étions parvenus à ce résultat sur un tabac que le résultat en lui-même, militaient pour une possible généralisation à d'autres espèces végétales. Enfin et surtout, ce cheminement expérimental qui nous a conduits enfin à la vérification totale et concrète (et presque viscérale) de la totipotence des cellules végétales, nous mettait durablement à l'abri des fantasmagories sur les variations somaclonales.

Nous nous en tenions aux faits :

- Correctement conduite, la culture *in vitro* de protoplastes ne provoque ni de nouveaux types de mutations, ni de fréquences élevées de mutations ;
- On dispose désormais, de façon reproductible, de grandes populations de cellules végétales (plusieurs dizaines de millions, de génotype connu, qui constituent autant de plantes potentielles). Les protoplastes sont cultivables en milieux liquides, donc effectivement accessibles aux dispositifs expérimentaux de la microbiologie, tels que les processus de sélection biochimique après mutagenèse ; de plus, comme il s'agit de cellules particulières, dépourvues de parois, elles sont accessibles également aux transferts d'ADN et à l'hybridation somatique.

J'insiste un peu lourdement sur nos démarches initiales à l'aide de clones, car à l'époque, ces travaux (publiés dans les comptes-rendus de l'Académie des sciences) n'ont pas fait l'objet de publications détaillées en anglais. Nombre de collègues, proches ou lointains, qui n'ont pas vraiment suivi cette démarche, s'étonnent de ne pas obtenir des résultats identiques avec n'importe quelle variété de tabac, même avec des plantes de Xanthi cultivées en condition standard.

QUE S'EST-IL PASSÉ ENSUITE ?

En 1973, j'ai passé avec succès le concours de chargé de recherche. Cet élan initial a été freiné par deux disparitions dramatiques. Été 1972, J.-P. Nitsch mourut d'une crise cardiaque au cours d'une plongée sous-marine. G. Morel se tua en 1973 en tombant dans son escalier. Double catastrophe pour la biologie végétale, dans le contexte dont nous parlions précédemment. Jean-Pierre et moi nous retrouvions intellectuellement orphelins, et surtout sans appui ni au CNRS ni à l'Inra. Dans le contexte de l'époque, J.-P. Nitsch et G. Morel étaient pratiquement les seuls à avoir compris la dynamique et le développement des techniques de biologie cellulaire en vue d'applications à l'amélioration des plantes. Après leur disparition, l'Inra nous a cependant laissé continuer nos recherches – je pense grâce à l'ouverture d'esprit d'André Cauderon, responsable des disciplines végétales, mais aussi au soutien du chef de département Physiologie végétale, Claude Martin, qui nous a gratifié d'une aide technique (3B) en 1975, ce qui nous a permis de recruter Marie-Christine Hommel (elle deviendra Marie-Christine Chupeau quelques années plus tard). Formée à la biologie et intéressée par la génétique, Marie-Christine est arrivée au laboratoire juste au bon moment, car elle pouvait se former à la préparation et à l'utilisation de protoplastes de tabac avec les processus que nous venions de mettre au point. Elle a assuré une grande part des sélections de tabacs résistant à des doses toxiques de valine, qui ont fait l'objet de la thèse de Jean-Pierre. Elle a participé également aux mises au point des processus de fusion de protoplastes, avec moi. Observatrice, précise et acharnée, elle a conduit, initialement à mes côtés, puis seule en raison de mes fonctions diversifiées, depuis plus de 35 ans, tous les développements de l'utilisation de protoplastes de plantes d'intérêt agronomique, ainsi que l'approvisionnement et la surveillance des installations nécessaires à nos activités.

Le fait qu'André Cauderon ait tant hésité à statuer sur le sort de notre équipe, nous a procuré quelques années de totale liberté (un peu surveillée). Période d'incertitude peu agréable mais que

Yves Chupeau, à la fin des années 1970, dans une des salles stériles où il travaillait en face à face avec Jean-Pierre Bourgin, qui est probablement l'auteur de la photo.



© Inra.

nous avons largement mise à profit, non seulement pour établir de façon approfondie les fondements des outils dont nous avons absolument besoin, mais aussi pour éprouver un système de fonctionnement autogestionnaire, qui nous a permis de forger un véritable esprit collectif et de fonctionner avec des moyens assez réduits dans un cadre un peu compliqué !

Période difficile certes, mais quelle créativité avait l'Inra de ces années-là, en laissant presque statutairement des jeunes prendre des risques importants (mais assumés)... Comment préserver des possibilités de semblable liberté dans l'organisation actuelle ?

ANDRÉ CAUDERON ÉTAIT-IL L'ÉQUIVALENT DU DIRECTEUR SCIENTIFIQUE DU SECTEUR VÉGÉTAL AUJOURD'HUI ?

Oui, il me semble. L'Inra a tout d'abord un peu tergiversé en nommant à la direction du laboratoire de G. Morel différents directeurs dont les mandats n'ont été ni fructueux ni durables. Finalement, en 1976, A. Cauderon a nommé J.-P. Bourgin (32 ans) à la direction du laboratoire. Nous devions montrer ce dont nous étions capables. Nous adoptions alors l'appellation : laboratoire de biologie cellulaire. J.-P. Bourgin devint le directeur de l'ensemble des trois équipes du laboratoire de G. Morel, soit une vingtaine d'agents. Il y avait deux équipes en plus de la nôtre : nos collègues du *crown-gall*², Jacques Tempé, Arlette Goldmann, qui cherchaient à comprendre les processus de production des substances nouvelles produites après infection par les agrobactéries, et une équipe de virologistes

² crown-gall : galle du collet provoquée par *Agrobacterium tumefaciens*.

moléculaires détachés du CNRS, dont Jacques Tourneur, qui cherchait à montrer, sur le modèle de la transduction bactérienne, le rôle éventuel de virus hébergés par les agrobactéries dans le transfert de gènes.

TRAVAILLIEZ-VOUS DÉJÀ SUR AGROBACTERIUM ET LE TRANSFERT DE GÈNES ?

L'idée était dans l'air depuis quelques années, mais nous travaillions côte à côte : nos collègues sur agrobactéries avec l'idée d'obtenir un dispositif de transfert de gènes, nous sur les protoplastes avec l'idée de pouvoir sélectionner les éléments rares. L'idée globale était de pouvoir mettre à profit les éléments clés des deux approches, afin de se donner les moyens de mettre au point les outils du génie génétique pour des cellules végétales. Nos collègues ont, hélas, travaillé durablement sur l'hypothèse virale qui s'est révélée être une fausse piste, puisque c'est la découverte des plasmides bactériens aux États-Unis en 1972 qui devait réorienter radicalement l'analyse du processus de transformation tumorale.

EN 1976, JEAN-PIERRE BOURGIN EST DONC NOMMÉ DIRECTEUR DE LABORATOIRE.

Nous disposions d'un dispositif efficace de manipulations cellulaires. Sur cette base, nous poursuivons nos objectifs complémentaires :

- L'élaboration des procédures de sélection et d'hybridation somatique des protoplastes de *Nicotiana tabacum* CV Xanthi ;

- La vérification de l'extension de nos procédures à d'autres espèces végétales, en premier lieu à des *Nicotianas*, toujours à la recherche de l'espèce qui fournirait un meilleur modèle ;

- Nous éprouvions (enfin) l'efficacité de divers traitements mutagènes (UV, EMS, NMU, NG, BET, etc.) sur les protoplastes ou les cellules dérivées afin d'explorer les possibilités de provoquer des mutations dans les différents génomes : nucléaire, chloroplastique et mitochondrial. La définition des conditions de sélection a mobilisé tous nos efforts pendant des années ; il nous est apparu clairement qu'il s'agissait d'un point véritablement crucial, d'ailleurs assez largement sous-évalué à l'époque. En particulier, mes tentatives répétées de sélection de mutations mitochondriales ou chloroplastiques de résistance aux antibiotiques, inspirées des travaux sur les algues unicellulaires (*Chlamydomonas*) n'aboutiront jamais.

J.-P. Bourgin choisit d'utiliser les UV, efficaces et d'utilisation plus sûre, pour sélectionner des mutants nucléaires de *N. tabacum*. CV Xanthi pour la résistance à la valine, sur le modèle d'étude de la régulation de la biosynthèse des acides aminés branchés, bien connu chez les bactéries. De mon côté, le système modèle des hybrides tumoraux de *Nicotiana* m'a permis de vérifier l'efficacité de procédés de fusion somatique assez standardisés. Ces deux exploitations initiales furent publiées en 1978. Quelle vérification éclatante de nos idées initiales ! R. Gautheret, sans vergogne, finit par reconnaître la génétique cellulaire en



© Inra / Collection Chupeau.

En février 1975 devant la station centrale de physiologie végétale, avec un des premiers stagiaires du laboratoire, Atanas Atanassov, financé par le gouvernement bulgare. Après de multiples stages dans de nombreux pays, il deviendra professeur en Bulgarie et sera directeur de l'AgroBioInstitut.

s'en attribuant le mérite en tant que père de la culture *in vitro* française et en déplorant que ses idées soient développées à l'étranger³.

Dans le même temps, toujours conscients qu'une partie des difficultés de sélection résultait de la complexité du génome du tabac, nous explorions les possibilités d'obtenir des haploïdes sur d'autres espèces de *Nicotiana*. J'allais régulièrement, presque tous les étés, éprouver les possibilités de préparer des protoplastes sur les nombreuses espèces diploïdes de la collection de l'Institut du tabac à Bergerac, tandis que J.-P. Bourgin en explorait l'aptitude à l'obtention d'haploïdes par culture d'anthers. Cela nous a conduits à proposer *Nicotiana plumbaginifolia* comme espèce modèle de génétique végétale. Il s'agissait d'un vrai diploïde dont il était possible d'obtenir des haploïdes ($2n = 2x = 10$), et qui présentait toutes les autres qualités requises, en particulier une bonne aptitude à la régénération de plantes à partir de protoplastes. Cette espèce modèle a été largement adoptée dans le laboratoire et par nombre de collègues du monde entier. Il faut comprendre qu'un certain nombre d'équipes de biologie végétale se préoccupaient, comme nous, d'identifier le bon modèle pour ces démarches de génétique. Nous cherchions tous la drosophile pour les végétaux, le modèle sur lequel le monde entier pourrait investir afin d'accumuler et mutualiser des connaissances de façon à progresser plus vite. *Nicotiana plumbaginifolia* a fait office de drosophile pendant une dizaine d'années. Nous inculquions durablement cette préoccupation de la quête du bon modèle à tous les étudiants de thèse du laboratoire de biologie cellulaire. Dix ans plus tard, cet état d'esprit général assurait logiquement et naturellement l'adhésion enthousiaste de nos jeunes collègues au modèle *Arabidopsis thaliana*.

Après nos premières publications sur l'exploitation de ces outils technologiques, s'ouvrait une nouvelle période pour notre unité de biologie cellulaire : la biologie cellulaire et la génétique somatique constituaient enfin des disciplines reconnues ; sans doute encore davantage pour les cellules animales en culture, beaucoup plus en avance,

car leur utilisation scientifique drainait des moyens beaucoup plus imposants. Cependant, l'organisation de l'Inra en départements disciplinaires favorisait toujours les replis intellectuels frileux. Les physiologistes et les améliorateurs (d'animaux et de plantes) refusaient toujours de considérer ces nouveaux outils. En réaction, et sans doute pour gagner en légitimité scientifique (donc en moyens), l'idée de la création d'un département Biologie cellulaire avait germé chez nos collègues animalistes.

En 1977, Jacques Poly, séduit par cette idée, cherchait à nous convaincre de nous joindre volontairement à cette création. J. Poly ne manquait pas d'arguments mais nous non plus. Au cours de plusieurs entrevues en fin de journée (et force whiskys), J.-P. Bourgin et moi lui faisons entendre que nous n'avions fait que développer des outils nouveaux, mais complémentaires des outils classiques ; que ces outils devaient servir à faire de la génétique fonctionnelle et donc de la physiologie dans un premier temps, et sans doute de l'amélioration des plantes à terme. Si l'on entendait y faire adhérer nos collègues et les faire adopter, il ne fallait surtout pas les ériger en discipline à part (et donc forcément concurrente). J. Poly se rangeait à nos vues, le département Biologie cellulaire ne fut pas créé, nous restions en Physiologie végétale. Lors de ces échanges parfois musclés, J. Poly a également approfondi sa perception des fondements de nos démarches et de nos choix de mise en oeuvre, il fut par la suite souvent attentif et bienveillant. Ainsi, il se montra rapidement favorable à la demande de Michel Caboche qui souhaitait quitter la génétique animale pour rejoindre le laboratoire de biologie cellulaire.

SOUHAITIEZ-VOUS UNE RECHERCHE INTÉGRÉE ?

Absolument, mais c'était difficile à faire entendre. Heureusement, la vision intelligente de J. Poly l'a conduit à soutenir nos choix fondamentaux. Il a surtout durablement favorisé le regroupement à Versailles de collègues dont les idées et les visées techniques étaient très proches des nôtres, qui ont

successivement souhaité rejoindre notre petite plateforme expérimentale. M. Caboche, qui était alors à Toulouse en Génétique animale (dans le laboratoire de Michel Gillois), fut le premier à rejoindre volontairement notre unité. M. Caboche travaillait sur des cultures de cellules (hamsters, porc). Il avait les mêmes idées que nous sur le transfert de gènes, outil nécessaire pour la génomique fonctionnelle. Confronté à l'incapacité de régénération des cellules animales en culture *in vitro*, il était fasciné par l'aptitude à la régénération des cellules végétales qui fournissait la possibilité d'étudier la descendance des événements (mutations, transformants, etc.).

Le département tout puissant de Génétique Animale refusa de laisser partir Michel Caboche. J. Poly, favorable à cette mutation, devant la résistance du département de Génétique animale, dut convoquer un conseil scientifique pour faire entériner sa décision. Nos discussions avec J. Poly furent ainsi élargies au conseil scientifique. La demande de mobilité de M. Caboche sur Versailles fut finalement acceptée fin 1977. À partir de 1978, grâce à l'expérience de M. Caboche sur les cellules animales, nous avons pu améliorer les milieux de culture et les procédés. M. Caboche apporta effectivement un élément décisif dans nos démarches de sélection : la notion de croissance clonale, qui le poussa très vite à raffiner (encore) les milieux de culture, de façon à autoriser effectivement la croissance d'une seule colonie cellulaire dans un volume donné de milieu défini, capacité indispensable pour des sélections biochimiques efficaces. Cette notion semble évidente, mais ne l'était pas vraiment pour les cellules végétales cultivées dans des milieux réputés « simples ». Alors qu'en raison des processus complexes – non encore totalement élucidés – auto conditionnement, dus au grand nombre ($\leq 10^5 \text{ml}^{-1}$) de cellules nécessaires pour favoriser le développement de colonies cellulaires, ces milieux de culture sont, de fait, très complexes, ce qui constitue un handicap rédhibitoire pour certaines sélections. Malgré la précarité dans laquelle nous fonctionnions encore à la fin des années 1970, M. Caboche s'empara rapidement

³ Voir le *Figaro*, 26.04.1979.

de la sélection de mutants de *N. plum-baginifolia* affectés dans la capacité d'assimiler le nitrate ; avec le bonheur et les développements que l'on connaît, en particulier les premières véritables utilisations des techniques de la biologie moléculaire, qui ont conduit au clonage des gènes de la nitrate réductase puis à l'étude de leurs régulations. Il faut reconnaître que l'enthousiasme et le prodigieux esprit d'à propos de M. Caboche fournissaient durablement un puissant aiguillon pour les développements thématiques du laboratoire.

À son retour de post-doc aux États-Unis, en septembre-octobre 1980, Alain Deshayes décida lui aussi de quitter la station de génétique et d'amélioration des plantes de Dijon pour rejoindre le laboratoire de biologie cellulaire, ce qu'il a fait individuellement dès le début 1981. Nous pouvions effectivement l'accueillir sans réticence intellectuelle sur son projet de transfert de gènes qui collait parfaitement avec nos propres visées, car des locaux étaient disponibles à notre étage à la suite du départ de l'équipe de Jacques Tempé à Orsay. De nouveau, le corporatisme était à l'œuvre : Max Rives (chef de département Génétique et amélioration des plantes) se montra assez récalcitrant et n'officialisa la mutation d'A. Deshayes qu'à l'été 1981 et encore, au titre de motifs personnels, ce qui obligea la famille Deshayes à supporter tous les frais du déménagement. Vexation bureaucratique, qui paraît dérisoire et profondément étriquée, mais bien révélatrice !

M. Rives se montra également peu enthousiasmé par la volonté de Georges Pelletier de rejoindre notre unité. Dans le laboratoire d'amélioration des plantes d'Yves Demarly, à Orsay, G. Pelletier venait de démontrer de façon brillante et innovante que la fusion de protoplastes de tabac donnait accès à la recombinaison des génomes mitochondriaux, sujet de thèse de son étudiante Geneviève Belliard. G. Pelletier nous a rejoints au printemps 1981, avec le projet de chercher à étendre l'utilisation des fusions de protoplastes à l'amélioration des *Brassica*. En effet, Hubert Bannerot et ses collègues qui s'intéressaient à la stérilité mâle (surtout celle du colza) avaient réussi des croisements

sur du radis mâle stérile. Puis, par rétro-croisement, ils avaient obtenu des colzas pourvus des mitochondries du radis, cause de la stérilité mâle, mais accompagnées des chloroplastes de radis qui fonctionnaient très mal, confrontés au génome nucléaire de colza, d'où des pertes de rendements rédhitoires... Pour tenter de surmonter ce défaut, Georges Pelletier se proposait de mettre au point les procédés de culture des protoplastes de Brassicacées, afin de se donner les moyens de réintroduire des chloroplastes de colza dans les plantes mâles stériles par fusion de protoplastes. Nous l'avons accueilli avec enthousiasme, malgré le peu de moyens du laboratoire de Biologie Cellulaire à cette époque. Nous avons d'ailleurs un peu participé à ses démarches en cherchant, essentiellement avec l'aide de Marie-Christine Chupeau, à mettre au point les conditions de culture de protoplastes de *Brassica rapa*.

Comme nous l'avions exposé à J. Poly, nous instaurions progressivement les conditions de recherches intégrées sur le tas et « en marchant », car ces scientifiques, affectés dans un laboratoire du département Physiologie végétale, restaient affiliés au DGAP. Il faut tout de même tempérer la notion positive d'intégration, en rappelant que le corporatisme mesquin restait à l'œuvre : le DGAP ne versait qu'une portion de part-chercheur à ses agents affectés au laboratoire de biologie cellulaire, considérant que ses scientifiques étaient accueillis dans une unité fonctionnelle et non pourvue d'installations expérimentales coûteuses (sic). Nous avons donc partagé nos maigres moyens de l'époque avec l'équipe de G. Pelletier qui réussit en 1983, le transfert des chloroplastes de colza fonctionnant correctement, créant ainsi des colzas mâles stériles utilisables dans les programmes de sélection conduisant à la commercialisation de colzas hybrides. Ce qui a permis un dépôt de brevet par le DGAP pour un dispositif de recherche qui ne lui a pas coûté trop cher.

Pierre Rouzé, du laboratoire de virologie animale de Grignon, rejoignit lui aussi volontairement l'équipe du *crown-gall* au cours de l'été 1981. Il apportait son expertise en immunologie et plus largement en biochimie des protéines, qui

se révélèrent par la suite particulièrement utiles en association avec M. Caboche, dans l'étude de la nitrate réductase. Mais surtout, il était parfaitement en phase avec la volonté commune de développer les outils de la génétique sur les cellules végétales, car c'était également l'un de ses intérêts essentiels qui lui a fait suivre la troisième année d'Agro en génétique avec Georges Valdeyron et qui lui fit jouer, plus tard, un rôle décisif pour le développement à l'Inra de démarches de bioinformatique.

La fin de l'année 1981 était également fructueuse pour notre construction intégrée. David Tepfer, spécialiste des agrobactéries, qui n'avait pas voulu suivre Jacques Tempé à Orsay, obtint son affectation au laboratoire de biologie cellulaire. Et surtout Francine Casse nous rejoignit. Microbiologiste du CNRS spécialiste des plasmides bactériens, Francine qui officiait sur les *Rhizobium* à la station de pathologie de Versailles, n'avait pas pu suivre le déménagement de l'équipe de Pierre Boistard et Jean Dénarié à Toulouse. Il faut se souvenir que depuis 1975, il était prouvé que les agrobactéries transféraient effectivement une partie d'un plasmide aux cellules végétales. La domestication des agrobactéries pour le transfert de gènes aux plantes était effective en quelques années. Initialement avec l'aide de Lise Jouanin (2B CNRS), Francine s'associait en toute logique aux démarches de D. Tepfer pour la caractérisation des plasmides d'*Agrobacterium rhizogenes*. Elle fut à l'origine des premières constructions moléculaires exploitant les spécificités de ces agrobactéries. Cette petite équipe fut renforcée en 1982 par Jacques Tourneur (CR, CNRS) qui a abandonné les phages d'agrobactéries, puis par Mark Tepfer.

En quelques mois donc, toujours contre vents et marées, l'unité de biologie cellulaire s'était enrichie, de façon réellement fonctionnelle et pluridisciplinaire, de chercheurs confirmés d'horizons différents, quoique majoritairement généticiens, apportant chacun ses spécificités. Tous étaient fondamentalement en accord avec la volonté de développer les outils nécessaires au développement de la génétique formelle, sur la base de notre petite plateforme

fonctionnelle de biologie cellulaire que nous mettions désormais en commun. Au-delà de ce regroupement fonctionnel, je voudrais insister sur l'extraordinaire moteur intellectuel que constituait la très réelle communauté de pensée qui nous unissait dans ces années fondatrices. Sans hiérarchie, sans jalousie, chacun oeuvrait vers l'objectif commun en partageant les idées et les moyens, en adhérant à l'organisation autogestionnaire que nous avions établie pour l'utilisation rationnelle de nos moyens toujours assez limités (soutien de programmes + Action Thématique Programmée Inra = 700 000 francs en 1982). Les années de consolidation et de diversification qui ont suivi ont forgé entre nous des liens d'amitié, qui ne se sont pas distendus aujourd'hui malgré les éloignements dus aux essayages divers.

AVIEZ-VOUS BÉNÉFICIÉ D'UNE CERTAINE ÉCOUTE ?

L'attitude du département Génétique et amélioration des plantes, assez frieuse à la fin des années 1960, restait globalement critique vingt ans plus tard en dépit des avancées de la biologie cellulaire. Pour s'en convaincre, il faut relire ce qu'écrivait Max Rives dans un article de vulgarisation (*La Recherche*, mai 1984). Pour lui, le génie génétique n'avait aucun intérêt pour l'amélioration des plantes, il ne lui accordait, du bout des lèvres, qu'un éventuel rôle d'outil fondamental. On l'entendait également, dans les couloirs de la direction générale, pronostiquer que notre regroupement volontaire à Versailles ne tiendrait sans doute pas longtemps la route et qu'il suffisait probablement d'attendre que les ambitions personnelles des uns et des autres sapent notre construction communautaire. Finalement, malgré les essayages et les recompositions, nous sommes restés très liés et toujours animés des mêmes objectifs. Ce qui a progressivement construit une communauté de plus en plus large et conduit à la création de l'Institut Jean-Pierre Bourgin.

Pour répondre plus positivement à votre question, nous avons bénéficié d'une écoute durable de la direction générale, car la rapidité d'esprit de J. Poly l'avait

Jean Marrou (avec le micro) et, à sa droite, Jean-François Morot-Gaudry, dans les années 1980, dans l'amphithéâtre du centre Inra de Versailles à l'occasion d'une journée consacrée à la présentation des travaux scientifiques des laboratoires de recherches du centre.



© Inra / Jean Weber.

fait adhérer dès 1977 à nos objectifs et choix d'organisation. L'élément réellement déterminant pour nous a résulté de sa décision de nommer Jean Marrou à la direction scientifique des productions végétales en 1980. J. Marrou, pathologiste, spécialiste des virus des *Lactuca*, n'étant pas passé par l'étape de chef de département, n'était pas lourdement conditionné par le système Inra. Autant que je m'en souviens, dès le départ sur les indications générales de J. Poly et avec l'honnêteté qu'on lui connaissait, il a envisagé ses fonctions avec un esprit très ouvert. Passée la période des (lourdes) prises de contact pour se construire sa vision du paysage des productions végétales, de ses diaporamas comme il disait, il s'est montré particulièrement attentif à nos démarches. La prise de fonction de J. Marrou coïncidait avec les regroupements, cette association volontaire et nos discours concordants l'impressionnaient. Il me semble qu'il avait perçu que le développement des outils de la biologie cellulaire conduirait à des avancées importantes pour un institut comme l'Inra. Il ne s'est d'ailleurs pas cantonné au développement de ces thématiques à Versailles. Comme je lui disais souvent qu'il me semblait stratégique que nos collègues de l'amélioration des arbres forestiers s'y attèlent également, J. Marrou a durablement instillé des moyens supplémentaires au centre d'Orléans par exemple.

QUELLES ÉTAIENT LES PRIORITÉS DE JEAN-PIERRE BOURGIN ?

À partir de cette époque, donc début des années 1980, J.-P. Bourgin s'est entièrement dévoué aux tâches d'organisation et d'orientation des activités de l'unité, avec la réussite et le bonheur que l'on connaît. En tant que directeur adjoint, je le secondais en organisant la gestion de l'unité et poursuivais la mise en place et l'organisation des équipements lourds ainsi que des installations expérimentales. Nous laissions ainsi une plus grande latitude aux responsables d'équipes pour la conduite des projets importants, dont les évolutions ont conduit à une diversification des thématiques du laboratoire tout en favorisant plusieurs phases de recomposition.

Je me permets d'insister, au nom d'une amitié très constructive avec Jean-Pierre Bourgin décédé prématurément en octobre 1994, dont le rôle de leader n'a pas été vraiment reconnu par l'Inra. Car de 1973 à 1994, J.-P. Bourgin est parvenu à forger un mode de fonctionnement innovant dont l'efficacité reposait sur un climat d'accueil, de confiance et de respect mutuel. Le plus frappant reste la communauté de vue efficace et durable d'un ensemble de plus en plus important, car à la faveur d'essayages successifs de certaines équipes de l'unité, ce mode de fonctionnement s'est progressivement généralisé dans les unités du centre de Versailles. La création de l'Institut Jean-Pierre Bourgin,

baptisé en 2004⁴ au centre Inra de Versailles, matérialise la pérennité de l’empreinte de Jean-Pierre dans l’état d’esprit qui anime les démarches de mutualisation.

Au début des années 1980, notre regroupement sur les thématiques de biologie cellulaire devenait attractif pour des étudiants de DEA puis de thèse que nous accueillions d’ailleurs dans des conditions d’entassement difficiles à imaginer aujourd’hui. Marie-Angèle Grandbastien, par exemple, en thèse en 1981, raffina la sélection de mutants sur des protoplastes de *Nicotiana* dans un flux laminaire installé dans le couloir du 1^{er} étage du bâtiment... Car l’essor de nos thématiques résultait également de l’engagement du laboratoire de biologie cellulaire dans l’enseignement, autant par des cours et des conférences dans différentes formations que par l’accueil de nombreux stagiaires de différents niveaux mais surtout de DEA et de thèses.

Comme il n’y a toujours pas d’enseignement véritablement organisé de la biologie végétale à l’Agro, nos partenaires étaient tout naturellement les troisièmes cycles universitaires, le plus fréquemment de Jussieu-Paris VI (DEA biologie cellulaire et moléculaire végétale) ainsi que ceux de l’université d’Orsay-Paris XI, où Francis Quétier et ses collègues étaient également actifs sur les thématiques que nous développons. Un enseignement spécifique de DEA est devenu effectif à Orsay à partir de 1983 (biologie du développement des plantes, BDP). La réunion des deux DEA en celui de physiologie cellulaire et moléculaire des plantes (PCMP de Paris VI et Paris XI) conforta durablement nos liens avec ces formations universitaires. Ce DEA est toujours en activité sous forme de master recherche. Cet enseignement et l’école doctorale sciences du végétal qui en est issue ont constitué progressivement un dispositif de formation original (monothématique) et crucial pour plusieurs raisons. Il a contribué à la formation des jeunes recrues pour notre unité, et de façon plus large pour les recrutements de

biologistes végétaux de l’Inra, mais aussi des autres organismes (CNRS, Cirad, etc). Ainsi se construisait, d’année en année, une communauté de pensée élargie à un réseau inter-organismes. Au niveau national, quelques années plus tard, ce réseau a contribué de façon décisive à l’adoption d’*Arabidopsis* comme modèle partagé. Enfin, l’école doctorale sciences du végétal a joué ensuite un rôle fédérateur incontestable vers la création du pôle végétal d’Ile-de-France : PLANTnet PARIS.

AVIEZ-VOUS PASSÉ LE CONCOURS DE DIRECTEUR DE RECHERCHE ENTRE TEMPS ?

Oui, bien sûr. Les concours sont des passages obligés. Je suis passé chargé de recherche en 1973, DR2 en 1987 et DR1 en 1993. Ce n’est pas fulgurant, mais il est difficile de concilier la gestion et surtout la mise en place des équipements et des installations expérimentales pour un groupe en développement exponentiel, avec la conduite de travaux scientifiques et leurs publications.

Cependant, en participant à tel ou tel développement auprès des jeunes collègues et des nombreux étudiants que je conseillais, voire que j’épaulais régulièrement, je poursuivais, sur le long cours, l’amélioration des possibilités expérimentales sur des plantes d’intérêt – toujours en liaison avec nos collègues de l’amélioration des plantes (en profitant de financements de bourses de thèse lorsque des partenaires manifestent leur intérêt pour un problème qui nous motive également). La recherche des interactions possibles avec les programmes d’amélioration des plantes m’a conduit à explorer les possibilités expérimentales pour de nombreuses espèces : *Brassica rapa* pour épauler G. Pelletier sur les brassicacées, *Lactuca sativa* initialement à l’instigation d’Hubert Bannerot qui souhaitait élargir la variabilité par hybridation somatique, puis en collaboration avec Brigitte Maisonneuve.

Sur cette espèce, Marie-Christine Chupeau développera tous les outils de biologie cellulaire de la régénération à partir de protoplastes de feuilles, puis la sélection de mutants et la transformation, soit par électroporation de

protoplastes, soit par co-culture de feuilles avec des agrobactéries jusqu’à l’obtention d’hybrides somatiques. Grâce à l’ensemble de ces outils, cette coopération sur la laitue s’étendra par la suite à nos collègues de la Station de Pathologie de Versailles : Josette Albouy et Suzanne Astier. En prolongement de la thèse de Sylvie Dinant sur le LMV interaction avec Christophe Robaglia, nous chercherons à créer des résistances au LMV par transfert du gène de la capsid. Toujours avec le soutien actif de Marie-Christine Chupeau, nous avons également travaillé sur d’autres astéracées, le tournesol *Helianthus annuus*, grâce à un financement de la société Lafarge-Copée pour la thèse de Philippe Lénée débutée en 1984 puis sur la chicorée *Cichorium endivia*, également à l’instigation de Hubert Bannerot et avec un financement de la société semencière Tézier. La biologie cellulaire de la tomate, *Lycopersicon esculentum*, nous a durablement motivés (financements Inra/Gouvernement tunisien, puis de Limagrain). Roussel-Uclaf a financé la thèse débutée en 1986 sur la tomate de Catherine Bellini, qui sera recrutée ultérieurement. En collaboration avec Guy Fouilloux de la station de génétique et d’amélioration des plantes de Versailles, nous initierons la biologie cellulaire du lin, *Linum usitatissimum*, avec un financement de thèse de l’ITL. La recherche des conditions de régénération de plantes à partir de protoplastes de *Pisum sativum* n’a pas été poursuivie car les différentes variétés utilisées par Marie-Christine se sont révélées très récalcitrantes pour la régénération de plantes.

Nous avons également exploré les possibilités de culture de protoplastes de plantes ligneuses. Dans le cadre du développement des biotechnologies des ligneux à partir de 1988, nous nous sommes chargés de la mise au point des cultures de protoplastes de peupliers en collaboration avec nos collègues d’Orléans. Après la signature d’une convention Inra-Cirad en 1990 pour l’accueil de Catherine Pannetier à Versailles, nous avons exploré la culture de protoplastes de cotonnier. Et plus récemment, c’est sur la vigne que nous avons tenté la culture de protoplastes, avec un financement de LVMH.

⁴ L’Institut Jean-Pierre Bourgin est devenu officiellement une Très grande unité (TGU) en 2010.

Bien sûr, les tabacs industriels constituait logiquement et directement un support d'expérimentation agronomique en collaboration avec l'Institut du tabac de Bergerac (Seita puis Altadis). C'est justement au cours d'une de ces tentatives d'application de la surexpression de la nitrate réductase chez les tabacs industriels, au début des années 1990, que nous avons débusqué le phénomène de *silencing* à grande échelle, qui a fourni à l'équipe de Hervé Vaucheret l'un des supports initiaux de ses remarquables travaux actuels sur l'épigénétique et le contrôle de l'expression des gènes chez les végétaux. Cela a montré que des recherches finalisées (bien conduites) peuvent initier des démarches fondamentales fructueuses et passionnantes. Et que l'expression des transgènes est généralement stable, encore faut-il s'en assurer sur des effectifs importants et en conditions agronomiques si l'on veut garantir la stabilité de l'expression des transgènes.

COMMENT SE SONT PASSÉES LES ANNÉES 1985 À 1994, ANNÉE DU DÉCÈS DE JEAN-PIERRE BOURGIN ?

Je dois évoquer l'histoire de l'unité de biologie cellulaire, puisque J.-P. Bourgin a disparu sans pouvoir participer à cet exercice de mémoire de l'Inra.

À partir de 1981, l'unité de biologie cellulaire a poursuivi son développement d'abord par le renfort de nombreux étudiants, dont certains ont été recrutés dans le cadre de la politique conduite par Jean Marrou, puis par Alain Coleno qui lui a succédé à la direction scientifique plantes et produits du végétal (DSPPV) en 1988. La DSPPV a joué pleinement son rôle intégrateur puisque certains recrutements se sont faits sur les quotas du département Amélioration des plantes. Dès 1985, Marie-Angèle Grandbastien a été la première CR recrutée par le DGAP et affectée en biologie cellulaire, mais toujours avec une petite portion de part chercheur.

Comme nous étendions la culture de protoplastes à des espèces cultivées, cela motivait de nombreuses coopérations exploratoires avec les collègues de l'Amélioration des plantes, le plus souvent avec des financements de bourses

de thèses d'origine privée. Et surtout, l'exploitation expérimentale de nos outils s'était révélée fructueuse pour la réalisation de nos objectifs initiaux. La sélection de mutants de la nitrate réductase par le groupe de M. Caboche révélait, très concrètement, le rôle de la biologie cellulaire dans les progrès de la physiologie végétale. Les premiers étudiants (thésards ASC⁵) de l'équipe nitrate réductase, Annie Sanchez-Marion-Poll et Isabelle Cherel, ont effectivement été recrutés.

Le laboratoire de biologie cellulaire a participé activement à l'élaboration des premiers outils génériques de transfert de gènes, qui reposaient sur des plasmides d'agrobactéries, tout en restant également attentif aux possibilités de transfert direct à l'aide de protoplastes. Francine Casse puis tout le groupe agrobacterium ont joué un rôle essentiel dans la formation de nombreux étudiants en thèse sur l'étude et l'utilisation des plasmides d'agrobactéries. Mylène Durand-Tardif et Christophe Robaglia seront les premiers en 1983, suivis par Françoise Vilaine, puis David Bouchez... Ils seront eux aussi recrutés après leurs thèses et post-doc, ainsi que Françoise Vedele après sa thèse à l'Institut Pasteur. L'étude de la régulation de certains gènes du T-DNA mobilisera longtemps nos collègues, jusqu'à la thèse de Valérie Gaudin en 1992. Le transfert direct de gènes à l'aide de fusions liposomes-protoplastes, adapté par Michel Caboche et Alain Deshayes dès 1984, sera amplifié par la mise au point des procédés d'électroporation de protoplastes initiée par un étudiant, Philippe Guerche. Les étudiants de Georges Pelletier qui poursuit lui aussi l'exploitation des protoplastes, Phillippe Guerche sur le transfert direct de gènes au colza et Jean Masson sur l'hybridation somatique chez la pomme de terre, seront également recrutés par le DGAP. Dès 1983, les financements supplémentaires fournis par les premiers programmes européens ont amélioré nettement nos moyens de fonctionnement. Il faut dire que nous bénéficions d'une oreille attentive en la personne d'Étienne Magnien (DG recherche, Commission européenne), qui avait

⁵ ASC : attaché scientifique contractuel.

bénéficié pour son travail de thèse de notre modèle *Nicotiana plumbaginifolia* au centre de recherche européen d'Ispra et avec qui nous avons des relations scientifiques de longue date.

Donc en 1985, l'unité de biologie cellulaire, renforcée de nombreux étudiants, fortement soutenue par la DSPPV, est apparue comme l'une des toutes premières unités pionnières dans le domaine des biotechnologies végétales. À cette époque, les biotechnologies végétales émergentes ont commencé à bénéficier des faveurs politiques européennes et de certains États membres. En France, cette politique volontariste s'est concrétisée par des financements importants, essentiellement à destination des entreprises du secteur, ce qui leur a permis de financer des thèses exploratoires dans nos équipes. Cette phase de développement et d'intérêt partagé au niveau européen s'est répercutée très favorablement sur nos démarches dans le cadre de l'Inra qui a ajouté au recrutement de post-doc des contrats européens, le financement de chercheurs contractuels, anticipation du développement des CDD.

Il est clair que la prudence politique qui a conduit au refus de l'utilisation pratique des technologies du transfert de gènes après 1994, autant par les firmes européennes de l'agroalimentaire que par les instituts publics, n'était vraiment pas d'actualité en 1985. Pour s'en convaincre, il suffit de relire une interview de Guy Paillotin, alors directeur scientifique de l'Inra, parue dans la revue « Biofutur » en avril 1985 (*Biotechnologie Végétale, cinq projets pour l'Inra*). Ce climat général et les renforts humains qu'il favorisait nous ont permis de développer les différents thèmes du laboratoire et surtout d'en initier de nouveaux. Avec J.-P. Bourgin, nous avons poursuivi l'exploration des possibilités expérimentales offertes par les protoplastes en cherchant à les étendre au pollen. L'idée était de se donner les moyens de fusionner des protoplastes haploïdes avec des protoplastes d'autres espèces afin de vérifier les possibilités d'obtention de plantes haploïdes directement pourvues de génomes cytoplasmiques différents. Cette exploration, qui a fourni une partie du travail de thèse de Bruno



© Inra / Jean Weber.

Desprez, s'est rattachée à la recherche de moyens nouveaux d'obtention d'haploïdes pour les espèces récalcitrantes. Dans cette même perspective, nous cherchions à utiliser les différents marqueurs disponibles pour sélectionner les rares événements d'androgénèse spontanée, notamment sur la tomate, en étroite collaboration avec l'équipe de G. Pelletier qui a dirigé la thèse de Christine Horlow – laquelle applique cette démarche au modèle tabac pour l'androgénèse *in situ* comme moyen de transfert de cytoplastes.

Dès 1983, les succès de l'hybridation cytoplasmique chez les crucifères ont conduit l'équipe de G. Pelletier à développer l'étude moléculaire des fonctions du génome mitochondrial avec Françoise Budar à son retour de Gand, puis avec Ian Small, ralliés par Dominique Lancelin puis des thésards (Sandrine Bonhomme et Mathilde Grelon) ultérieurement recrutés. À partir de 1986, Louis

Charbonnier (transfuge du laboratoire des protéines) a rejoint le groupe pour caractériser les stérilités mâles cytoplasmiques développées par Hubert Bannerot chez le haricot, ce qui a fourni le sujet de thèse de François Hervieu, recruté ensuite par la DGAL au ministère de l'Agriculture.

Le clonage du gène de la nitrate réductase de tabac – initié en 1986 par Roger Calza, chercheur contractuel, Éric Huttner, ASC dans l'équipe de M. Caboche, et Pierre Rouzé – a permis de développer la physiologie de cette activité essentielle pour les plantes, en donnant accès à l'étude de la régulation des gènes. L'équipe initiale se renforce avec l'arrivée de Frédérique Pelsy, Françoise Vedele, Martine Gonneau, Thérèse Moureaux, et Michel Vincentz (CR2 CNRS), ainsi que de nombreux thésards, dont Christian Meyer, Hervé Vaucheret puis en 1989 Hoa Nam Truong et Jean-Denis Faure, eux aussi ultérieurement recrutés.



© Inra / Jean Weber.

M. Caboche a abordé l'étude du mode d'action de substances de croissance en mettant à profit les démarches de la biologie cellulaire par la sélection de mutants résistants à l'auxine. Rémy Bitoun, recruté après sa thèse en Israël, a rejoint cette thématique qui s'est renforcée en 1987 du rattachement de Marc Jullien, professeur de physiologie végétale à l'Inra. Cette activité sur les substances de croissance s'est complétée d'un volet sur le métabolisme des cytokinines en 1989 par l'accueil de Michel Laloue, DR CNRS, transfuge du laboratoire Guern à Gif-sur-Yvette, renforcé de la biochimiste des protéines Martine Gonneau et de post-doc ou d'étudiants dont Fabien Nogué. Dès 1985, Marie-Angèle Grandbastien, à son retour de post-doc, a cherché à vérifier le rôle d'un transposon dans les mutations chlorophylliennes instables étudiées à Dijon par Alain Deshayes. Son projet a constitué une remarquable illustration de l'intérêt de la biologie cellulaire pour des démarches fondamentales. Marie-Angèle a combiné, à l'aide d'Albert Spielmann (post-doc), le recours à la sélection de mutants déficients en nitrate réductase sur des populations de protoplastes, avec l'utilisation de la séquence de la nitrate réductase obtenue dans l'unité, pour caractériser l'insertion d'un transposon, Tnt1, actif chez les Nicotianées. Cette activité a été renforcée par Éric Huttner avant son départ pour l'Australie en 1990, puis par Hélène Lucas en 1991 et par des étudiants, initialement Sylvie Pouteau, puis Samantha Vernhettes et Philippe Grappin. Ce transposon a constitué un outil de phylogénie pour les Solanacées, et est utilisé comme outil d'étiquetage en système hétérologue, en particulier pour la luzerne (*Medicago truncatula*) à Gif-sur-Yvette et la laitue par Marianne Mazier. Comme le grand nombre de copies de ce transposon ne permettait de l'utiliser pour les Nicotianées, Annie Marion-Poll et Nicole Houba-Hérin avaient entrepris de vérifier la possibilité d'utiliser un transposon du maïs comme outil d'étiquetage chez *Nicotiana plumbaginifolia*. Ce dispositif s'est révélé assez peu pratique, mais a permis néanmoins d'étiqueter un mutant affecté dans la biosynthèse de l'acide abscissique, ce

qui a initié une nouvelle thématique au laboratoire animée par A. Marion-Poll, qui lui a fait rejoindre logiquement l'unité de biologie des semences en 2000.

Dès 1984, certaines équipes du laboratoire ont entamé des démarches exploratoires de l'utilisation des techniques de transfert de gènes en vue d'applications pratiques. Ainsi des recherches ont été menées sur le transfert d'un gène murin de métallothionéine au tabac pour tenter de modifier le stockage de métaux lourds chez cette plante, à l'initiative de Mark Tepfer, objet de la thèse de Véronique Pautot puis celle de Taline Elmayan. Philippe Guerche, avec l'appui d'Anne-Marie Galle, a cherché à modifier la composition en acides gras de l'huile de colza. Cependant, l'un des premiers domaines d'application des transferts de gènes que nous avons initié plus systématiquement concernait l'étude des virus végétaux, en vue de la création de dispositifs de protection des plantes. Ce sont essentiellement Francine Casse et Mark Tepfer et leurs élèves qui ont piloté ces travaux. Mylène Durand-tardif, Christophe Robaglia et Françoise Vilaine – recrutés sur les projets de protection contre le PVY, le CMV et le TYMV par transfert de gènes viraux aux plantes – encadrent à leur tour des thèses sur ces sujets, dont celle de Françoise Cellier.

À partir de 1989, l'autre domaine d'application systématique des transferts de gènes concernait l'exploration des possibilités de création de résistances aux insectes. Lise Jouanin et Jacques Tourneur ont été renforcés par un chercheur du Cirad, Catherine Pannetier, pour l'exploration du rôle de certaines toxines de *Bacillus thuringiensis* pour la protection du cotonnier contre les lépidoptères, dans le cadre d'une coopération Inra-Cirad. Ces travaux ont fourni eux aussi des sujets de thèse, Marianne Mazier a été la première à se heurter aux difficultés d'expression des gènes de Bt chez le cotonnier, tandis que Pierre Berthomieu a créé des résistances aux noctuelles chez le chou par transfert du gène Bt.

Je souhaite insister sur l'état d'esprit qui prévalait lors de ces années de développement. La réelle identité de vues de chacun (jeune et moins jeune) sur



© Inra / Jean Weber.

Hervé Bichat, directeur général de l'Inra, Yves Chupeau, Robert Divoux et Jean-Loup Salzmann, conseiller technique du Ministre de la recherche et de la technologie, Hubert Curien, en visite à l'Inra de Versailles en novembre 1990. En arrière-plan, Marion Sorin, chargée de communication du centre Inra de Versailles.

les objectifs, les outils à mettre en oeuvre, a constitué un tel stimulant que tous ont souvent accepté des conditions d'entassement à la limite du raisonnable. Mais quelles satisfactions intellectuelles pour chacun de nous !

COMMENT *ARABIDOPSIS* EST-ELLE DEVENUE LA PLANTE MODÈLE ?

La communauté de vues s'est révélée également un facteur de motivation pleinement à l'oeuvre lors des phases d'évolution du groupe. Une des évolutions majeures de l'unité de biologie cellulaire, au début des années 1990, a résulté de la décision de rejoindre le mouvement international sur le modèle *Arabidopsis*. Depuis le milieu des années 1980, un certain nombre de laboratoires s'étaient accordés sur le choix de cette plante. En 1989, la « Gordon Conference: Plant cell and tissue culture » à laquelle assistait M. Caboche, consacrait officiellement *Arabidopsis thaliana* comme plante modèle pour la collectivité des biologistes végétaux. Nos efforts de longue date pour débusquer un génome modèle de plante avaient entraîné l'attention et l'adhésion de nos jeunes collègues, de sorte qu'en interne, M. Caboche n'a pas eu beaucoup d'effort à faire pour fonder la réflexion sur les qualités de l'Arabette (ce sera bien différent vers l'extérieur du laboratoire). L'évolution des techniques et concepts de la génétique moléculaire et notre militantisme actif pour le choix d'*Arabidopsis thaliana* comme plante modèle ont fourni les noyaux de cristallisation pour recentrer les thématiques de l'unité sur l'étude du développement des plantes.

Pour débiter la caractérisation des gènes essentiels pour le développement, M. Caboche avait proposé un programme initial ambitieux : l'analyse des processus qui contrôlent la

croissance de l'hypocotyle. Ce qui nécessitait la mise en place rapide et assez lourde de nouvelles stratégies et de nouveaux outils, déjà utilisés cependant dans d'autres systèmes, et qui avaient progressivement révélé la puissance de la mutagenèse insertionnelle. En provoquant des mutations qui modifient les schémas de développement sans les détruire complètement, l'étiquetage de gènes a permis d'obtenir en une seule opération le mutant et le moyen d'accès au gène muté, à son produit protéique et à sa régulation. L'autre voie d'approche initiale consistait en l'intégration des données génétiques et moléculaires par l'établissement d'une carte physique recouvrant le génome. Enfin, l'analyse des transcrits exprimés dans un tissu donné ou dans des conditions de croissance particulières a donné accès au catalogue des gènes exprimés, qu'il était ensuite possible de positionner sur les cartes chromosomiques.

À Versailles, le développement initial et très rapide de ces nouvelles stratégies a reposé bien davantage sur des redéploiements internes que sur les recrutements. J'insiste sur cette dynamique interne, sans doute peu lisible de l'extérieur, durablement occultée par les esprits chagrins et jaloux qui continuaient de se gausser des moyens prodigieux de l'unité de biologie cellulaire.

Pour l'essentiel, ces programmes ont été lancés, dès 1990, sans recrutement et sans moyen supplémentaire, ce qui supposait d'abord l'adhésion globale de tout un chacun à l'intérieur de l'unité pour les réaffectations de moyens mais surtout de nombreux changements de thématique pour les scientifiques volontaires. Bien sûr, ce sont surtout les jeunes chargés ou ingénieurs qui se sont engagés dans les démarches de génomique, en relative continuité logique avec leur thématique précédente. Par

exemple, Catherine Bellini, recrutée en 1989 après son post-doc en Italie, s'est chargée des premières mutagenèses à l'EMS⁶, puis des sélections des phénotypes mutants *in vitro* pour la collectivité. Elle a également très directement vérifié le bien fondé de nos procédures très ménagées de préparation de protoplastes en permettant à David Bouchez, recruté en 1990 à l'issue de son post-doc en Australie, de disposer rapidement d'ADN d'*Arabidopsis* de très haut poids moléculaire ; donc de banques Yac (yeast artificial chromosomes) de très bonne qualité. Ces Yac permettront à David – aidé par Christine Camilleri, puis Fabienne Granier et Béatrice Courtial – de participer activement à l'effort international de cartographie physique des chromosomes d'*Arabidopsis*.

Dans le même temps, fin 1990, D. Bouchez, qui s'était intéressé aux plasmides d'agrobactéries pendant sa thèse, s'est immédiatement investi dans l'élaboration de l'ADN-T⁷, pour la création de la collection de mutants d'insertion. Ces outils d'étiquetage seront mis à profit par G. Pelletier et Nicole Berchtold pour raffiner une technique de transformation *in planta* par simple trempage des fleurs d'*Arabidopsis* dans une suspension d'agrobactéries. Cette technique qui évite les complications diverses dues à la culture *in vitro*, a servi à la génération d'une collection de 60 000 mutants d'insertion, qui après un lourd travail de caractérisation phénotypique, a fourni le support de nombreuses analyses fondamentales, non seulement pour les équipes de biologie cellulaire mais pour de nombreux collègues d'autres instituts.

Tout de même, ces démarches systématiques ont bénéficié de quelques recrutements supplémentaires, ainsi Herman Höfte et Ian Traas se sont associés à la caractérisation des mutants d'élongation de l'hypocotyle. Ce programme a été complété par la

⁶ EMS : Ethyl Methane Sulfonate, agent mutagène chimique.

⁷ ADN-T ou ADN de transfert (T-DNA en anglais) est la région d'ADN transférée dans la plante après infection par les bactéries pathogènes des végétaux.

constitution d'une banque d'ADNc⁸ des transcrits spécifiquement exprimés dans l'hypocotyle à l'obscurité, qui a conduit H. Höfte à se spécialiser dans l'étude du rôle de la paroi dans la régulation de l'expansion cellulaire. Ce projet a été initié dans le cadre d'un GDR du CNRS dirigé par Bernard Lescure (Toulouse), regroupant huit laboratoires français et financé à façon sur le programme européen de séquençage du génome d'*Arabidopsis thaliana*. C'est Jean-Louis Charpentou (Biométrie Inra, Toulouse) qui a conçu et géré la banque d'ESTs du GDR. Pour nous, Pierre Rouzé a participé activement aux spécifications de cette banque et aux processus d'acquisition, nettoyage et publication des données. Ce travail a pu bénéficier de l'appui d'Hélène Chiapello, une ingénieure d'études (IE) bioinformaticienne recrutée courant 1991 et de Joëlle Amsellem, une technicienne assistante ingénieure (AI), toutes deux également responsables de l'installation et la maintenance de l'informatique du laboratoire de Biologie Cellulaire, à la suite de Pierre Rouzé.

Avec le recul, on voit bien les bénéfices de notre organisation en petites équipes pluridisciplinaires, animées par des scientifiques assez autonomes mais en étroite interaction entre eux et partageant l'ensemble des moyens. Et comment les réflexions communes et partagées sur les orientations scientifiques et la mise en place des moyens nécessaires présentaient l'énorme avantage d'autoriser une flexibilité importante pour créer de nouveaux axes de recherches, même si c'était assez lourd à gérer au quotidien.

Ainsi, l'initiative des programmes *Arabidopsis* a été soutenue par des moyens budgétaires obtenus sur des projets ayant atteint leur maturité au début des années 1990. De même, ultérieurement lesancements de nouvelles unités (biologie des semences) ou de nouveaux programmes (différenciation et fonctionnement du phloème) ont bénéficié de larges soutiens (intellectuels et financiers) des démarches

⁸ L'ADN complémentaire (ou ADNc, Acide désoxyribonucléique complémentaire) artificiellement synthétisé à partir d'un ARN messager.

menées par ailleurs en biologie cellulaire. Le bien fondé de ces nouvelles stratégies est bien connu de tous aujourd'hui. Au-delà des succès méthodologiques, il faut aussi considérer la rapidité avec laquelle ces stratégies ont radicalement renouvelé nos conceptions du développement des plantes. L'ensemble de nos démarches de l'étude du développement révélait aussi le rôle important des différents niveaux de contrôle de l'activité des gènes, et notamment celui que constituaient l'état et la structure de la chromatine. J'ai déjà évoqué comment l'étude des phénomènes d'extinction des transgènes avait conduit Hervé Vaucheret dès la fin des années 1980 à s'intéresser à la caractérisation des mécanismes moléculaires en cause, puis de créer l'équipe transgénèse et inactivation de gènes dès le début des années 1990.

Le développement de ces différentes thématiques a conduit tout de même à l'affectation de nouveaux locaux à Versailles. En premier lieu, l'installation d'un bâtiment préfabriqué au centre de Versailles en 1984, initialement implanté pour trois ans en attendant la libération d'autres locaux du centre. Ce bâtiment est toujours utilisé par David Tepfer qui s'est séparé de l'unité de biologie cellulaire fin 1986, pour créer l'unité de la rhizosphère. Puis en 1989, le déploiement dans les deuxième et troisième étages du bâtiment 2 (après que l'unité de Science du Sol ait intégré le bâtiment 6 totalement rénové), dont la rénovation-adaptation fut pilotée par Pierre Rouzé en appui à l'architecte du centre (après que l'unité de Science du Sol ait intégré le bâtiment 6 totalement rénové).

QUEL ÉTAIT VOTRE RÔLE DANS CETTE AFFECTATION À VERSAILLES ?

Directeur-adjoint aux côtés de J.-P. Bourgin, je m'occupais des installations expérimentales et de leur gestion ainsi que de la gestion des finances du laboratoire. Travaillant côte à côte depuis 25 ans, Jean-Pierre et moi étions complètement en phase, soudés. Nous n'avions pas besoin de discuter longtemps, souvent un mot suffisait, ce qui était particulièrement efficace. Nous avions souvent deux façons d'aborder

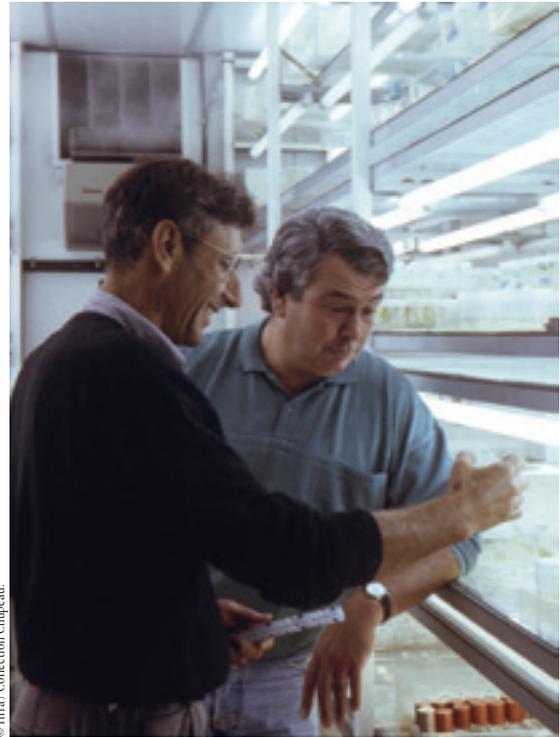
un problème, ce qui permettait de trouver un équilibre. Connivence et équilibre ont participé au calme et à la sérénité qui ont régné dans le laboratoire auprès de 150 collègues, dans des conditions d'entassement et de peu de moyens expérimentaux.

J'ai bien sûr accompagné ces redéploiements par la mise en place des équipements collectifs nécessaires. Cette activité s'est révélée assez lourde car elle comprenait les enquêtes préalables, le choix des dispositifs puis des fournisseurs (donc la rédaction des appels d'offres), la surveillance des chantiers et enfin le plus souvent l'entretien pour le bon fonctionnement. La relative distanciation des services techniques du centre à cette époque nous a laissé une relative liberté de décision, mais qui s'accompagnait de charges supplémentaires. Pour les dispositifs les plus importants, j'ai souvent bénéficié de l'écoute attentive de J. Marrou, qui accompagnait sa politique de recrutement par les financements adaptés aux équipements nécessaires.

Ainsi, j'ai pu réaliser : une laverie fonctionnelle et agrandie. (Pourvues de deux autoclaves automatiques qui fonctionnent toujours pour l'ensemble du bâtiment), une installation d'osmose inverse pour l'ensemble du bâtiment, afin d'éviter les multiples problèmes dus aux défauts de fonctionnement de l'ancien système d'échangeur d'ions, des salles de culture *in vitro* avec contrôle de l'humidité relative, fonction indispensable pour les cultures de protoplastes, mais qui s'est également révélée cruciale pour nombre de programmes. Ces installations et l'extension des dispositifs de climatisation aux différents étages du bâtiment 2 m'ont aussi conduit à rationaliser la production de frigories pour l'ensemble du bâtiment par une centrale à eau glacée. Lors des réfections électriques des différents étages, j'ai également pu faire prendre en compte la nécessité de disposer de courant secours pour assurer la fiabilité de l'alimentation électrique des congélateurs regroupés, ainsi que des dispositifs électroniques essentiels du bâtiment. Ces réseaux secourus ont ensuite été alimentés de façon automatique par un groupe électrogène.

Mais c'est surtout dans l'implantation de serres d'un niveau technique correct et de salles climatisées – ce qui manquait cruellement à Versailles – que je me suis durablement investi. Les crédits, débloqués par J. Marrou à partir de 1982 pour les salles climatisées, m'ont permis d'implanter dès 1985 huit salles dont l'hygrométrie était contrôlée par un système de laveur d'air, qui présentait l'avantage de limiter la dissémination de spores de champignons dans l'atmosphère de culture des plantes. L'intensité lumineuse et la température pouvaient varier sur 4 périodes par 24 heures, ce qui permettait de mimer l'évolution d'un jour « naturel » avec l'aube, le jour, le crépuscule et la nuit... Il faut dire que l'entreprise lyonnaise que j'avais retenue pour la réalisation de ces salles – AERO SA qui n'existe plus aujourd'hui – avait pris les problèmes techniques que je soulevais tellement à cœur, que le PDG avait choisi de réaliser un prototype dans leur atelier, avant de proposer un devis afin d'être sûr de pouvoir répondre exactement aux spécifications que j'avais demandées... Une relation technique de confiance, qui s'est d'ailleurs révélée formatrice pour les deux partenaires. C'est également cette entreprise qui réalisera des salles de culture *in vitro* en 1985, dont l'hygrométrie sera contrôlée et alimentée en eau pure et stérile obtenue par l'osmose inverse distribuée dans tout le bâtiment.

Pour les programmes de recherche de résistance aux virus par transfert de portions de génomes viraux dans le génome des plantes et de recherche de résistance aux insectes par transfert de gènes, il nous fallait des serres *insect-proof* pour éviter les contaminations par des insectes et surtout les piqueurs, eux-mêmes vecteurs de virus. Pour les expérimentations en serre de protection contre les virus, il fallait que les inoculations et l'environnement soient contrôlés. J. Marrou puis Alain Coleno nous ont fléché des crédits pour des serres spéciales *insect-proof*. Grâce à l'Inra, avec ces serres spéciales, nous avons pu initier des recherches technologiques sur l'obtention de serres sans insectes et qui constituaient des prototypes de serre de sécurité biologique.



© Inra / Collection Chupeau.

ÉTAIT-CE DES SERRES *INSECT-PROOF* ET ANTI-POLLINISATEUR ?

Non bien pire : il fallait éviter au maximum les insectes piqueurs (comme les pucerons), vecteurs de virus pathogènes. Lorsque nous avons eu les crédits de la DSPPV, nous avons exploré les constructeurs de serres français et européens, aucun n'étaient intéressés. Il faut dire que le projet était de concevoir une serre entièrement fermée, mais avec une aération contrôlée et régulée au travers de filtres de mailles adaptées. La plupart des fabricants de serres en France n'avaient ni bureau d'étude ni volonté... mais idem en Europe. Nous nous sommes donc transformés en bureau d'étude, avec une liberté incroyable ; il faut dire que Robert Divoux, directeur des Sdar (Services déconcentrés d'appui à la recherche) de l'époque, ne souhaitait pas trop se compliquer la vie avec notre projet. Ce projet s'est réalisé concrètement grâce à Jean-Pascal Meunier, toujours avide de dispositifs innovants (technicien de recherche - TR - à l'époque, affecté en mobilité). Nous cherchions à contrôler le plus complètement possible les paramètres climatiques d'une serre fermée qui est donc un four solaire, tout en cherchant un dispositif économique en fluide pour la régulation des climats intérieurs.

Un enseignant en gestion de climat de serre du lycée agricole de Chambourcy, recruté par la formation permanente à ma demande, nous a aidés dans la

Yves Chupeau avec Jean-Pierre Bourgin dans la salle de culture *in vitro* du Laboratoire de biologie cellulaire à Versailles, en septembre 1994, juste un mois avant sa mort.

conception d'un prototype de serre confinée. Son enseignement général sur la gestion climatique en serre portait sur cet objectif. Excellent pédagogue, il a rapidement suscité l'adhésion alors que les techniciens de serre de l'époque n'accrochaient qu'assez faiblement au départ. La technicité des techniciens de serre a été augmentée grâce à cet homme qui s'est pris au jeu. Ayant intégré ce que disait ce formateur, Jean-Pascal Meunier a fait le travail d'un bureau d'études : calculs de l'énergie incidente, de l'épaisseur de verre nécessaire, du volume de ventilation et de la quantité d'eau à vaporiser... Un constructeur de serres alsacien a réalisé les structures pour équiper la totalité de la serre en double vitrage jointoyé comme un pare-brise pour une étanchéité la plus parfaite possible. Honeywell, firme de régulation climatique, a peiné pour nous proposer un pilote de gestion climatique à 90 % d'humidité, ses logiciels de gestion climatique ne pouvaient dépasser 80 % d'humidité relative, il leur a fallu reconsidérer les logiciels classiques de régulation... Car nous voulions des conditions répétables et utilisables dans une très large gamme de climats (de très sec à très humide). Il fallait des équipements utilisables par n'importe quel type de recherche et pas seulement par les pathologistes pour la culture en confinement. Nous avons perfectionné un dispositif fonctionnel, de type ancestral « méditerranéen » : en pulvérisant de l'eau osmosée, obtenue pure par osmose inverse directement à l'entrée de l'air. L'air extérieur pénètre par un caisson de filtration forcée par des

ventilateurs, pour fabriquer des frigos (par vaporisation), et pour humidifier quand on demande un climat très humide. Cet air forcé produit une surpression dans les compartiments de culture qui participe au rejet des insectes et il est évacué par des caissons de sortie, eux-mêmes pourvus de filtres pour empêcher les pollens et les spores diverses de se disséminer. C'est l'évaporation de l'eau qui produit des frigos : si vous pulvérisez un brouillard dans une atmosphère à 90 % d'humidité, le brouillard ne va pas se vaporiser puisque l'atmosphère est déjà saturée. La plupart des gens qui ont visité nos installations ne comprenaient pas ce fonctionnement. Nous insistions : « Pour avoir un dispositif propre et efficace, il est très important que la brumisation d'eau pure se fasse directement à l'entrée de l'air, plus sec, pour que l'eau soit vraiment vaporisée ». La plupart des constructeurs de serres ou des serristes classiques brumisaient en haut de la serre, où l'air est chaud et humide : cela humidifie mais ne vaporise pas, donc ne produit pas de frigos. Pour résumer le dispositif : par 35°C à Versailles au mois de juin ou juillet en plein soleil et sans ombrage, nous obtenions une température 27-28°C à l'intérieur de ces serres sans équipement frigorifique, juste en brumisant de l'eau, donc jusqu'à -7°C de différence de température en utilisant seulement la ventilation nécessaire pour le flux d'entrée d'air sec nécessaire pour la vaporisation. Dernièrement, nous avons fait appel à un bureau d'études de climaticiens pour refaire les salles climatisées. Ils ne faisaient pas les

mêmes calculs que nous car ils prenaient des précautions en quantité de frigos nécessaires pour diminuer la température dans les serres : ils ne voulaient prendre aucun risque, mais surtout ne voulaient pas considérer notre expérience...

Nous avons réalisé un prototype de ces serres en 1991, puis un deuxième en 1994. Ces serres fonctionnent toujours, à la satisfaction des utilisateurs. Des dispositifs similaires nous ont permis de mettre aux normes les autres serres du centre dont nous avons progressivement entrepris la rénovation.

Ces dispositifs nous ont servi de prototypes pour la conception d'un ensemble de serres et de salles climatisées aux normes de sécurité biologique de niveau S3. Il s'agissait de remplacer les salles climatisées construites au début des années 1980, qui commençaient à montrer de sérieux signes de fatigue. Le niveau S3 me semblait indispensable pour un centre comme Versailles, afin d'assurer la pérennité des expérimentations reposant à la fois sur l'utilisation du génie génétique et d'organismes de quarantaine. J'avais lancé ces dossiers de rénovation dès 1995. Ces installations ont été réalisées à partir de 2004, alors que j'étais président du centre, toujours sous la direction technique de J.-P. Meunier et avec le support très précieux du directeur des Sdar, Pierre Paris, dont la finesse et la technicité lui avaient parfaitement fait comprendre le sens de nos projets. Pour les mêmes difficultés que pour les serres, J.-P. Meunier et P. Paris ont mené le chantier sans bureau d'étude. Ces dispositifs fonctionnent effectivement de façon économique depuis 2007 et comme nous avons innové, J.-P. Meunier a pu déposer un brevet avec l'aide du service juridique et de Inra-transfert. L'expérience de J.-P. Meunier lui a également permis de conseiller nos collègues de la station de génétique et d'amélioration des plantes en charge de la réalisation d'un vaste ensemble de salles climatisées, dans le volume de l'ancienne serre asymétrique.

Tous ces équipements sont aujourd'hui gérés en commun par la TGU⁹, sous la



Les serres de sécurité biologique en 2005, attenantes au groupe de salles climatisées, l'ensemble formant un dispositif de sécurité de niveau 3.

© Inra / Jean Weber.

⁹ TGU : Très grande unité, structure administrative regroupant plusieurs unités et équipes.

houlette de J.-P. Meunier désormais IE. Cet ensemble d'installations expérimentales au service des différentes équipes est assez unique en France et en Europe, et constitue l'un des points forts de l'Institut Jean-Pierre Bourgin. Comme tous ces équipements dont les climats pilotés nécessitaient une surveillance accrue, j'avais institué un certain style de fonctionnement : une entière responsabilité aux techniciens de serre, non seulement sur les expérimentations en cours mais aussi sur le contrôle du fonctionnement de leur équipement ; tout en instaurant une grande souplesse afin d'établir une relation directe entre les équipes utilisatrices et les techniciens de serre. Ce qui n'a pas toujours été facile. Tous les techniciens ont fini par adhérer à cette façon de travailler responsabilisante, donc plus intéressante et valorisante. En outre, la précision des fonctionnements imposait vraiment que les seristes entament une démarche qualité. Dès 1995, toujours avec l'appui de J.-P. Meunier, des réunions fréquentes avec les techniciens m'ont permis d'instiller progressivement l'état d'esprit de la démarche qualité et tous ses prolongements. Hervé Ferry, technicien de recherches, s'est totalement pris au jeu et a rédigé l'ensemble des fiches de fonctionnement des installations et de contrôle de tous les appareils, pour fournir à l'unité de biologie cellulaire le manuel qualité pour les installations expérimentales. C'est d'ailleurs H. Ferry qui a pris en charge la responsabilité du fonctionnement global du dispositif de serres et de salles climatisées S3. Le dispositif de gestion des commandes que j'avais institué au laboratoire et qui reposait sur le suivi analytique dès la commande, bien avant que l'Inra ne l'institue, a été étendu aux approvisionnements pour les installations expérimentales.

LE FAMEUX S2I, SERVICE D'INFORMATION INFORMATISÉ DE L'INRA ?

Toutes proportions gardées, oui le S2I au niveau de l'unité, avec des secteurs de commandes et des responsables. Un binôme d'utilisateurs les plus spécialisés était responsable de la qualité de

l'approvisionnement, des tarifs (commandes annuelles) et commandait chaque type de produits pour l'ensemble des équipes du labo. Idem pour les serres : les techniciens étaient responsables des approvisionnements, de la qualité du terreau, etc. Chaque serre était munie d'un ordinateur et d'outils bureautiques et chaque technicien formé à ces outils de façon à pouvoir commander et gérer eux-mêmes leurs approvisionnements. Comme ils avaient acquis des notions de climatologie, participé aux manips de pathologie et assuraient des responsabilités de gestion technique et financière, je les pouvais à le faire savoir, à se présenter aux concours. Mais les jurys ne les croyaient pas ! Les agents étaient démotivés au retour des concours... Alors qu'ils étaient souvent extraordinaires. Comme Jean-Marie Pollien, un homme dévoué, techniquement le roi de la greffe (originaire de l'UE de Gothenon). Humainement, il était remarquable : il accueillait des adolescents handicapés dans nos serres. C'était vraiment un homme de confiance.

DANS LES ANNÉES 1994-1995, L'UNITÉ A-T-ELLE CONNU UN GRAND DÉVELOPPEMENT ?

Il y avait beaucoup de remaniements et de mouvements de personnel, ce qui est normal dans la vie d'une unité. Dès 1989, Alain Deshayes a été affecté à la DSPPV auprès d'Alain Coléno et en 1990, F. Casse a rejoint le laboratoire Inra à Montpellier. Nos jeunes collègues Rémy Bitoun et Éric Hutner ont choisi de rallier des entreprises privées. Pierre Rouzé décida de changer d'air en 1992 pour un retour à la paillasse au Danemark, puis intégra le laboratoire associé de Gand où il développa, avec les nombreux succès que l'on connaît, des outils d'analyse plus adaptés aux génomes des plantes que ceux dérivés de l'annotation du génome humain. Le mouvement le plus important a résulté du départ des équipes de G. Pelletier, donc d'une dizaine de scientifiques, pour le bâtiment d'amélioration des plantes de Versailles, rénové en 1993. Donc en 1994, nous étions de l'ordre de 110 agents (33 chercheurs, 10 ingénieurs, 25 techniciens, 12 post-doc,

17 thésards et 10 DEA) ; par la suite, les effectifs ont atteint 150. Au cours de toutes ces années, le plus frappant était le nombre important de thésards (sur 33 étudiants en thèse entre 1989 et 1992, 12 avaient été recrutés par l'Inra dont 10 en biologie cellulaire !).

En 1995, sous la forte incitation de Paul Vialle qui souhaitait (enfin) renforcer l'enseignement de biologie végétale à l'Agro, M. Caboche créa le laboratoire de biologie des semences, qui devait migrer vers la rue Claude-Bernard après la rénovation de locaux adaptés. La création de cette nouvelle unité s'accompagna d'un premier recrutement marquant, celui de Loïc Lepiniec qui devint chef de département Biologie végétale en 2004. Cette nouvelle unité s'installa dans les locaux de biologie cellulaire avec l'objectif de migrer à l'Ina dans des locaux en rénovation ; ce qui ne s'est jamais réalisé. L'unité de biologie des semences est restée en grande partie dans les locaux versaillais ; jusqu'au renfort d'Annie Marion-Poll et son équipe et de Jean-Pierre Boutin et son équipe, nous avons durablement partagé les équipements et une bonne partie du fonctionnement. En 1995, M. Caboche a officiellement quitté l'unité avec la création de l'URGV à Évry. Les stratégies de mouvements ont d'ailleurs pas mal fluctué selon les chefs de département Biologie végétale. Alain Pradet souhaitait que le laboratoire du métabolisme se rattache à la Biologie Cellulaire ; ce qui ne s'est pas fait. Mais l'osmose inverse sera réalisée ultérieurement par Christian Dumas : en 1999 l'équipe nitratre réductase, donc Françoise Vedele, Christian Meyer et Hoai Nam Truong et leurs équipes rejoindront le labo du métabolisme qui se nommera désormais « Nutrition azotée des plantes ». Plus tard, en 2001, pour des raisons à la fois personnelles et scientifiques, David Bouchez et Fabien Nogué choisiront de rejoindre la SGAP.

QUELLES ÉTAIENT LES NOUVEAUTÉS SCIENTIFIQUES EN CETTE FIN DU XX^e SIÈCLE ?

C'était essentiellement les développements des thématiques initiées dans les années 1990, et la plupart des



© Inra / Jean Weber.

nouveautés ont résulté du profond renouvellement de la biologie qu'auto-risait le modèle *Arabidopsis*. Il y a tout d'abord eu les avancées de l'étude du génome, la cartographie, et surtout le développement par l'équipe de David Bouchez des outils de génétique inverse, en se servant de la collection de mutants d'insertion pour rechercher des insertions dans des séquences spécifiques ; un formidable outil mis à la disposition de la communauté scientifique et source de nombreuses collaborations. Les lourds criblages des mutants ont fourni, grâce à certains phénotypes choisis, des pistes nouvelles d'analyse fonctionnelle.

Pour ne retenir qu'un seul exemple, auquel je suis particulièrement sensible, je reste ébahi par la vitesse avec laquelle Herman Höfte et ses collègues, dont Samantha Vernehttes, ont progressé dans l'analyse de la mise en place de la paroi, au cours de l'analyse des gènes qui contrôlent l'élongation de l'hypocotyle. La biochimie des protéines et des polysides avait péniblement conduit à l'inventaire des entités moléculaires constitutives de la paroi. L'approche de génomique fonctionnelle, non seulement, a révélé peu à peu l'ensemble des mécanismes d'élaboration des composés pariétaux, mais surtout a permis d'attribuer un rôle prépondérant de l'édification de la paroi

dans la régulation de l'allongement, donc de la croissance cellulaire. La vision globale qui s'en dégageait révélait un processus actif très contrôlé, à l'opposé de ce que la physiologie classique nous enseignait. Le séquençage du génome d'*Arabidopsis* par un consortium international publié en 2000 est venu renforcer encore ces dynamiques de génomique fonctionnelle en donnant accès à l'ensemble du génome, dont l'analyse et l'annotation se sont complétées et se précisées de jour en jour.

Autre exemple frappant qui a illustré la synergie entre les différentes équipes et s'est révélé particulièrement fructueuse : l'un des mutants d'architecture étudié spécifiquement par Catherine Bellini, argonaute très affecté dans le développement, puisqu'il ne produit pas de feuille mais des excroissances « tentaculaires » d'où son nom ! La protéine mutée AGO s'est révélée très conservée pratiquement chez tous les organismes, mais sans fonction ni domaine connu en 1997. Ces mêmes types de mutants et leur analyse génétique dès 1998, ont permis à Hervé Vaucheret d'attribuer un rôle central de la protéine AGO dans la régulation de l'activité des gènes par des microRNA. Ce qui a été confirmé par la suite pour tous les organismes et qui a constitué une véritable révolution dans la biologie du fonctionnement des

génomés, en introduisant un degré de complexité insoupçonné jusque-là. Pour les plantes, ces mécanismes ont donné accès à l'analyse des dispositifs génétiques qui contrôlent les réactions à l'environnement.

Avec ma femme, nous persistions dans l'exploitation de la biologie cellulaire et continuions de tenter de développer des relations fonctionnelles avec le GAP. Hubert Bannerot, alors directeur de la SGAP, m'avait demandé de travailler sur des hybrides somatiques de laitue car il se trouvait bloqué : de nombreuses tentatives de croisements interspécifiques avec des laitues sauvages n'avaient pas donné de descendance. Nous avons donc consacré quatre à cinq ans à établir les outils de la biologie cellulaire pour la laitue, puis à obtenir des hybrides somatiques.

Dans les années 1990-1995, avec Brigitte Maisonneuve qui a repris les programmes d'amélioration de la laitue après H. Bannerot, nous avons donc créé des hybrides somatiques ; avec *Lactuca perennis* et *L. tatarica*, *Lactuca* pérennes à fleurs bleues qui présentaient des caractères intéressants de résistance aux pathogènes de la laitue cultivée. Les hybrides somatiques se développaient mal dans les climats laitue utilisés par Brigitte, mais dans les différents climats de nos salles climatisées, j'ai réussi à les développer

jusqu'à la floraison. Brigitte les a rétro-croisés par *Lactuca sativa* et a obtenu des descendances. Ce programme d'amélioration des plantes s'est arrêté là.

POURQUOI LE PROGRAMME N'A-T-IL PAS ÉTÉ DÉVELOPPÉ PLUS ?

Maurice Derieux, chef de département Génétique et amélioration des plantes, était assez favorable à l'utilisation de la biologie cellulaire pour développer des programmes d'amélioration de la laitue – volonté concrétisée par le recrutement de Marianne Mazier, ex-thésarde de biologie cellulaire. Pendant six mois, nous lui avons appris ce que nous avons développé sur la laitue, pour qu'elle soit opérationnelle à Avignon. Car M. Derieux s'était rendu aux arguments de Robert Dumas de Vaux, qui souhaitait réunir tous les légumes dans sa station d'Avignon, mais le temps que le déménagement se concrétise, Brigitte et Marianne étaient arrivées à Avignon en 1996. Robert Dumas de Vaux n'assurait plus la direction de la station d'Avignon, les collègues d'Avignon, sous la houlette des nouveaux directeurs Michel Pitrat puis Alain Palloix, ont rapidement fait comprendre à Brigitte et à Marianne qu'il n'y avait pas de moyens de continuer les programmes laitue. Deux ans plus tard, Guy Riba (DSPPV) décidait d'abandonner les programmes d'amélioration de certaines espèces, et surtout de stopper l'utilisation du génie génétique pour la création variétale. Ce que Marianne Lefort, à la tête du département, a effectivement mis en application. Une telle décision relevait effectivement de la responsabilité du département Amélioration des plantes, mais nous l'avons vécue comme un sabotage. Nous avons tous les outils disponibles sur cette espèce, en bonne harmonie entre sélection classique et biologie cellulaire. M. Mazier avait complété la panoplie en insérant Tnt1, le transposon du tabac dans la laitue par transfert de gènes, ce qui fournissait un outil d'étiquetage de gènes. L'Inra disposait donc de pratiquement tous les atouts pour enclencher des programmes novateurs sur une plante d'intérêt. Alors que presque tous les sélectionneurs du monde avaient été contraints de ralentir,

voire d'abandonner l'amélioration de la laitue, l'Inra se trouvait dans une situation de pointe sans véritable concurrence.

VOUS ÊTES ENTRÉ À L'INRA AVEC L'OBJECTIF D'UTILISER DES OUTILS DE BIOLOGIE CELLULAIRE INNOVANTS AU SERVICE DE L'AGRICULTURE. VOUS SOUHAITIEZ APPORTER DES OUTILS À L'AMÉLIORATION DES PLANTES ET FINALEMENT, VOUS AVEZ ÉCHOUÉ. POURQUOI CELA N'A-T-IL PAS FONCTIONNÉ AVEC LE DÉPARTEMENT GAP ? ALORS QUE GEORGES PELLETIER QUI FAIT PARTIE DU GAP, A BREVÉTÉ, APPORTE ÉNORMÉMENT À LA SÉLECTION DU COLZA.

Je vous rappelle que l'équipe de Georges Pelletier a obtenu les hybrides somatiques de colza lorsqu'elle était en biologie cellulaire. Ensuite, justement parce qu'il nous avait rejoints au début des années 1980, Georges est un cas particulier dans le GAP !

Il n'y a évidemment pas de comparaison possible entre la puissante volonté française et européenne de développer un oléagineux, source d'acides gras fiable pour les populations, donc une réelle mobilisation de nombreux améliorateurs pour mettre en œuvre les innovations. Cela n'a rien à voir avec la part assez faible des salades dans l'économie européenne, même si les tonnages produits restent conséquents. Cependant, j'attends de voir comment les interdictions en cours des produits de traitements utilisés dans la production maraîchère vont réactualiser les programmes de recherche sur les résistances aux pathogènes de la laitue. De fait, je crois que j'avais rempli la part du contrat tacite de la collaboration : tous les outils étaient disponibles pour la laitue, et cela reste vrai.

En considérant le parcours complet de l'unité de biologie cellulaire, on ne peut pas parler d'échec de notre volonté initiale de développer des outils d'amélioration des plantes. Les causes d'échec seraient plutôt à rechercher du côté du département GAP, dont le corporatisme l'a globalement et durablement empêché de faire l'effort de réfléchir à ce que nous entreprenions, jusqu'à dédaigner l'intérêt de la biologie moléculaire, puis du

modèle *Arabidopsis*, et plus récemment du modèle *Brachypodium*.

Un point d'histoire, que je n'ai jamais développé afin d'éviter d'élargir les polémiques, me semble pourtant révélateur : c'est bien à l'Inra et non au CNRS que se sont développés ces outils initialement, car nous souhaitions, dès l'origine, œuvrer pour accéder à la génétique fonctionnelle, et donc fournir de nouveaux moyens à l'amélioration des plantes.

QUELLES ÉTAIENT VOS RELATIONS AVEC BERTRAND SCHWEISGUTH ET MARIANNE LEFORT, CHEFS DU DÉPARTEMENT GAP ?

Bertrand Schweisguth est resté très distant dans la ligne classique du GAP. Avec Marianne Lefort, qui avait accepté la charge du département au pire moment en raison des changements de cap imposés par la direction générale, ce fut plus proche mais plus compliqué, comme l'illustre l'anecdote à propos de la laitue. Avec l'arrivée de Guy Riba à la DSPPV et de Marion Guillou à la direction générale, tous les programmes de transfert de gènes appliqués sur les espèces cultivées ont été arrêtés net, et particulièrement tous les essais en cours au champ. Outre le retard que ces programmes accusent depuis, par exemple sur la pomme de terre sur laquelle nous collaborions très efficacement avec Jean-Éric Chauvin à Ploudaniel, ce type de décision a encore durablement compliqué les relations avec le GAP.

De fait, à Versailles nous nous sommes concentrés sur *Arabidopsis*, modèle qui ne débouche pas directement sur des applications alimentaires.

ÊTES-VOUS PASSÉ DU TABAC À ARABIDOPSIS ?

Oui, de la laitue à *Arabidopsis*, vous voulez dire, effectivement un peu par « l'obligation » dont je viens de parler, mais pas uniquement.

Car je persiste à penser que les protoplastes et leur totipotente retrouvée ont également constitué un matériel de choix pour analyser les déterminants de cette totipotente qui n'ont toujours pas été identifiés. Compte-tenu de la

capitalisation des données sur le modèle, les protoplastes d'*Arabidopsis* me semblaient incontournables dans cette analyse. En outre, en procurant la possibilité de sélectionner des événements rares sur de grandes populations cellulaires, ils devaient également se révéler utiles dans les mises au point de procédés de recombinaison homologue qui font toujours défaut dans la panoplie des outils utilisables chez les plantes supérieures, et par là donner accès à la mutagenèse ciblée ou permettre de choisir les sites d'insertion des transgènes. De façon étonnante, malgré cette capitalisation, la culture de protoplastes d'*Arabidopsis* n'a pas encore atteint le degré de sophistication dont on disposait sur le tabac. C'est la raison pour laquelle M.-C. Chupeau tente toujours de raffiner l'obtention et la culture de protoplastes d'*Arabidopsis* : il s'agit d'obtenir de façon répétable des rendements élevés en colonies cellulaires, puis la régénération de plantes, afin de fournir à nos collègues le support expérimental attendu.

Pour finir, le département Biologie végétale a décidé de soutenir l'utilisation d'une nouvelle espèce modèle plus proche des poacées alimentaires, donc les céréales : *Brachypodium distachyon*, dont le génome est bien plus simple que celui des céréales cultivées et dont le cycle peut se dérouler de graine à graine en huit semaines. J'ai participé donc dès 2008 (en tant que chargé de mission) à l'adaptation des processus de biologie cellulaire sur cette nouvelle espèce. Ce retour à la paille, après toutes les années consacrées à l'organisation du centre, est extrêmement stimulant, d'autant que le département nous a permis de recruter une jeune collègue IR, Oumaya Bouchabke-Coussa, qui s'est attelée à l'adaptation des techniques de transfert de gènes à cette nouvelle espèce modèle.

JEAN-PIERRE BOURGIN A-T-IL VÉCU LE PASSAGE AU MODÈLE *ARABIDOPSIS* ?

Oui, de 1990 à 1994, avec une grande satisfaction intellectuelle comme pour nous tous en raison de la continuité avec nos objectifs initiaux, et surtout dans une assez remarquable cohésion de l'ensemble de l'unité. Avec cependant

une frustration durable : la difficulté, une fois de plus, de faire comprendre les fondements de la démarche. En haut lieu, le GAP professait qu'il n'y avait aucun intérêt à investir des moyens sur une mauvaise herbe. Les premières années, comme je l'ai déjà évoqué, nous avons initié ces programmes sans moyens de l'Inra.

L'état d'esprit inculqué de longue date à l'ensemble de l'unité était à l'œuvre, les jeunes collègues s'y sont attelés durablement. Pendant des années, de jeunes chargés de recherche ont travaillé sur des effectifs faramineux de descendance d'*Arabidopsis*, pour repérer les phénotypes intéressants. Tâche fastidieuse, de longue haleine et sans pouvoir publier avant le début de caractérisation génétique et moléculaire de ces mutants, ce qui a retardé leurs promotions dans le système rigide de promotion en CRI. Un comble pour un organisme de recherche : les règles de fonctionnement des CSS, édictées par P. Vialle, conduisaient à pénaliser les jeunes collègues qui prenaient les plus grands risques.

Alain Coléno, successeur de J. Marrou à la DSPPV, a progressivement apprécié le bien fondé de nos démarches et s'est finalement décidé à financer nos programmes sur *Arabidopsis*, incité par un GDR du CNRS, et a surtout fléchi ensuite des recrutements pour les programmes *Arabidopsis*. Dans la foulée, Alain Coléno a invité systématiquement J.-P. Bourgin aux réunions des chefs de départements du secteur végétal.

QUE S'EST-IL PASSÉ APRÈS LE DÉCÈS DE JEAN-PIERRE BOURGIN EN 1994 ?

Ce fut avant tout un choc profond pour moi, nous étions très soudés depuis 30 ans. Notre complicité intellectuelle, dans les orientations scientifiques et les choix de gestion, était assez extraordinaire.

L'Inra m'a demandé d'assurer la direction, ce qui était relativement logique. Mais seul c'était bien plus lourd et plus compliqué, même si les équipes ont durablement joué le jeu de la cohésion, ce qui m'a facilité la tâche. J'ai donc assuré la direction de l'unité jusqu'en septembre 2002. Pour l'unité de biologie cellulaire en interne, l'organisation des

équipes et des thématiques a évolué dans la continuité des développements précédents, mais avec les recompositions que j'ai déjà évoquées. La bio-informatique s'est développée pour répondre aux besoins des différentes équipes pour l'analyse des résultats expérimentaux et la gestion des ressources biologiques. Le recrutement de Jean-Philippe Tamby compense le départ en 1998, après concours, d'Hélène Chiappello, et le dynamisme de Joëlle Amselem lui a permis d'accéder au corps des IE. Avec Éric Biot (TR) qui assure la maintenance, nous entreprenons la rénovation complète du réseau du bâtiment et l'installation centrale des serveurs dans un local climatisé jouxtant les bureaux refaits à neuf des informaticiens... Toujours l'intendance, toujours dans une difficile consultation collective en dépit du caractère indispensable de l'opération, puisque ces aménagements (entièrement financés par l'unité) se font en cloisonnant un des laboratoires du 1^{er} étage très convoité par les équipes scientifiques voisines...

En raison des contraintes imposées à la fois par la direction de l'Inra et la pression de l'opinion européenne qui ont conduit à la suppression progressive des crédits destinés au génie génétique appliqué, les programmes exploratoires de création de résistances biologiques aux insectes et aux virus ont évolué vers des approches de biosécurité. Ainsi, l'équipe des virologues Christophe Robaglia, Françoise Vilaine et Mark Tepfer, renforcée de Sylvie Dinant en 1996, s'est orientée vers des aspects plus fondamentaux des interactions plantes/virus, toujours avec de nombreux étudiants dont Richard Berthomé sur les virus de *Pelargonium* en relation avec l'Inra d'Angers.

Tandis que, dans le même esprit, les recherches de stratégies de création de résistances aux insectes ont évolué vers l'étude des relations plantes/insectes. Initialement centrés sur les toxines Bt, ces travaux se sont étendus aux inhibiteurs de protéases contre différents insectes dans l'équipe de Lise Jouanin, et pour cibler des dispositifs contre les insectes piqueurs comme les pucerons, Sylvie Dinant s'est attachée à la caractérisation de promoteurs

phloème spécifique d'origine virale. Ces démarches ont finalement été stoppées à Versailles au début des années 2000, faute de moyens. Logiquement, les aspects plus fondamentaux ont été poursuivis par d'autres unités, essentiellement du département SPE qui a recomposé dans le même temps son organisation, ce qui a fait disparaître la virologie de la station de pathologie de Versailles. Cette situation m'a conduit à proposer à S. Dinant d'initier une nouvelle thématique sur le phloème. On ne savait pratiquement rien du fonctionnement de ce tissu pourtant essentiel dans le développement, en raison de son rôle de transport des assimilats mais aussi de différents signaux de signalisation à longue distance. Avec son dynamisme coutumier, Sylvie, mettant à profit les outils de la génomique disponibles, a initié le programme par l'inventaire du transcriptome du phloème, en établissant les indispensables coopérations, puis en confortant l'équipe en cooptant Françoise Vilaine dès 1999, puis Jean-Christophe Palauqui à son retour de post-doc en 2000.

COMMENT LES ÉTUDES SUR *ARABIDOPSIS* ONT-ELLES ÉVOLUÉ ?

L'analyse du génome d'*Arabidopsis* s'est activement poursuivi dans le réseau de coopération internationale, qui a conduit au séquençage complet du génome, publié en 2000, plus tôt qu'initialement envisagé. Ce séquençage a constitué un véritable tournant dans les conceptions, les démarches et les outils à mettre en œuvre pour la génétique fonctionnelle. Et surtout, ce séquençage a conforté le choix du mode de coopération internationale assorti d'une volonté partagée de mise à disposition publique des données et des outils.

Par exemple, la mise à disposition au niveau international de collections de mutants assorties de FST (Flanking Sequence Tag), a progressivement réduit l'intérêt de cribler la collection versillaise avec les outils de génétique inverse développés par David Bouchez et ses collaboratrices et étudiants dont Nicolas Bouché. Cette activité sera arrêtée en 2001.

Ce qui leur permet de se consacrer plus activement d'une part à la cartographie physique du chromosome 3, et, d'autre part, aux aspects plus fondamentaux de l'étude du développement. David, renforcé de Martine Pastuglia, développe l'étude approfondie d'un mutant de développement « tonneau » affecté dans l'organisation des microtubules, qui les conduiront à l'étude de la dynamique du cytosquelette.

L'analyse des contrôles épigénétiques des gènes dans l'équipe d'H. Vaucheret renforcée par Mathilde Fagard en post-doc, a amorcé dès 1994 sur le modèle *Arabidopsis* une recherche systématique des mutations qui affectent soit l'inactivation transcriptionnelle soit l'inactivation post-transcriptionnelle, en complément des analyses de transmission à distance effectuées sur le tabac par J.-C. Palauqui au cours de sa thèse. Le clonage des mutants d'*Arabidopsis* affectés dans l'inactivation a révélé la complexité des mécanismes mettant en cause des petits ARN ainsi que le rôle central de la protéine argonaute dans l'initiation de l'inactivation. On sait aujourd'hui que ce système complexe du contrôle de la régulation des gènes est généralisé à tous les organismes, et la révolution conceptuelle qui en découle. Marie-Angèle Grandbastien a poursuivi l'étude du rétrotransposon de tabac Tnt1, avec le renfort d'Hélène Lucas à partir de 1991, qui a étudié la régulation de l'amplification de Tnt1 chez *Arabidopsis*. En 2000, H. Lucas est devenue adjointe de M. Lefort au DGAP, puis lui a succédé en 2005 à la direction du département.

L'étude du développement, initiée par l'analyse de l'élongation de l'hypocotyle et des mutants affectés dans l'architecture de la plante, s'est organisée en différents groupes. H. Höfte s'est concentré sur la mise en place de la paroi primaire, et spécialement sur la biosynthèse de la cellulose, avec les renforts de S. Vernhettes recrutée après son post-doc puis de Martine Gonneau en 2002, ainsi que de nombreux thésards dont Mathilde Fagard et Kian Hematy. Herman a mis aussi en place l'équipement nécessaire à l'analyse globale de l'architecture pariétale : la microscopie FTIR (Fourier Transformed InfraRed

spectroscopy) sous la responsabilité de Grégory Mouille. En parallèle, au début des années 2000, Lise Jouanin, délaissant les relations plantes-insectes, s'est focalisée sur la biosynthèse de la paroi secondaire et surtout de la lignine. Parmi les étudiants de cette équipe : Thomas Goujon, qui sera recruté pour le secrétariat de Loïc Lepiniec au département de Biologie Végétale ; puis Richard Sibout.

L'étude du développement s'est amplifiée par la constitution d'une collection de mutants perturbés dans l'initiation des organes. Jan Traas s'est chargé de ce programme qui comportait un volet complémentaire, sur la structure du méristème et la dynamique des divisions cellulaires, initié au cours de la thèse de Patrick Laufs. En raison du rôle crucial de nombreux facteurs de transcription dans le contrôle du fonctionnement du méristème, Véronique Pautot a rejoint cette équipe et s'est chargée de l'étude des gènes à homéoboîte préférentiellement exprimés dans le méristème.

L'étude du méristème s'est complétée en 1996 de l'analyse de la transition florale, entreprise par Valérie Gaudin et Sylvie Pouteau à leur retour de post-doc, en criblant la collection de mutants d'*Arabidopsis* pour des phénotypes de floraison précoce. Ce lourd travail de criblage a conduit à deux nouvelles thématiques : l'étude d'un des mutants de floraison a conduit V. Gaudin à préciser le rôle de la protéine LHP1 (Like Heterochromatin protein1) dans le remodelage de la chromatine et donc dans la plasticité végétale, tandis que S. Pouteau s'est intéressée à la phénoménologie de la plasticité phénotypique.

Enfin, Catherine Bellini et Jean-Denis Faure ont constitué une équipe sur les mutants d'architecture, aidés jusqu'en 1996 par Véronique Santoni et renforcés de nombreux étudiants et CDD. Catherine, qui avait pris en charge le phénotypage *in vitro* des mutants d'*Arabidopsis*, s'est concentrée ensuite sur certains d'entre eux. Les mutants *superroot* surproducteurs d'auxine l'ont conduite à participer activement au décryptage des régulations de l'action des substances de croissance, avec l'équipe constituée au cours de ses



© Inra / Jean Weber.

A l'occasion des 50 ans de l'Inra, en juin 1996, Yves Chupeau accueille des visiteurs lors des portes ouvertes du Centre de Versailles.

longs séjours à l'université d'Umea, et en collaboration avec Göran Sandberg. En association avec J.-D. Faure, C. Bellini a caractérisé plus avant les mutants *Pasticcino* affectés dans la division cellulaire et dans la réponse aux cytokinines. Ces mutants ont ensuite été plus spécialement étudiés par l'équipe de J.-D. Faure, ce qui a débouché sur la caractérisation du dispositif de régulation de la biosynthèse des acides gras à longues chaînes.

Toujours dans la thématique globale sur la caractérisation des gènes qui contrôlent le développement, les analyses concernant les cytokinines et l'acide abscissique se sont poursuivies. Michel Laloue, aidé par Nicole Houba-Hérin, Martine Gonneau (jusqu'en 2002) et Fabien Nogué (qui exportera le modèle *Physcomitrella* à la SGAP en 2001) ont poursuivi l'analyse du métabolisme des cytokinines, dont la cytokinine oxydase. Cette équipe a exploité également les mutations, soit d'*Arabidopsis* soit de *Physcomitrella*, tout en recherchant les protéines affines, donc des récepteurs éventuels des cytokinines. Annie Marion-Poll et son équipe, après le clonage du gène de la xéoxanthine époxydase grâce à l'élément Ac du maïs, se sont lancés dans l'isolement et la caractérisation des autres gènes de

la biosynthèse de l'acide abscissique, et parallèlement dans l'étude des rôles de l'ABA dans la tolérance au stress hydrique en particulier. Comme le rôle de l'ABA est central dans le développement et la dormance des graines, cette équipe a été logiquement rattachée à l'unité de biologie des semences en 2000, dont Annie a assuré ensuite la direction.

QUEL CLIMAT GÉNÉRAL RÉGNAIT-IL ALORS ?

Le milieu des années 1990 était marqué par des inflexions fortes de tendances perceptibles depuis quelque temps déjà. L'amplification soudaine de l'hypothétique demande biologique citoyenne par les médias a entraîné le refus du génie génétique appliqué, qui a conduit à la prudence des financeurs institutionnels et à la discrétion des firmes privées ; une bonne partie de nos financements ont progressivement été taris. De façon surprenante, l'engouement romantique renouvelé pour le biologique a entraîné une diminution de plus en plus accentuée des orientations des jeunes générations vers les études de biologie. Les apports intellectuels créatifs des étudiants de thèse étaient de moins en moins nombreux. Le système de financement sur appels d'offres s'est généralisé et est devenu la source essentielle de crédits de fonctionnement des unités, d'autant qu'il a permis de recruter des CDD de plus en plus nombreux, remplaçant peu à peu les rôles joués auparavant par les thésards.

Dans ce contexte général, la compétition entre laboratoires pour l'accès à ces

sources de financements s'était accentuée. Si les capacités scientifiques restaient le critère essentiel d'éligibilité, la communication, la visibilité des entités de recherche devenaient également cruciales. L'unité de biologie cellulaire a amplifié les relations et coopérations de longue date avec de nombreux laboratoires, qui se sont matérialisées souvent dans les réseaux européens qui structuraient les réponses aux appels d'offres. Mais la visibilité est devenue un élément international objectif de plus en plus important. Dès 1992, peu avant son déménagement, j'avais proposé à G. Pelletier de créer un institut, un dispositif de type anglo-saxon, afin d'être visible de l'extérieur et de pouvoir bénéficier de financements plus importants. Je pensais que des unités séparées, mais sur les mêmes sujets utilisant les mêmes outils, risquaient d'apparaître en concurrence et nous mettraient en difficulté. Georges a refusé. Mais j'ai persisté et instillé durablement l'idée, finalement confortée par les divers événements de recomposition d'autres organismes, comme le CNRS qui créait de grosses unités tout spécialement en Ile-de-France.

De sorte qu'en 2002, l'ensemble des unités issues de biologie cellulaire mais recomposées (Bio Cell, Bio Sem, NAP, SGAP) a opté pour la création d'un institut à Versailles afin d'augmenter notre visibilité, et surtout de gérer en commun l'utilisation des équipements importants, notamment pour l'imagerie. Je n'ai pas eu à pousser beaucoup, pour que les collègues optent pour la dénomination Institut Jean-Pierre Bourgin (2004). En tant que président



© Inra / Jean Weber.

A l'occasion des 50 ans de l'Inra, en juin 1996, portes ouvertes du Centre de Versailles. Au laboratoire de biologie cellulaire, Yves Chupeau avec Michel Hervio (chercheur du département de Science du sol).



© Inra / Jean Weber.

du centre, j'ai pu « baptiser » officiellement cette entité en avril 2004 par une journée scientifique, à laquelle nos partenaires régionaux et la presse étaient conviés. D'ailleurs, sans véritable engouement, à l'époque, de la direction générale qui n'avait pas délégué de représentant à ce baptême !

Alors que, quelques années plus tard, Guy Riba inciterait fortement à la constitution d'une très grosse unité qui regrouperait l'ensemble des unités de l'IJPB...

Contrairement à d'autres centres Inra, nous n'avons pas bénéficié d'une attention particulièrement bienveillante de la région Ile-de-France, qui a bien d'autres préoccupations que l'agriculture et la création variétale. Le paysage d'Ile-de-France est compliqué de ce point de vue, tandis que pour Montpellier, Bordeaux, Toulouse ou Dijon, l'Inra est bien identifié par les entreprises régionales, et considéré comme un acteur essentiel par l'Université. Sans parler de l'opposition aux biotechnologies d'une partie de la majorité politique du Conseil régional ! Sans partenaire industriel local, nous n'avons donc pas bénéficié d'un regain de visibilité par adossement vers un pôle de compétitivité.

Dans ce contexte, l'autre vecteur de visibilité à l'échelle régionale auquel nous réfléchissions depuis un certain temps et que j'ai accompagné et appuyé dans mon mandat de président du centre de Versailles-Grignon, consistait

à trouver une formule pour faire apparaître la puissance du dispositif de biologie végétale en Ile-de-France ouest. Les volontés conjuguées d'Hélène Barbier Brygoo (directrice de l'ISV) et de David Bouchez (directeur de l'IJPB) ont fini par emporter l'adhésion de l'Inra et du CNRS. Les discussions avec nos collègues de l'ISV du CNRS de Gif-sur-Yvette, de l'Institut de biologie des plantes d'Orsay, qui avaient déjà mutualisé des plateformes dans l'IFR 87 et d'AgroParisTech, ont finalement abouti en 2007, avec l'accord des quatre tutelles pour la création de PLANTnet PARIS : le réseau fédératif de biologie végétale. L'école doctorale « Sciences du végétal » qui fonctionne avec les unités de ces

différents partenaires a constitué un puissant levier fédératif, en particulier grâce au dynamisme de son directeur Michel Dron. Ce réseau PLANTnet PARIS constitue le pôle vert du Pres UniverSud Paris dirigé par Xavier Chapuisat.

PENSEZ-VOUS QUE SI L'INRA SE FONDAIT DANS L'UNIVERSITÉ, IL POURRAIT ENCORE EXISTER EN TANT QU'INRA ?

Vaste question de politique générale ! La recherche agronomique est largement prise en compte par les universités dans de nombreux pays. La France hérite en la matière d'une longue



© Inra / Jean Weber.

Portes ouvertes de l'Unité de recherche en génomique végétale en 2000. Sylvie Colleu, chargée de communication du centre Inra Versailles, et devant elle, Yves Chupeau avec un groupe de visiteurs qui comprend (à droite) le président de l'Inra, Bertrand Hervieu.

histoire de séparation dont les fondements résultent en grande partie des préjugés sur la génétique. Il faut bien constater que l'évolution des techniques et des concepts de la biologie tend à uniformiser les approches, d'où les nombreuses formes d'associations de l'Inra avec les universités dans bon nombre de régions. Nous verrons bien ce que l'avenir produira dans ces organisations en cours de constitution. Il faut sans doute éviter de généraliser, et envisager séparément les situations régionales.

À Versailles, nous avons accumulé de nombreux équipements. Même si de grands moyens financiers sont prévus pour l'aménagement du plateau de Saclay au-dessus de la vallée de l'Yvette, le déménagement de l'Inra de Versailles coûterait très cher. Surtout, notre situation est assez privilégiée : les parcelles expérimentales sont à l'intérieur du parc du château dans un double rideau de tilleuls séparées d'une zone agricole (d'un côté le parc, de l'autre l'armée de terre). Un jour ou l'autre, il faudra bien faire des expériences en plein champ avec des plantes transgéniques, et j'ai toujours pensé que le domaine de Versailles se prêterait parfaitement à ce type d'expérimentation – d'ailleurs

assez logiquement dans la continuité des expérimentations agronomiques de La Quintinie, associées au château de Versailles et au potager du Roi. Même avec le rattachement de l'Inra à UniversSud, à l'université d'Orsay, au plateau de Saclay, on aura de plus en plus besoin d'une station expérimentale développée, trait d'union entre la génomique et les champs. C'est déjà un peu ce que nous sommes, et l'école doctorale sciences du végétal fait le lien entre nous et l'université. Depuis nombre d'années à l'Inra, la moitié des recrutements en disciplines végétales se fait dans le vivier de l'école doctorale sciences du végétal, y compris au GAP. Nous avons donc bien les mêmes finalités que la structure universitaire avec laquelle nous travaillons.

Enfin, j'ai pu apprécier la vision très agricole due à la culture internationale importante du président d'UniversSud, Xavier Chapuisat, qui se rend souvent dans différents pays d'Asie, où il est assailli de questions relatives aux problèmes agricoles. Il a intégré l'idée que la recherche agronomique est importante et qu'elle constitue un socle important de coopérations internationales, donc du renom du Pres.

VOUS AVEZ ÉTÉ PRÉSIDENT DE CENTRE ET AVEZ DONC L'HABITUDE DES DISCUSSIONS AVEC LA RÉGION.

Pendant mon mandat, le délégué régional était Emmanuel Jolivet, alors président du centre de Jouy-en-Josas. Nous nous sommes parfaitement entendus, mais c'est logiquement lui qui prenait les initiatives. Pour l'Ile-de-France, la biologie c'est avant tout la santé humaine ! Et surtout, la région est politiquement dirigée par une majorité socialiste associée aux Verts. Donc, sur nos perspectives de biotechnologie, les relations ont été assez compliquées jusqu'à maintenant.

Concernant la présidence du centre, cela s'est fait très vite et sans décision véritablement mûrie. En fait, en 2002, après huit ans de direction solitaire de l'unité de biologie cellulaire, je souhaitais plutôt revenir à la paillasse pour reprendre des idées que je n'avais pas pu éprouver. Mais Didier Picard me demanda d'assurer la présidence adjointe pour l'épauler dans le domaine de la génomique qu'il connaissait mal. Comme j'allais abandonner la direction de l'unité, j'avais accepté en me disant que ce serait un temps partiel, et finalement une possibilité de poursuivre le développement des structures et des



中法农业生物技术及生物安全研讨会中国·三亚
The Sino-french Workshop on agricultural biotechnology and biosafety- Sanya, China
2001. 10. 22

Séminaire franco-chinois sur la biotechnologie agricole et la biosécurité, à Sanya (Chine), en 2001. Yves Chupeau fait partie de la délégation de l'Inra, avec Marion Guillou (Directrice générale de l'Inra), Guy Riba (Directeur scientifique « Plante et produits du végétal »), Jean-Marc Meynard, Jean-Michel Wahl, Olivier Le Gall.



© Inra / Jean Weber.

Septembre 2007, Yves Chupeau et Olivier Loudet reçoivent au centre de Versailles Gérard Bailly et Gilbert Barbier, sénateurs du Jura.

installations du centre de Versailles, en liaison avec les autres organismes de la région. Marion Guillou a saisi cette marque de bonne volonté de ma part pour me nommer président, en remplacement de D. Picard qu'elle nommait à la direction de la Darese. Donc cela s'est fait très vite et pratiquement sans réelle passation de consignes. Heureusement que je connaissais bien le centre, ce qui m'a permis de faire aboutir des réflexions scientifiques sur différents aspects du centre en bonne intelligence avec les chefs de département concernés.

Nous avons particulièrement bien travaillé avec Pierre Ricci – chef de département Santé des plantes et environnement (SPE) – pour la création effective de l'unité Bioger en associant les équipes champignon de la station de pathologie avec celles de la station de phytopharmacie. Il faut dire que ces démarches de recombinaison, souvent source de tensions, ont été facilitées par la perspective d'intégrer un nouveau bâtiment sur le campus de Grignon. Ce bâtiment, construit sous la houlette très efficace de Pierre Paris, a été fonctionnel

dès l'été 2007. Par rapport à la direction d'unité, qui permet souvent de procéder assez rapidement aux recombinaisons d'équipes et de structures, le pas de temps des réalisations au niveau du centre est assez frustrant. Car finalement avec P. Paris, nous avons mis en œuvre le projet Bioger à partir de 2004, alors qu'il avait été conçu et décidé en 1990 par nos collègues de l'agronomie dans le complexe Eger-Bioger.

Nous avons également très bien travaillé avec Laurent Bruckler, chef du département Environnement-agronomie (EA), pour la réorientation de l'unité science du sol de Versailles vers les préoccupations d'écotoxicologie des sols, en y associant également des équipes de phytopharmacie, pour la création de l'unité Pessac.

Les autres opérations lourdes au centre ont été menées en totale synergie avec le directeur des Sdar, P. Paris, dont j'ai pleinement apprécié la technicité, ainsi que la rapidité d'esprit et de décision. Nous nous sommes parfaitement bien entendus, ce qui nous a permis d'imprimer un dynamisme assez fonctionnel,

non seulement pour l'organisation des Sdar, mais surtout pour les relations constructives avec les unités. Les chantiers de construction des ensembles de salles climatisées au centre fonctionnent donc depuis 2007, et constituent des richesses expérimentales pour les unités du centre de recherche.

Le seul « ballon d'oxygène » que nous avons pu créer pour l'IJPB, un peu à la force du poignet, concerne la réfection d'un hangar de la SGAP, afin d'y héberger de façon fonctionnelle les équipements d'imagerie. Mon regret reste justement de ne pas avoir trouvé les moyens de fournir des locaux plus fonctionnels aux équipes de l'IJPB, en particulier de lancer la rénovation des bâtiments 1 et 2. C'est désormais la tâche de Pierre-Henri Duée qui me succède à la présidence depuis 2008.

En tant que président de centre, j'ai un peu ralenti la communication (locale) sur le génie génétique ; d'une part, c'était la ligne décidée par la direction générale et d'autre part, le climat politique d'Ile-de-France imposait une retenue sur ce sujet.



© Inra / Jean Weber

COMMENT ABORDEZ-VOUS LE QUESTIONNEMENT DES OGM ? VOUS AVEZ UNE CERTAINE APTITUDE À COMMUNIQUER SUR CES SUJETS ET Y AVEZ ÉTÉ SENSIBLE, À TRAVERS DIFFÉRENTS SUPPORTS. COMMENT VOUS ÊTES-VOUS Plié À CET EXERCICE ?

Il s'agit d'une activité normale pour un scientifique, incluse dans les missions de l'Inra. La Micom, et surtout, à l'origine, Marie-Françoise Chevallier-le-Guyader, me transmettait les demandes d'intervention, auxquelles j'ai toujours répondu. Mais quand on commence cela ne s'arrête plus, surtout si le sujet devient polémique et médiatisé. J'en reviens à Jean Rostand : la vulgarisation est absolument indispensable. C'est précisément l'absence de vulgarisation de la part des instituts de recherche qui a rendu la situation absconse.

QUE PENSEZ-VOUS DE LA COMMUNICATION SUR LES OGM AUJOURD'HUI ?

De façon générale, il aurait fallu communiquer sur les avancées de la génétique puis de la génomique, pour faire comprendre le génie génétique appliqué.

Dans les années 1970, on a découvert la présence d'ADN de type bactérien dans les chloroplastes et les mitochondries. Ce qui vérifiait concrètement la théorie de l'origine symbiotique de ces organites énoncée dès le début du siècle

dernier par Mereschkowsky. Ensuite, des séquences chloroplastiques ont été révélées dans les mitochondries. Un peu plus tard, dès le début de l'étude du génome nucléaire, des séquences de mitochondries et de chloroplastes ont été détectées dans les noyaux. Dès le début des années 1980, il était clair que l'ADN se baladait dans tous les compartiments des cellules végétales. Comme nous étions particulièrement attentifs à ces développements, cela nous a renforcés dans la recherche des conditions expérimentales du transfert de gènes et familiarisés avec l'idée de l'innocuité du processus. Mais cela n'a pas du tout été vulgarisé, d'où l'ébahissement général lorsque les plantes transgéniques ont envahi les parcelles et les assiettes aux États-Unis dès 1995 ! À l'origine des chloroplastes et des mitochondries, les bactéries symbiotiques devaient comporter quelques milliers de gènes. Il n'en reste aujourd'hui que de l'ordre d'une centaine dans les chloroplastes et d'une quarantaine dans les mitochondries, en nombre variable selon les familles botaniques. Au cours de l'évolution, une grande partie des gènes des bactéries d'origine a été progressivement transférée aux génomes nucléaires des plantes ; on estime que de l'ordre de 2 000 séquences chloroplastiques fonctionnelles sont aujourd'hui codées par les noyaux. Il faut bien comprendre que ces processus de transfert de gènes

évolutifs se sont réalisés par insertion au hasard, à l'instar de ce que l'on pratique expérimentalement, et de façon répétée avec des fréquences absolument faramineuses pour aboutir à une insertion nucléaire effectivement fonctionnelle et conservée par l'évolution. Ce processus retracé par des comparaisons de séquence se trouve vérifié aujourd'hui en temps réel. Dans toutes les plantes, il s'opère des dizaines de millions de transferts de gènes par hectare, tout le temps, partout. Aujourd'hui, chez les angiospermes qui transmettent les organites essentiellement par les ovules, les chloroplastes de cellules mères sont dégradés au cours de la formation des microspores, qui donneront les grains de pollen. Comme il y a environ 10 000 génomes chloroplastiques par cellule, leur dégradation dans les microspores provoque des situations propices au transfert de gène. Ce qui se vérifie expérimentalement : 1 pollen sur 10 000 comporte une séquence fonctionnelle de génome chloroplastique (donc 10^8 transgéniques sur les 10^{12} pollens potentiellement produits par un hectare de tabac par exemple), et la fréquence de transfert de séquences non fonctionnelles est sans doute bien plus élevée. Nous consommons donc des plantes transgéniques depuis la nuit des temps. Souvent, après avoir décrit ces processus, mes conférences commencent ainsi : « Vous consommez tous les jours des plantes transgéniques ».

Je pense que si les instituts s'étaient vraiment donné les moyens de communiquer sur ces aspects, le débat aurait été différent : pas uniquement centré sur les hypothétiques dangers nouveaux provoqués par l'utilisation du génie génétique, mais plutôt sur les types d'utilisation souhaitable et leurs conséquences prévisibles. Il faut malheureusement rappeler que dans ce domaine de la communication, le poids des préjugés s'est durablement imposé de façon très lourde. Les services de communication de différents instituts de recherche sont restés soit totalement muets, soit attachés à prêcher la prudence en amplifiant les préjugés ambiants. Je pense même que les quelques collègues de l'amélioration des plantes qui, au début des années 1980 ont exprimé de façon irréfléchie et sans doute partisane, l'idée que les gènes transférés seraient instables et donc potentiellement dangereux, sont en grande partie responsables de la notion de controverse scientifique, toujours et encore reprise par les médias... Les opposants idéologiques continuent d'ailleurs de se référer à cette soi-disant controverse scientifique pour se parer du bouclier du danger biologique.

Je pense donc que nous avons collectivement failli, autant dans le partage et l'intégration des connaissances dans les instituts, qu'à notre mission d'information de nos concitoyens depuis plus de trente ans, ce qui a entraîné le rejet de ces technologies par les industriels de l'agroalimentaire. Car contrairement à ce que l'on affirme depuis trente ans, ce ne sont pas les consommateurs qui ont sabordé les OGM mais bien les industriels, selon deux courants opposés : une attitude trop volontariste des semenciers et un conservatisme pointilleux nappé d'opacité pour les industriels de l'agroalimentaire. Je suis souvent qualifié de pro OGM, puisqu'il faut être pour ou contre. Soit. Mais je pense être pour beaucoup dans l'inflexion des réflexions sur le colza résistant aux herbicides auprès de la Commission du génie biomoléculaire (CGBM) au début des années 1990. Réflexion qui a abouti à des avis négatifs pour la mise en culture de colza et de betteraves résistantes aux herbicides,

certes assez tardivement en 2004, ce qui à ma connaissance est passé totalement inaperçu.

Alors que pour les maïs résistants à la pyrale, les choses étaient clairement différentes. En 1997, Axel Kahn et la CGBM (dont je faisais partie) déclaraient : « Nous disposons d'indications positives sur ces maïs en termes de sécurités alimentaire et environnementale, à partir d'essais sur des surfaces limitées, et des informations en provenance des USA. Nous obtiendrons des enseignements plus complets sur les impacts éventuels en autorisant la culture à grande échelle, donc par une expérimentation agronomique réelle.

Sur ces recommandations, le ministre de l'Agriculture a autorisé pour trois ans la culture expérimentale de ces maïs, avec la mise en place de dispositifs de surveillance. Même après autorisation de mise en culture, le retour en arrière était possible.

N'ayant pas écouté l'ensemble du message du ministre, les médias ont dénoncé une autorisation de maïs transgénique !

Immédiatement le groupe Roquette, amidonnier européen, a averti toutes les coopératives pour les informer qu'il n'achèterait pas de maïs transgénique. Les coopératives en ont informé les producteurs, qui bien sûr n'ont pas mis ces maïs en culture, à de très rares exceptions près. Ce qui fait que la France n'a pas pu éprouver ces maïs en vraie grandeur.

Ensuite, les autres ministres ont contredit la commission et l'autorisation, en



© Inra / Jean Weber.

Rencontre Inra / Agri obtentions, en juin 2006.

interdisant la culture. Aujourd'hui, c'est toujours le cas. Bien que nous disposions désormais de nombreuses informations positives sur ces maïs, et tout particulièrement leur sécurité alimentaire très supérieure en raison de l'absence de mycotoxines, nous interdisons car « les éléments d'information ne sont pas suffisants » !

Ce qui fait le bonheur des Espagnols : ils produisent du maïs (transgénique) moins cher qu'avant, rendent les élevages de porcs plus rentables et plus sains, et vendent leur viande en France !

SI C'ÉTAIT À REFAIRE, QUE CONFIRIEZ-VOUS À UN JEUNE CHERCHEUR ?

Dans les conditions de la recherche d'aujourd'hui, faire un travail de bibliographie assez large devient de plus en plus ardu en raison du temps de travail et de lecture que cela demande. Je suis convaincu que la vulgarisation doit se construire collectivement, non seulement pour mettre en commun les informations de chacun, mais aussi de façon à approcher l'objectivité le plus possible par la confrontation des différents points de vue.



© Inra / Jean Weber.

Rencontre Inra / Agri obtentions, en juin 2006.

Je reste persuadé que le club OGM de l'Inra, que nous avons instauré « en marchant » et qui réunissait tous les collègues intéressés de différents départements y compris des sciences sociales, constituait une bonne ébauche de ce type de construction collective. Il faut dire que c'était Jean-Pierre Prunier, alors en fonction à la DSPPV auprès d'Alain Coleno, qui en a assuré durablement l'animation de façon efficace et sans préjugé. Je crois que tous les collègues, qui assistaient aux réunions mensuelles, étaient assez satisfaits de la formule.

Guy Riba, peu de temps après son arrivée à la DSPPV, a fait cesser cette expérience d'animation, et depuis il ne s'est rien structuré d'approchant.

Sur le plan scientifique, comme nous recrutons désormais une majorité d'universitaires, je pense qu'il faut justement instituer des formules de type club pour leur permettre de bien situer leurs activités dans la perspective des objectifs de la recherche agronomique vers la sécurité globale des pratiques agricoles tout en améliorant la qualité des productions.

L'Inra offre un extraordinaire éventail de métiers. Bien que le dirigisme

s'accroisse, si l'on a vraiment une idée ou un objectif précis, travailler sur ce que l'on souhaite est possible à condition de s'en donner les moyens.

VOTRE RETRAITE CONSISTERA-T-ELLE À RETOURNER À LA SOURCE, À LA CAMPAGNE, À FAIRE UNE COUPURE TOTALE AVEC 40 ANS DE RECHERCHE ?

Je ne le conçois pas comme une coupure, au moins dans un premier temps. J'ai demandé à M. Guillou à être chargé de mission, car j'ai soutenu les réflexions scientifiques du département Biologie végétale qui voulait développer une nouvelle espèce modèle. *Arabidopsis* possède de nombreuses qualités et de nombreux systèmes de gènes et de régulation communs avec les plantes, mais il y a de nombreuses et profondes distanciations avec les génomes des céréales. L'idée avancée par la communauté internationale est d'utiliser une petite poacée, le *Brachypodium*, dont le génome est très petit. Cette petite plante de 20 cm de haut, petit gazon faisant des graines en six-huit semaines, a été choisie comme modèle intermédiaire de monocotylédone, pour se rapprocher des génomes des céréales dont la taille est gigantesque.

Je suis arrivé à Versailles il y a 40 ans, je suis resté dans le même centre, j'ai développé les idées qui me motivaient initialement : mettre en place les outils de la biologie cellulaire avec tous les équipements afférents. Aujourd'hui, je continue exactement sur la même lancée avec une nouvelle espèce modèle : je suis convaincu que cette plante est encore plus riche qu'*Arabidopsis*, qui a largement rempli les espoirs pressentis. Pour *Arabidopsis*, la mise au point de l'ensemble des conditions de culture efficaces jusqu'à la régénération a demandé un long et fastidieux travail, mené par ma femme toujours en activité. Le problème des expérimentations en culture *in vitro*, même sur un modèle mondial, reste la difficulté de valorisation, mais je pense que nous allons pouvoir publier un bilan sur les protocoles d'*Arabidopsis*.

Je ne sais pas encore combien de temps je vais continuer. Comme je n'ai plus de rôle institutionnel, je peux retourner à la paillasse sans que l'on me sollicite. En contrepartie, il devient plus difficile pour moi de mobiliser les collègues sur des actions plus collectives, donc je disparaîs progressivement du paysage, ce qui n'est sans doute pas plus mal.





Rencontre Inra / Agri obtentions, en juin 2006. © Inra / Jean Weber.

VOS ENFANTS ONT-ILS SUIVI LA VOIE DE LA RECHERCHE ?

Les deux aînés ont fait des écoles de commerce. Mon troisième enfant, Gaëlle, a fait des études de génétique et de biologie moléculaire. Elle fait des recherches de polymorphisme moléculaire végétal à Évry et passera des concours (Inra, CNRS, etc.). La quatrième voulait faire médecine, mais il faut être particulièrement pointu sur toutes les techniques de la génétique et de la biologie moléculaire dès la première année. Finalement, elle est revenue aux activités qu'elle a toujours plus ou moins pratiquées, elle s'est formée à la restauration de céramique d'art. La dernière, et cinquième, fait des études de chimie, elle est actuellement en master à Jussieu.

QUELLE EST VOTRE VISION DE LA SITUATION ACTUELLE DE L'INRA ?

Mon idée a toujours été que la réforme Vialle, donnant presque toutes les responsabilités aux chefs de département, partait d'un bon principe, mais n'a pas donné tous les résultats attendus, car les moyens nécessaires auprès de chefs de département n'avaient pas été mis en place. Les chefs de département gestionnaires ont été durablement débordés et les structures d'échanges scientifiques un peu délaissées. Et je ne suis pas sûr que tous les conseils scientifiques de département fonctionnent efficacement. Il faut dire que c'est compliqué de faire fonctionner une assemblée qui doit éclairer l'avenir tout en conseillant l'affectation de moyens forcément limités. Si j'en juge par notre expérience versaillaise, ce qui contribue aux progrès conceptuels décisifs puis au renom de l'Inra s'est décidé localement de façon réitérée et bien en anticipation des décisions politiques de

l'Inra. Ce que je veux mettre en avant, c'est surtout le rôle décisif des entités de recherche dans les orientations scientifiques, car c'est là que se construisent les nouvelles pistes dans les réseaux internationaux. Je trouve que ce rôle est peu reconnu dans l'organisation de la communication politique, surtout concernant les unités de recherche fondamentale. Mais tout est lié dans notre système.

Depuis que P. Vialle a attribué toutes les responsabilités logistiques aux chefs de département, les relations entre départements sont contraintes par les moyens et codifiées, je trouve qu'il y a moins de souplesse dans les interactions entre équipes de différents départements. Je vous ai parlé de la volonté portée par Loïc Lepiniec (BV) de se consacrer au modèle *Brachypodium*, et de tout ce que cela implique en termes de dynamique collective. Hélène Lucas, chef de département Génétique et amélioration des plantes, a refusé de participer au financement des projets, ce qui va probablement poser des problèmes dans l'organisation de l'IJPB !

Véritable chef spirituel, le chef de département ne devrait pas se laisser coincer par la gestion financière : dans un projet à dix-quinze ans, son rôle est avant tout d'accompagnement scientifique et non de mise en avant des problèmes de financement.

AVEZ-VOUS EU DES RESPONSABILITÉS AU NIVEAU DU DÉPARTEMENT ?

Non, pas vraiment. J'ai davantage interagi avec la direction scientifique, d'abord avec J. Marrou, puis avec ses successeurs mais surtout au sujet des OGM et de la politique de l'Inra, en raison de mes participations aux commissions, la CGB au ministère de la

Recherche et la CGBM au ministère de l'Agriculture. Comme il y avait des aspects réglementaires à mettre en œuvre à partir des années 1990, j'ai dû effectivement faire l'intermédiaire entre la DS, le service juridique et les départements concernés ; avec beaucoup de difficultés d'ailleurs, puisque les moyens à mettre en œuvre par les départements ont constitué des freins sérieux pour les mises à niveau réglementaires des installations. Dans ce domaine également, je trouve que les départements n'ont pas joué leur rôle, toujours pour des raisons de gros sous, alors qu'ils avaient un rôle intellectuel entraîneur décisif à jouer en accompagnement de la révolution culturelle à conduire.

EN FAIT, IL MANQUE UNE STRUCTURE COMME UN OBSERVATOIRE DE LA PRODUCTION ?

Oui, si vous pensez à des dispositifs transversaux.

Des structures de ce type ont fonctionné sur des aspects précis, mais de façon générale ce sont les rencontres avec les chefs de départements au cours des directoriales qui jouent ce rôle, puis les réflexions du collège de direction, mais où se retrouvent les tensions budgétaires homothétiques de celles des départements. Par exemple, dans les réflexions sur les programmes dédiés aux énergies vertes, je ne suis pas sûr que l'opposition de nos collègues de l'agronomie au déploiement de nouvelles recherches sur le colza, ne soient pas uniquement dues à des considérations de type : « il y a déjà d'énormes moyens consacrés au colza, on ne va pas encore en rajouter ». Alors que la réflexion ne devrait reposer que sur des considérations scientifiques et agricoles. Car de nombreuses caractéristiques sont à améliorer pour arriver à une production de

colza durable : l'utilisation de l'azote, architecture de la plante, teneurs et qualités des protéines et des huiles... Pour tous ces aspects, des outils et des pistes sont disponibles aujourd'hui.

TOUT REPOSE SUR LE BON VOULOIR D'UNE PERSONNE QUI N'A PAS FORCÉMENT TOUS LES MOYENS POUR ÉCLAIRER SA DÉCISION ?

Pas exactement puisque ces échanges plus globaux vers la DG orientent les décisions. Mais sur des aspects purement scientifiques, de prospectives scientifiques, nous ne disposons pas assez de structures de réflexion.

Dans une certaine mesure, dès le début, à Versailles, nous fonctionnions comme un petit département : avec Bourgin, Caboche, Chupeau, Pelletier, nous faisons des mini-assemblées, nous décidions des nouvelles recherches à mener : comment, par qui, combien cela coûterait, pour aboutir à des choix acceptés par tous.

Je trouve que le rôle des chefs de département est de se donner les moyens de parvenir à des orientations stratégiques mais acceptées par tous, avec l'aide de quelques collègues autour d'eux qui se donneraient effectivement les moyens de réfléchir sans contrainte budgétaire.

Je pense aussi qu'il faudrait réfléchir au rééquilibrage des responsabilités d'intendances et de finances entre les centres et les départements.

VOUS VOULEZ DIRE : PLUS DE MOYENS ET DE « POUVOIR DE DÉCISIONS » AU CENTRE ?

La question ne se pose pas ainsi, sinon cela ranime les antagonismes ancestraux. Il s'agit plutôt de trouver les structures qui permettent une meilleure interaction pour établir une réelle mise en commun des objectifs, fondée sur le partage des informations et des stratégies scientifiques. Vaste programme !

Car, en dehors des recompositions dont j'ai parlé, menées avec les départements Santé des plantes et environnement (SPE) et Environnement et agronomie (EA), j'ai trouvé que le président du

centre était assez écarté des informations scientifiques, et paradoxalement n'avait que peu de contacts avec les départements.

Accessoirement, tout de même, oui, des moyens supplémentaires pour les centres seraient forcément bienvenus. À Versailles, je disposais d'environ 40 000 euros pour l'ensemble des six sites du centre de Versailles-Grignon ; je ne pouvais pas faire grand-chose ! Heureusement que nous nous sommes parfaitement entendus avec le Sdar, Pierre Paris.

Les départements sont bien plus puissants : ils détiennent les budgets, les postes, le droit de vie ou de mort sur les unités.

Comme je vous l'ai dit, j'ai bien travaillé avec SPE et EA, nous étions en phase avec les chefs de département. Nous avons œuvré conjointement à la reconstitution d'unités de façon très lourde, mais sans grosse difficulté, avec des raisonnements intellectuels et des propositions qui ont décidé de l'adhésion de tous.

VOUS AVEZ ÉTÉ NOMMÉ PRÉSIDENT DE JURY POUR ÉVALUER DES UNITÉS DU DÉPARTEMENT GAP, CE QUI MONTRE LA CONFIANCE ACCORDÉE PAR LE DÉPARTEMENT À VOTRE PERTINENCE À ANALYSER L'ACTIVITÉ SCIENTIFIQUE DES UNITÉS. COMMENT AVEZ-VOUS VÉCU CETTE PRÉSIDENTIE DE JURYS VIS-À-VIS D'UNITÉS ? COMMENT ANALYSEZ-VOUS VOTRE RÔLE D'ÉVALUATEUR ?

C'est extrêmement compliqué. Les chefs de département n'étaient pas forcément des informateurs scientifiques et ne disposaient pas de toutes les clés. Les commissions mises en place n'ont pas toutes les clés non plus, et ce sont donc des exercices périlleux. Pour le centre de Dijon, pour aborder les étapes du développement des légumineuses dont le génome est assez gigantesque, j'avais exprimé de multiples fois qu'il fallait passer par les connaissances acquises sur *Arabidopsis*. J'étais persuadé qu'*Arabidopsis* était la clé de la situation. Bien qu'il s'agisse d'une conduite de détours assez lourde, je conseillais *Arabidopsis* pour l'analyse des processus de l'endoreduplication qui constitue un facteur clé de la mise en réserve dans les graines

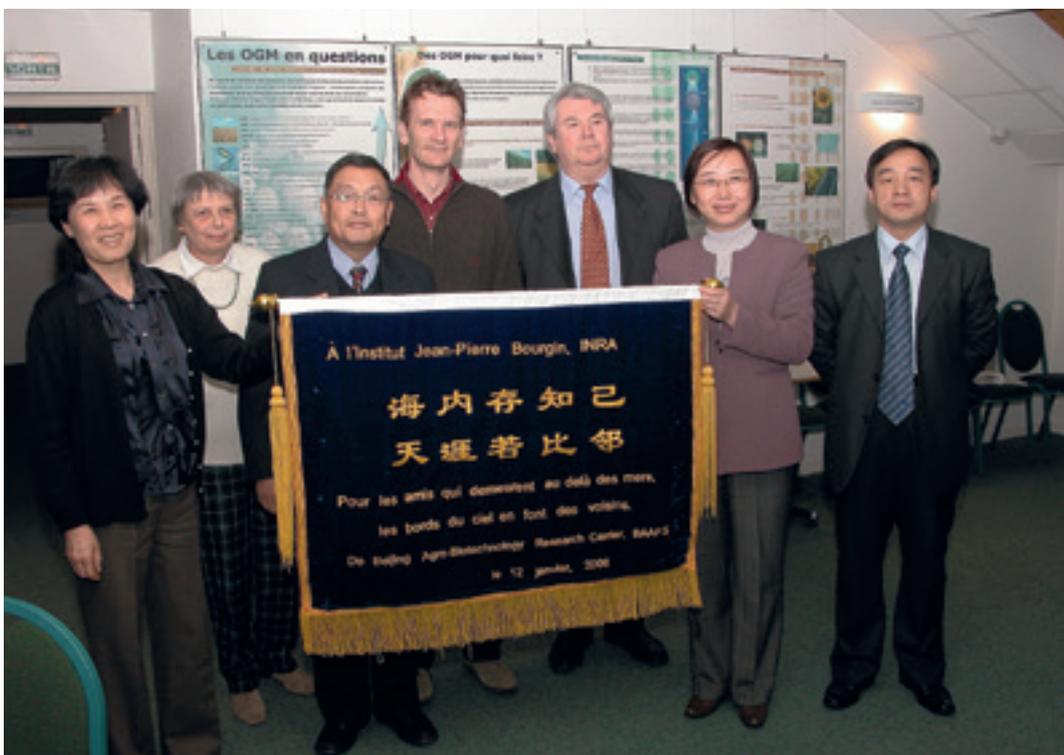
de pois par exemple. Mais personne n'a vraiment entendu le message avant longtemps...

AVEC CETTE VOLONTÉ DE DÉPART D'ÊTRE AU SERVICE DE L'AGRICULTURE, PENSEZ-VOUS AVOIR RÉUSSI, À TRAVERS VOTRE CARRIÈRE, À APPORTER AU MONDE AGRICOLE L'OUTIL DE DEMAIN, EN AYANT DÉFENDU LES ESPÈCES MODÈLES ?

Ma conviction était que l'invention de nouveaux outils nous donnerait accès à des connaissances plus précises, ce qui est le cas. Il est clair aujourd'hui que le modèle *Arabidopsis* a rempli toutes ses promesses pour la génomique fonctionnelle, et je dirais même au-delà par le renouvellement induit dans de nombreux domaines de la biologie végétale, et même de la biologie générale si l'on considère la révélation des rôles régulateurs des microRNA. L'ensemble des connaissances de la génomique, en perpétuelle évolution, ne peut que déboucher sur des applications innovantes en amélioration des plantes. On nous reproche souvent de faire les mêmes promesses depuis vingt ans, en sous-entendant que tous ces développements ne servent à rien en fait.

Toujours les préjugés et la désinformation qui alimentent ce manque d'objectivité...

Mais les développements de biologie fondamentale, qui reposent à la fois sur la génomique et le génie génétique pour l'analyse des fonctions et des régulations de tel ou tel gène, sont des démarches de longue haleine. Si je reprends l'histoire de l'un des premiers gènes d'architecture d'*Arabidopsis* repéré par les mutations « Pasticcino » dans les cribles de Catherine Bellini au début des années 1990, l'étude avait initialement révélé un rôle dans le contrôle des divisions cellulaires. Les caractérisations ultérieures menées dans le groupe de Jean-Denis Faure conduisent à un rôle beaucoup plus précis dans le contrôle de la biosynthèse et des allongements des acides gras à très longues chaînes, les sphingolipides, qui sont effectivement impliqués dans des fonctions essentielles : la prolifération cellulaire, les processus de différenciation et la mort cellulaire.



© Inra / Jean Weber

Une délégation chinoise à Versailles lors de la signature d'une convention entre l'Inra/Institut Jean-Pierre Bourgin et le Beijing Agro-Biotechnology Research Center, en janvier 2006. De gauche à droite, Wang Xiao-Ling, Vice Director of the Beijing Natural Science Foundation, Claire Doré, Cao Ming-Qing, Research Director, Head Scientist of the Beijing Agro-biotechnology Research Center (BAAFS), David Bouchez Directeur de l'Institut Jean-Pierre Bourgin, Yves Chupeau, Ma Rong-Cai, Research Director, Director du Beijing Agro-biotechnology Research Center, Wang Guo-Jin, Head of the International Cooperation Office, BAAFS.

Donc environ vingt ans après le criblage d'un mutant d'*Arabidopsis*, on commence à entrevoir le « paysage fonctionnel » qui se révèle d'ailleurs très conservé, ce qui illustre ses fonctions vitales.

La poursuite de ce type d'analyse fonctionnelle pour de nombreux gènes essentiels devrait conduire assez directement à des applications pour les plantes cultivées, en raison de la conservation de ces processus vitaux.

PENSEZ-VOUS ÊTRE RESTÉ FIDÈLE À VOTRE IDÉE PREMIÈRE ?

J'espère vous en avoir convaincus. Les outils dont nous avons pu initier le développement sont de plus en plus à l'œuvre en amélioration des plantes. Mais il est bien plus compliqué de décortiquer la régulation des biosynthèses de lipides complexes que d'intégrer un gène bactérien de résistance à un herbicide dans une plante. Aujourd'hui, nous restons globalement dans la même opposition frontale aux transferts de gènes qu'il y a vingt ans, sans porter intérêt à ce qui est en cours dans les laboratoires du monde entier. Il me semble que nous devrions collectivement chercher les moyens de renverser

cette posture le plus rapidement possible, afin de pouvoir vraiment exploiter nos connaissances propres, sinon, à terme, nous importerons les produits et les technologies venus d'autres pays. La Chine s'oriente ouvertement dans une politique volontariste de financement des biotechnologies ; avec la puissance de sa capacité de mobilisation, on peut s'attendre à des avancées décisives de sa part. En Australie, qui traverse des années de sécheresse successives et dramatiques, des blés transgéniques, pour des constructions moléculaires mettant en jeu 30 gènes différents, sont en cours d'expérimentation pour valider leur résistance à la sécheresse. Chez les multinationales (DuPont, Pioneer, Monsanto), les progrès dans la connaissance du métabolisme des lipides leur permettent de mettre sur le marché des sojas dont l'huile est enrichie en acide oléique, mais surtout très prochainement des sojas dont l'huile sera enrichie en acides gras indispensables. Ce qui entraîne des conséquences favorables avérées pour la santé humaine, soit directement, soit par la consommation des produits d'animaux élevés avec ces sojas enrichis. Donc, dans une perspective bien différente de celle de la résistance aux herbicides, avec sans doute toutes les

conséquences positives attendues : étiquetage revendiqué comme un signe de qualité des produits dérivés, et non plus comme une tare, suspicion de contamination pollinique ou industrielle évaporée. Et si l'on rêve un peu : utilisation par l'agriculture biologique de ces sojas transgéniques plus sains !

AVEZ-VOUS VU L'ÉMISSION PASSÉE DERNIÈREMENT À LA TÉLÉVISION SUR MONSANTO ?

Non, mais j'en ai entendu parler. Monsanto est à l'origine un chimiste industriel prêt à tout pour vendre ses produits. Mais associer le comportement du chimiste avec l'utilisation du génie génétique est de l'ordre du faux procès. De plus, si j'ai bien compris ce que m'en ont rapporté certains collègues, ce film reprend toutes les désinformations grossières que l'on m'a souvent opposées dans les débats publics, comme les suicides des agriculteurs indiens suite à l'introduction des cotonniers transgéniques en Inde, ce qui est une ineptie. Monsanto est un établissement à but lucratif. Génoplane a la mission de rester un service public, indépendant de l'intérêt d'un industriel.

Yves Chupeau et Georges Pelletier, à Versailles en janvier 2006, lors de la signature d'une convention entre l'Inra/institut Jean-Pierre Bourgin et le Beijing Agro-Biotechnology Research Center.



© Inra / Jean Weber

CONÇU À L'ORIGINE POUR LE TRANSFERT ENTRE LES ESPÈCES NOUVELLES TELLES *ARABIDOPSIS* VERS LES PLANTES CULTIVÉES, GÉNOPLANTE A-T-IL REMPLI SES MISSIONS SELON VOUS ?

Oui. Une grande partie des missions d'origine a été remplie dans un contexte compliqué, car à partir du milieu des années 1995, les financements pour nos démarches s'étaient progressivement taris. Il n'était pas aisé de financer les programmes qui se développaient sur *Arabidopsis*. Il restait très compliqué de faire comprendre pourquoi investir sur cette espèce modèle sans intérêt direct pour l'amélioration des plantes. Je pense que, malgré les difficultés et les préjugés divers exprimés au départ, Génoplante a rempli sa mission, et qu'il faudrait sans doute trouver une façon de pérenniser ce type d'organisation des financements. Mais surtout, je pense que le bénéfice politique a été très fort pour l'organisation et l'intégration des démarches de l'Inra à partir de 1999, puisque ces financements ont été pour beaucoup dans l'intérêt grandissant de l'amélioration des plantes pour la génomique.

EN CONCLUSION, QUELS ÉLÉMENTS SOUHAITERIEZ-VOUS ÉVOQUER : EXPERTISES, MANAGEMENT EN TANT QUE PRÉSIDENT ET RESPONSABILITÉ DES CATÉGORIES B ?

Pour l'expertise, il y aurait beaucoup à dire. Pour la gestion d'un centre, la responsabilité des catégories B est un mythe depuis la réforme Vialle. À chaque fois que, dans mes fonctions de président, j'ai réglé dans l'urgence des problèmes ardu de personnel, par des échanges entre services consentants,

j'ai reçu de vives réprimandes des départements concernés, alors que ces solutions se sont effectivement révélées satisfaisantes pour toutes les parties. J'ai trouvé aussi que les campagnes de promotion défavorisaient les grosses unités des grands centres. L'organisation des concours de promotion est souvent plus démotivante que dynamisante, mais je conçois que ce soit assez compliqué à organiser de façon satisfaisante. En m'impliquant dans le fonctionnement de la RH de proximité avec une bonne équipe de collègues compétents, nous avons fait avancer les choses dans un contexte parfois assez flou au départ. Pour les CAPL, j'ai surtout tenté de faire admettre à nos collègues représentants du personnel qu'il fallait porter une attention particulière à nos jeunes recrutés, qui devaient pouvoir bénéficier d'avancement rapidement, surtout dans les conditions du coût de la vie en Ile-de-France. À Versailles, présidence et syndicats ont eu des réflexions constructives sur ces aspects.

AVEZ-VOUS PARTICIPÉ À DES GROUPES DE TRAVAIL ?

Oui, il y a bien longtemps, en tant que directeur d'unité, dans les périodes de mise en place de l'évaluation et des entretiens. J'ai aussi tenté de lancer localement un dispositif de formation des gestionnaires d'unités dès 1999, qui a mis du temps à se concrétiser, pour évoluer en dispositif national. Mais en arrivant en tant que président de centre en 2002, les groupes étaient déjà constitués. Le délégué régional et président de Jouy-en-Josas, Emmanuel Jolivet, développait les relations avec la Région. Comme nous avons recomposé presque

toutes les unités, ma principale activité consistait à accompagner les chefs de département, les équipes et les agents en place.

ET CONCERNANT LES EXPERTISES ?

C'est un peu triste de terminer sur ce côté obscur de mon activité. Comme l'unité de biologie cellulaire était pionnière en transfert de gènes, je vous ai expliqué comment les questions de fiabilité des expérimentations m'avaient conduit à concevoir des serres vraiment confinées et le plus économique possible dès 1991. Comme personne au laboratoire ne souhaitait perdre son temps dans les commissions qui se sont mises en place (CGB et CGBM), je me suis dévoué car je trouvais qu'il était indispensable que nous participions à l'élaboration des circuits réglementaires. Après la publication de la directive européenne sur les OGM en 1990 – un peu bâclée à mon humble avis –, se posaient de nombreuses questions techniques, tant sur les définitions et les contours des techniques faisant l'objet de la directive qu'à propos des modalités techniques de confinement des installations pour les plantes transgéniques. Concernant la directive OGM 90/219, la définition des techniques de modification génétique visées de l'annexe IA concernait les techniques de fusion cellulaire ou d'hybridation. Mais dans l'annexe IB quelques lignes plus loin, les techniques à exclure stipulaient nommément « la fusion cellulaire provenant de végétaux pouvant être produits par des méthodes de culture traditionnelle » ! Le flou engendré par la rédaction et le terme « traditionnelle » entraînaient des interprétations tendancieuses, utilisées notamment par des améliorateurs de colza concurrents de l'Inra qui entendaient retarder ou compliquer le brevet de G. Pelletier et collaborateurs sur la stérilité mâle fonctionnelle, obtenue par fusion de protoplastes. Sophie Béranger, secrétaire de la CGBM à l'époque, m'a demandé de participer aux groupes de travail consultatifs organisés par le comité des autorités compétentes pour faire valoir la conception de la France : la fusion de protoplastes faisait partie des techniques traditionnelles ! Cela m'a donné

l'occasion de participer aux tortueuses discussions, pendant une dizaine de réunions à Bruxelles, de ces groupes de travail qui louvoient entre objectivité et lobbying, avec des moments ubuesques provoqués par des déclarations péremptives de certains délégués, qui vociféraient que seul le sexe était naturel et traditionnel. Finalement comme souvent, nous avons abouti à un compromis. En juillet 1992, une note de la DG environnement de l'UE adressée aux autorités compétentes précisait l'interprétation de l'annexe IB. Cette note établissait que « les techniques d'amélioration traditionnelles devaient s'entendre comme toutes les techniques de contrôles physiques ou chimiques des processus qui conduisent à l'obtention d'hybrides entre plantes de la même famille botanique ». Ce qui laissait les colzas mâles stériles de G. Pelletier hors champ d'application de la directive sur les OGM.

Pour les normes d'installations expérimentales, J. Marrou, qui connaissait mes prototypes de confinement, m'avait sollicité pour contribuer aux réflexions du ministère de l'Agriculture sur ces normes techniques. Les directives européennes portaient sur les risques de dissémination de plantes ou d'organismes génétiquement modifiés. Mais il manquait des normes pratiques. J'ai ensuite régulièrement participé aux groupes de réflexions européens, alimentés par l'Afnor et les équivalents des états membres, ainsi qu'aux commissions et sous-commissions du ministère. Plus on précisait les contraintes en termes de sécurité, plus les industriels s'y opposaient. À Bruxelles, les discussions étaient sans fin : *workgroups* sur les aspects normatifs, propositions pour l'harmonisation dans les États membres. Je participais dans le même temps à la Commission du génie génétique (CGG) au ministère de la Recherche, à la Commission du génie biomoléculaire (CGBM) au ministère de l'Agriculture, puis au Comité de biovigilance au ministère de l'Agriculture. À la CGG, l'analyse des risques potentiels des OGM reposait essentiellement sur les classements d'organismes pathogènes. Mes collègues médecins et vétérinaires étaient à l'aise avec ces classements utilisés et validés de longue

date pour les animaux. Pour les plantes, il n'existait pas vraiment de classement exhaustif. Il fallait donc se mobiliser pour construire ces classements. J'ai naturellement sollicité Pierre Dunez, alors chef de département Pathologie végétale, qui n'a pas souhaité se mobiliser, en me faisant comprendre que le plus urgent était d'attendre. Avec l'aide de Jean-Pierre Prunier, alors à la DSPPV auprès d'Alain Coleno, nous avons réussi à mobiliser nos collègues pathologistes – de Dijon, Toulouse, Bordeaux, Nantes, Avignon, Versailles – pour aboutir à un classement des virus, des bactéries et des champignons. Pour les insectes, Michel Fernandez à Montpellier a conduit le travail de classement avec ses collègues (ces classements ont été publiés par le guide de la CGG en janvier 2000, et on pouvait les consulter sur le site du ministère de la Recherche). Nous avons, avec J.-P. Prunier, réalisé la mise en page complète de ces classements, sans aide éditoriale spécifique. Ces démarches ont représenté un assez lourd travail, que nous avons souvent concrètement initié par des déplacements auprès de collègues concernés dans chaque centre. Chaque collègue a d'ailleurs consacré un gros travail pour la constitution de ces classements. Nous avons collectivement conçu ces classements comme des propositions de travail à affiner en fonction de l'évolution des connaissances, mais je ne suis pas sûr que cela ait été reçu comme tel. Enfin, comme la CGB et la CGBM ont été exploitées en vol par la réforme de l'expertise sur les OGM, je ne sais même pas si ces documents sont toujours utilisables et utilisés. J'espère qu'Olivier Le Gall, chef de département Santé des plantes et qui m'avait succédé à la CGG, sait où l'on peut se procurer ces classements, pour les améliorer encore.

L'expertise même sur un domaine comme les OGM, qui peut apparaître assez limité au premier abord, demande un lourd travail d'information sur des domaines assez vastes qui s'insèrent bien dans les missions de l'Inra. D'autant plus que dès le début des années 1990, la CGBM en avance sur son temps, avait entrepris, en outrepassant ses fonctions réglementaires limitées à la santé humaine et à l'environnement, de



© Inra / Jean Weber.

prendre en compte les impacts sur les pratiques agricoles.

En plus de l'expertise des dossiers fort nombreux dans ces années 1990 et jusqu'à de lourds dossiers de mise sur le marché, il nous a fallu organiser des séminaires de mise en commun des connaissances, qui ont d'ailleurs fait l'objet de publications. Bien sûr, ces activités se sont souvent poursuivies dans la vie de tous les jours soit par des conseils vers des unités, soit par divers entretiens avec des organes de presse, soit par des participations à de nombreux débats. J'avais conçu ces activités dans un esprit de construction collective d'une démarche, autant tournée vers les prises de conscience de la problématique de la sécurité biologique dans les unités que vers l'information du public. Il était assez navrant de constater le peu d'enthousiasme de notre institution, et tout particulièrement la distanciation durable des chefs de départements. Enfin, malgré les nombreux contacts sympathiques et constructifs avec les collègues de l'Inra et ceux des diverses commissions qui m'ont permis d'appréhender de vastes domaines bien au-delà de la biologie cellulaire, j'ai décidé de démissionner de ces commissions en raison du peu de crédit que les ministres, médias et collègues accordaient à nos travaux. Il est d'ailleurs assez piquant (et désespérant) de constater que les deux instances du Haut conseil des biotechnologies (HCB) d'aujourd'hui se reposent les questions que nous traitions dès le début des années 1990, comme si nous n'avions pas travaillé, et comme si toutes les informations scientifiques validées depuis vingt ans n'existaient pas.

Yves Chupeau avec Ma Rong-Cai, Research Director, Director of the Beijing Agro-biotechnology Research Center, BAAFS à Versailles en janvier 2006, signant une convention entre l'Inra/institut Jean-Pierre Bourgin et le Beijing Agro-Biotechnology Research Center.



Plantes de tabac (*Nicotiana tabacum*) © Inra.

TÉMOIGNAGE RECUEILLI PAR
CHRISTIAN GALANT
MARS 2013

ALAIN DESHAYES

DIRECTEUR DE RECHERCHES INRA, BIOLOGIE CELLULAIRE, AMÉLIORATION DES PLANTES, INRA VERSAILLES.
CO-DIRECTEUR DU CENTRE DE RECHERCHE NESTLÉ-TOURS.

70

Engagé « par défaut » dans des études d'agronomie, Alain Deshayes est en revanche très tôt passionné par la génétique dans une période où la biologie moléculaire fait des progrès considérable et améliore considérablement la compréhension scientifique du vivant. Son engagement scientifique à l'Inra l'amène à des responsabilités d'orientation au niveau de la direction générale de l'Institut, qu'il finit néanmoins par quitter pour rejoindre le secteur privé. Tout au long de sa carrière, sans renoncer en rien à son engagement en faveur de la science, il fait sensiblement évoluer sa conception des rapports entre la science et la société.

POURRIEZ-VOUS PARLER DE VOS ORIGINES ?

Je suis né à Albi (Tarn) le 20 février 1941. L'exode avait conduit ma mère dans cette région du Sud-Ouest, pendant que mon père, mobilisé le lendemain de leur mariage, le 10 mai 1940, effectuait, à pied, la retraite de Paris à Limoges, avant d'être rapatrié pour effectuer sa troisième année à l'Institut National Agronomique de Paris (INA). Je suis issu d'une famille bourgeoise, et je n'ai pas d'accointance « régionale », même si je suis 100% lorrain de Remiremont dans les Vosges, ville où

je n'ai pourtant jamais mis les pieds. Néanmoins, je me sens peut-être un peu plus parisien pour avoir passé toute ma jeunesse à Paris, et aujourd'hui encore, je considère cette ville comme une ville fantastique, si ce n'est « la » plus fantastique.

COMMENT VOUS ÊTES-VOUS RETROUVÉ À FAIRE DES ÉTUDES D'AGRONOMIE ?

C'est un peu par défaut que je me suis dirigé vers les études d'agronomie puis vers l'Inra. À la suite d'une intervention chirurgicale, j'ai dû changer mes perspectives d'orientation et abandonner l'idée de vivre « l'aventure » - du moins, c'est ce que je croyais - en faisant l'École Navale. En classe de Math Elem, les sciences naturelles ne m'intéressaient pas encore, néanmoins, c'est sur les conseils de mon père, que je me suis retrouvé en prépa à l'Agro au Lycée Saint-Louis à Paris. Mon père aurait préféré que j'entre au Lycée Henri IV avec lequel il avait une longue histoire affective. Il était en effet né au Lycée Henri IV dont son grand-père maternel était le Censeur, et c'est dans ce même lycée qu'il effectuera sa prépa à l'Agro ! C'est donc logiquement qu'après mon



© Inra / Collection Alain Deshayes.

Portrait, années 1990.

Alain Deshayes au Lycée Saint Louis, « Promenade dans Paris » avec la « Première année ». Georges Pelletier est assis au deuxième rang à gauche, avec le chapeau melon.



© Inra / Collection Alain Deshayes.

bac il a souhaité m'inscrire dans ce prestigieux Lycée, mais dans l'entretien qu'il nous a accordé, le proviseur a estimé que mes notes n'étaient pas suffisamment bonnes pour avoir le privilège d'être admis à « H4 ». C'est avec une certaine « déception » que nous avons donc dû traverser le Boulevard Saint-Michel pour frapper à la porte du Lycée Saint Louis ! C'est ensuite que j'ai choisi de m'orienter vers la recherche.

Par des lectures personnelles, j'ai été très vite attiré par la génétique. Les années 1940-1960 ont en effet été marquées par le développement important de la biologie moléculaire qui permettait une meilleure compréhension du fonctionnement du vivant. Avery, Watson et Crick, Jacob et Monod en étaient, pour moi, les initiateurs les plus importants. C'est dans cet état d'esprit que j'ai passé les concours des écoles d'agronomie et été admis à l'ENSAM (Ecole Nationale Supérieure Agronomique de Montpellier). J'ai véritablement découvert la génétique et décidé d'en faire mon domaine d'activité grâce à l'enseignement de Pierre Galzy, professeur de génétique. C'est dans son laboratoire, sur les conditions de milieu favorisant la sporulation de la levure que j'ai fait mes premières armes. Comme à cette époque mes parents étaient au Liban, je passais en effet mes vacances à observer des levures.

Par tradition familiale, les problèmes agricoles ne m'intéressaient pas et ne faisaient pas partie de ma culture. L'école de Montpellier était très

marquée par les problèmes agricoles et viticoles, et je ne me sentais pas attiré par ces domaines. Comme il n'y avait pas de spécialisation en génétique, je cherchais à quitter Montpellier. J'ai eu la chance que Georges Valdeyron, qui était professeur à l'Université de Montpellier, mais aussi et surtout, Professeur de Génétique et d'Amélioration des Plantes à l'INA-Paris, ait accepté que je puisse faire ma troisième année de spécialisation avec lui, à l'Agro. Parallèlement aux cours et séminaires à l'Agro, nous avions des travaux pratiques au Centre Inra de Versailles, et nous devions suivre le Certificat de génétique à l'Université de Paris, à Jussieu.

C'est le concept même de génétique qui m'a attiré. J'étais assez fasciné par l'idée de faire des hypothèses sur le fonctionnement du vivant sans en connaître les mécanismes. À l'oral du certificat de génétique à Paris en 1966, Piotr Slonimski (spécialiste de la génétique des levures, professeur de génétique à l'Université Pierre et Marie Curie, fondateur du Centre de génétique moléculaire du CNRS à Gif sur Yvette) m'a demandé : qu'est-ce qu'un gène ? La réponse était : une hypothèse. Il a fallu attendre un certain nombre d'années pour que l'on donne un aspect matériel au gène. Pour moi, c'était fantastique de construire une science uniquement sur des hypothèses. La génétique était un monde à découvrir.

CONNAISSIEZ-VOUS LA RECHERCHE ? COMMENT ÊTES-VOUS RENTRÉ À L'INRA ?

Bien que n'ayant pas de relation avec l'agriculture, dès le début de mon intérêt pour la biologie, la question de l'application des sciences était pour moi un élément de réflexion. Aujourd'hui, c'est devenu ma préoccupation principale. L'Inra, c'était pour moi quelque chose d'important, avec un ensemble de sciences que l'on pouvait relier à des applications visibles et utiles pour le pays ; alors que le CNRS me paraissait un peu abstrait.

Après mon mariage avec Anne, en juillet 1966, et après deux semaines de camping sauvage dans les gorges du Tarn, j'ai commencé par faire un stage très théorique de deux mois au laboratoire de mutagenèse à l'Inra de Dijon, entre la deuxième et la troisième année d'école. J'ai travaillé avec André Cornu sur un projet d'analyse des voies de biosynthèse des anthocyanes en utilisant des lignées de pétunia qui avaient subi des traitements mutagènes. Mon rapport de fin de deuxième année a donc porté sur ce sujet, et vous noterez que je n'ai pas fait de stage en exploitation agricole comme l'aurait exigé la tradition de l'École !

Situé à une quinzaine de kilomètres Dijon et du Centre Inra de « Dijonville », le laboratoire était installé dans des bâtiments préfabriqués au cœur de l'exploitation agricole du domaine d'Epoisses. Paul Dommergues était venu de la station d'amélioration des plantes de l'Inra Versailles pour créer et diriger ce laboratoire de mutagenèse. Il y avait un équipement unique en France : une installation d'irradiation



© Inra / Collection Alain Deshayes.

Portrait d'Alain Deshayes à Bordeaux, en juin 1965, à l'occasion des fiançailles avec Anne Bonnenfant.



© Inra / Collection Alain Deshayes.

Alain Deshayes, au laboratoire de Mutagenèse, avec le personnel de la Station d'Amélioration des plantes du Centre Inra de Dijon.
 1 Alain Deshayes ; 2 Elisabeth Wuillaume, assistante Inra ; 3 Pierre Malvoisin, assistant Inra, ensuite à Roussel Uclaf et Bayer, puis représentant des industriels dans Génoplante (Evry) ; 7 Marc Dalebroux, EURATOM (scientifique Belge), statisticien, Laboratoire de mutagenèse ; 9 Aldo Fautrier, professeur à Christchurch (Nouvelle Zélande) en séjour sabbatique au laboratoire de mutagenèse ; André Vincent, du département Génétique et améliorations des plantes Inra, créateur de la variété de Blé Etoile de Choisy ; 11- Jean Picard, directeur de la Station d'Amélioration des Plantes ; 12 Roland Bruneau, technicien du laboratoire de mutagenèse ; 13 Paul Dommergues, directeur du Laboratoire de mutagenèse ; 14 Vivienne Gianninazi (scientifique Anglaise, spécialiste des Mychoryses), chercheur Inra du laboratoire de physiopathologie ; 16 Sylvio Gianninazi (scientifique Suisse, spécialiste des protéines), chercheur Inra du laboratoire de physiopathologie ; 18 André Cornu, du département de Génétique et amélioration des plantes, responsable « Pétunia » au laboratoire de mutagenèse ; 19 Hubert Dulieu (scientifique Belge), chercheur au CNRS, responsable « mutants chlorophylliens » et « ontogénie » au Laboratoire de Mutagenèse.

gamma était installée au milieu de la forêt. Après ce stage, en rentrant en troisième année d'Agro, je souhaitais intégrer l'Inra pour travailler dans ce laboratoire à Dijon.

Comme je l'ai déjà indiqué, l'enseignement de Georges Valdeyron alternait séminaires et cours théoriques à Paris, à l'Agro et à Jussieu où nous suivions le certificat de génétique de Piotr Slonimsky, et travaux pratiques à la Station d'Amélioration des Plantes du Centre de Versailles. Il est d'ailleurs intéressant de mentionner que nous travaillions déjà avec *Arabidopsis thaliana* (l'arabette des prés) qui allait devenir, vingt ans plus tard, la principale plante d'étude des biologistes moléculaires, cela, en raison de son petit génome et de son cycle de reproduction extrêmement court.

J'ai profité de ma présence à Versailles pour demander une audience au chef du Département de Génétique et d'Amélioration des Plantes de de l'Inra (de 1963 à 1968), Robert Mayer. Il m'a proposé une affectation ultérieure au centre d'Avignon sur un projet d'amélioration du melon, mais je lui ai dit que je souhaitais plutôt faire un travail de génétique au laboratoire de mutagenèse du centre de Dijon, que je connaissais

et où je savais qu'un poste d'ACS (Agent Contractuel Scientifique) devrait être affecté. Non seulement Robert Meyer m'a donné satisfaction pour m'affecter à Dijon dès septembre, mais j'ai eu la chance qu'il me recrute immédiatement comme ACS. Ainsi, je passais du statut de bénéficiaire d'une bourse d'« étudiant marié » au statut de « salarié de l'Inra ». Sur le plan financier cela n'était pas anodin, car cela venait compléter, à parité, le salaire de ma femme qui effectuait à cette époque son stage pratique de CAPES d'allemand.

Nous avons d'ailleurs profité de cette situation favorable pour faire, au volant de notre vieille 2CV, une grande virée à travers l'Europe. Nous voulions commencer par Venise et terminer à Heidelberg où nous allions suivre des cours d'allemand à l'Université, moi en tant que débutant ! Après quoi, nous devions rejoindre, début septembre, nos affectations respectives, ma femme à Dole et moi à Dijon. Mais, pour aller de Venise à Heidelberg, il y des montagnes que notre voiture ne pouvait franchir, nous avons décidé de contourner les Alpes par l'Est et c'est ainsi nous sommes retrouvés à Budapest. À partir de là, il était facile de rejoindre Heidelberg par Vienne !

SUR QUOI AVEZ-VOUS COMMENCÉ À TRAVAILLER DANS CE LABORATOIRE DE MUTAGÈNESE, À DIJON ?

Lorsque je suis arrivé à Dijon, le laboratoire de mutagenèse était organisé en trois équipes, avec un scientifique par équipe :

- Une équipe, avec Paul Dommergues, travaillait sur des problèmes agronomiques avec des mutagenèses sur le blé (résistance à des maladies), sur le rosier et sur l'œillet (nouveaux coloris, nouveaux ports) pour trouver des nouveaux génotypes.
- Une autre, avec André Cornu, travaillait sur le pétunia : essayer de débobiner la génétique du pétunia en créant des mutations artificielles, soit par traitement chimique soit par traitement physique. L'utilisation des mutagènes chimiques exigeait l'utilisation d'adjuvants pour mieux faire pénétrer le mutagène dans la cellule. André Cornu avait fait des essais montrant que l'adjuvant était presque aussi mutagène que le soi-disant agent mutagène.
- Une troisième, enfin, travaillait, avec Hubert Dulieu, sur l'utilisation de la mutagenèse pour essayer de comprendre le développement de l'apex. Les mutations se créaient de façon aléatoire

dans l'apex et l'on obtenait des chimères. Généralement, les chimères chlorophylliennes étaient privilégiées, car le phénotype de la plante exprimait une partie verte et une partie déficiente chlorophyllienne, selon la position de la mutation dans l'apex, il était alors possible d'en déduire le fonctionnement de l'apex. Les espèces végétales choisies pour ce travail étaient le tabac, le pétunia, ainsi que quelques autres espèces qui permettaient de mieux comprendre l'apex. En arrivant, il m'a été demandé d'analyser certains de ces mutants chlorophylliens.

En même temps que je suivais le certificat de Physiologie Végétale à l'Université de Dijon, j'ai donc débuté mes premières activités de recherche. Mon premier projet portait sur l'étude des conséquences génétiques des traitements mutagènes physiques et chimiques sur les cellules végétales (tabac, pétunia). Mais très rapidement, j'ai concentré mon travail sur l'étude de mutants déficients chlorophylliens dont il existait plusieurs types :

- des mutants chloroplastiques : le phénotype de la feuille ressemblait à une panachure avec des plages blanches et des plages vertes, lesquelles correspondaient à une répartition aléatoire des chloroplastes mutés et non mutés, au cours des divisions cellulaires ;

- des mutants nucléaires à dominance intermédiaire (type de mutant le plus fréquent) : le niveau de la déficience chlorophyllienne des plantes hétérozygotes était intermédiaire entre celui des plantes homozygotes pour le gène sauvage et celui des plantes homozygotes pour le gène muté ;

- des mutants nucléaires déficients chlorophylliens exprimant une instabilité somatique : des plages vertes, qui correspondaient à un retour au phénotype sauvage, pouvaient être observées sur les feuilles, avec des fréquences variables. Ce phénomène avait un côté fascinant parce qu'il remettait en cause un certain nombre de dogmes, dont celui de la stabilité du génome au cours des mitoses successives ! D'où l'expression d'instabilité somatique pour le caractériser.

J'ai choisi d'étudier particulièrement un mutant de tabac, relevant des

deux dernières catégories, parce qu'il avait des propriétés extrêmement intéressantes.

J'avais appelé le gène qui contrôlait le phénotype de déficience chlorophyllienne TL (pour Température/Lumière) parce que le phénotype de la plante mutante variait du vert très clair au vert foncé de type sauvage, selon les conditions de température et de lumière. J'ai profité de la proximité du laboratoire de Claude Martin, qui disposait d'un microscope électronique pour faire des analyses de chloroplastes de plantes de ce mutant qui avaient été placées dans différentes conditions de température et de lumière. Claude Martin devait sa réputation aux travaux de multiplication végétative *in vitro* réalisés, à Versailles, avec Georges Morel. À Dijon, qu'il avait rejoint en même temps que Paul Dommergues, pour créer et diriger le Laboratoire de Physiopathologie Végétale, son principal centre d'intérêt portait sur le virus de la mosaïque du tabac. J'ai aussi développé des collaborations avec le Laboratoire de Malherbologie dirigé par Gilbert Barralis. J'ai fait d'ailleurs quelques publications avec des scientifiques de ces deux unités, sur des sujets assez éloignés de mes centres d'intérêt prioritaires.

Un chercheur du Laboratoire de Botanique et de Physiologie de l'École Normale Supérieure de Paris, Yves Lemoine, s'est aussi intéressé à ce mutant photosensible et a réalisé une analyse des structures chloroplastiques, plus complète que celle que j'avais faite. Il n'est pas arrivé à donner une explication claire de la fonction mutée, mais son hypothèse était que les pigments chlorophylliens étaient photo-détruits parce qu'ils n'étaient plus intégrés correctement dans la matrice du chloroplaste qui était altéré du fait de la mutation. Cette mutation était donc très intéressante sur le plan physiologique.

Mais l'aspect de ce mutant qui m'a le plus captivé est qu'il présentait aussi un phénomène d'instabilité somatique qui se caractérisait par la présence de plages vertes sur fond de déficience chlorophyllienne des feuilles. Je me suis donc « stabilisé » sur l'étude des propriétés particulières de ce mutant. J'en

donnerai trois exemples. J'ai observé que la fréquence des retours au phénotype chlorophyllien variait selon le niveau foliaire, et passait par un maximum au moment de l'induction florale dans l'apex. Ou encore, j'ai montré que des irradiations d'apex de plantes entières, aux rayons gamma, à de très faibles doses, augmentaient significativement la fréquence des taches chlorophylliennes sur les feuilles ; et la taille de ces plages vertes variaient selon le stade ontogénique des initiums foliaires au moment de l'irradiation. Enfin, j'ai eu la surprise, après avoir cultivé *in vitro* des fragments de feuilles et régénéré des plantes, d'observer des plantes qui exprimaient des fréquences très variables de réversions phénotypiques sur les feuilles et les propriétés de ces plantes Hfr (Hautes fréquences) se transmettaient à la descendance.

Aux Etats-Unis, plusieurs scientifiques avaient déjà décrit des phénomènes comparables sur les grains de maïs. Parmi eux, Barbara McClintock est incontestablement la pionnière, elle s'est particulièrement distinguée par l'audace de ses hypothèses pour expliquer les phénotypes instables sur les grains de maïs. Alors que ce n'est qu'en 1940, avec les expériences de Oswald T. Avery, qu'il a été possible d'attribuer à l'ADN un rôle de support de l'information génétique, on ne savait encore rien sur la structure de ce matériel génétique et, a fortiori, le gène n'avait encore qu'une existence théorique. C'est pourtant dans les années 1950 que Barbara McClintock a fait l'hypothèse de l'existence d'éléments d'information génétique qui pouvaient se transposer d'un site à un autre sur les chromosomes au cours des divisions cellulaires successives. C'est ce phénomène d'excision et d'insertion en un autre site dans le génome qui annulerait l'expression d'un gène, et, donc, expliquerait les phénomènes observés d'instabilité somatique. Barbara McClintock ne publiait pas dans des revues internationales, mais dans les annales de son Institut, Cold Spring Harbor Laboratory, à Long Island. Ses articles étaient presque incompréhensibles, il était en effet difficile de comprendre comment elle passait de l'observation à l'hypothèse. Elle a obtenu le Prix Nobel de



ALAIN DESHAYES
ÉTUDIANT MILITANT
Président du comité
de grève de Dole et
candidat PSU aux
législatives.

Engagement politique
au Parti socialiste unifié.
Extrait du numéro spécial
« Il y a 50 ans MAI 68,
Notre région dans la
révolte », Evénements,
Témoignage, documents
d'époque. Le Progrès
(2018), p. 220.

physiologie ou médecine en 1983, quarante-deux ans après avoir fait sa première hypothèse. Je me rappelle de son intervention lors du premier congrès de biologie moléculaire végétale à Savannah, aux États-Unis, en 1985. Elle venait de recevoir le prix Nobel et elle a fait un exposé absolument extraordinaire sur l'histoire de son travail ! Alors que des collègues m'avaient dit avoir vu, dans les années 1960-1970, des congressistes sortir de la salle lorsque Barbara McClintock prenait la parole, elle a, ce jour-là, subjugué les deux mille scientifiques présents qui lui ont fait une longue standing ovation.

Dans ces années soixante-dix nous assistions à l'émergence de la biologie moléculaire, et il m'apparaissait clairement que ce serait par cette voie que l'on trouverait une explication à ces phénomènes d'instabilité. Ainsi, dès 1970, un jeune chercheur, à Chicago, James Shapiro, montrait que, chez des bactéries, de tels éléments transposables (IS pour *Inserted Sequence*) existaient réellement, ce qui permettait donc de supposer qu'ils existaient aussi chez les organismes supérieurs. J'ai d'ailleurs eu la chance de rencontrer James Shapiro à Cuba en 1971, à l'Université de La Havane. Il effectuait une forme de « post doc militant », alors que moi, pour la deuxième année consécutive, je donnais un cours de génétique dans le cadre du « Curso de verano » qui était

assuré par le Comité Franco-Cubain. Ce comité, est-il nécessaire de le mentionner ? était composé de nombreux militants de différentes organisations de gauche. L'existence d'élément transposable devait être démontré en 1980, par Benjamin Burr, du Brook Haven National laboratory, à Long Island, aux États-Unis. En 1981, j'aurai le privilège de faire un stage d'un mois dans le laboratoire de Benjamin Burr. C'est cette explosion de la biologie moléculaire, principalement, qui m'a poussé à partir aux États-Unis où la biologie moléculaire était en train de se développer rapidement et de manière importante.

**VOUS AVEZ TRÈS TÔT RESITUÉ
L'ACTIVITÉ DE RECHERCHE DANS LE
CONTEXTE POLITIQUE ET SOCIAL. MAIS,
VOS DIVERSES ACTIVITÉS MILITANTES
ÉTAIENT-ELLES COMPATIBLES AVEC
VOTRE ACTIVITÉ SCIENTIFIQUE ?**

Effectivement, durant cette période des années 1970, j'ai pris conscience de l'histoire de l'Inra et de son rôle fondamental dans la reconstruction de l'agriculture française après la guerre de 1939-1945. L'amélioration des plantes avait joué un rôle d'importance dans cette reconstruction, avec des chercheurs et des responsables comme Jean Bustarret et André Cauderon, ou encore Jacques Poly qui deviendra Directeur

Scientifique de l'Institut. Mais le Département d'Amélioration des Plantes ne semblait pas prendre conscience du tournant que la génétique était en train de prendre et qui allait avoir d'importantes conséquences pour la création variétale.

Quant à la seconde partie de votre question, vous avez raison de poser en ces termes, car très vite, j'ai pris conscience qu'il y avait pour moi un vrai problème de hiérarchie entre mes différentes activités, à l'Inra et hors de l'Institut.

Ma sensibilité aux questions sociales et sociétales remontait aux années 1950 et aux périodes des guerres coloniales. J'ai connu les premiers coups de matraque à l'occasion de manifestations pour la paix en Algérie. Depuis cette époque, j'ai toujours eu un engagement militant, syndical et politique, très actif, d'abord à l'UNEF et à l'UGE quand j'étais étudiant, à Saint-Louis puis à Montpellier.

Dès mon arrivée à l'Inra de Dijon, j'ai adhéré à la CGT-Inra. Je suis devenu, de ce fait, le « camarade » de mon Directeur, Paul Dommergues, mais nos relations politiques étaient plutôt conflictuelles ! Ceci étant, j'avais un respect particulier pour sa rigueur de raisonnement et son honnêteté intellectuelle. À l'occasion d'une de nos nombreuses discussions, j'ai appris que le Secrétaire Général du Parti Communiste, lui avait demandé, parce qu'il était généticien et membre du parti, de rédiger un rapport mettant en cause les théories de Trofim Lyssenko. Ce dernier, niait en effet l'existence des gènes, qui n'étaient qu'une « invention bourgeoise ». Il déclarait être en mesure de soumettre les plantes à des conditions telles, qu'elles puissent acquérir certaines caractéristiques, qui, dans la logique mitchourienne de la transmission des caractères acquis, seraient transmises à leurs descendances.

Très rapidement, je suis devenu membre de la Commission Exécutive de la CGT-Inra, puis membre du Bureau national, responsable des questions « Recherche ». Et c'est en tant que tel, qu'en 1979, j'ai été un des fers de lance de l'opposition au projet gouvernemental de transformation de l'Inra en ÉPIC (Établissement Public à caractère Industriel et Commercial).



Séjour à Cuba en juillet 1970. Plantation de caféiers dans la région de La Havane, en discussion avec une responsable cubaine.

Séjour à Cuba en juillet 1970. La Havane, avec Jack Martinet (Inra Jouy-en-Josas) et Anne Deshayes.



© Inra / Collection Alain Deshayes

Sur le plan politique, j'avais adhéré au Parti socialiste unifié (PSU) en 1966, à Paris, et j'ai continué à militer à Dole, dans le Jura, où, avec ma femme, nous avons choisi d'habiter parce qu'elle y avait obtenu sa nomination en tant qu'enseignante. Mon implication dans les mouvements de Mai 68, à Dole et dans le Jura, m'a conduit à être candidat aux élections législatives qui ont suivi. Le paradoxe a voulu que je sois candidat contre le Ministre de l'Agriculture et Maire de Dole, Jacques Duhamel. C'était assez cocasse ! Bien évidemment, j'ai continué à avoir des responsabilités politiques tant à Dole qu'à Dijon à partir de 1970.

Pour revenir à votre question, j'arrivais, dans cette année 1979, à la perception aigüe que si je voulais continuer une carrière scientifique, il fallait que je rompe avec mon style de vie du moment. L'idée de partir loin, aux Etats-Unis, résulte donc de deux exigences : me consacrer à mon travail et m'impliquer dans cette révolution scientifique qui était en train de se développer outre Atlantique. Car, j'étais tout à fait convaincu que l'avenir de la génétique à l'INRA devait passer par la biologie moléculaire.

Ceci étant, je dois dire que, même si j'ai pris un peu de distance avec la vie militante en n'ayant plus de responsabilité, j'ai maintenu mon adhésion à la CGT jusqu'en 1986, tant que je n'ai pas eu de responsabilité professionnelle, puis, après avoir pris ma retraite, de 2002 à 2015. Côté politique, après une

période de retrait, j'ai adhéré au Parti Socialiste en 1988, où, notamment, j'ai été membre du Comité Economique Social et Culturel (CESC), de 2002-2013, et responsable du groupe « Sciences et Technologies ».

DONC VOUS PARTEZ AUX ETATS-UNIS POUR FAIRE CES DEUX RUPTURES. COMMENT S'EST ORGANISÉ VOTRE DÉPART ?

Il m'a fallu tout d'abord convaincre Max Rives, le chef du Département d'Amélioration des Plantes, de la pertinence de ma démarche vers la biologie moléculaire. Une fois son accord obtenu, j'ai contacté cinq laboratoires aux Etats-Unis. C'est finalement le Professeur Robert Round, directeur du « Laboratory of Molecular Biology » de l'Université de Madison, dans le Wisconsin, qui a accepté de m'accueillir en tant que « Research Associate ». Classée troisième meilleure université américaine en biologie, je pouvais donc considérer l'Université de Madison comme un lieu idéal de formation.

Je suis parti, bien évidemment avec toute ma famille, ma femme et nos trois enfants. Ce qui avait comme première conséquence que mon épouse a dû prendre une disponibilité et, de ce fait, perdre son salaire. Or, il nous fallait financer le voyage et faire face aux frais d'installation sur place, j'avais donc absolument besoin d'un soutien financier que l'Inra ne pouvait me donner. J'ai par conséquent postulé pour obtenir

une bourse de l'OTAN (Organisation du Traité de l'Atlantique Nord), qui finançait des scientifiques européens pour aller aux Etats-Unis.

Avant mon départ, prévu début septembre 1979, j'avais demandé un entretien à Jacques Poly, alors Directeur Général de l'Inra. J'ai pu évoquer avec lui l'idée d'un développement du Laboratoire de Biologie Cellulaire (LBC) de Versailles vers la biologie moléculaire, tout en conservant sa compétence en culture *in vitro*. Ce projet s'inscrivait tout à fait dans la perception qu'il avait quant la nécessité d'inscrire l'Inra dans l'évolution scientifique de cette période. Je pouvais donc partir aux Etats-Unis avec la certitude qu'à mon retour je pourrais mettre en œuvre les projets qui motivaient mon départ.

Cette idée de développement du Laboratoire de Biologie Cellulaire, nous l'avions déjà discutée avec mes collègues de Versailles, Jean-Pierre Bourgin, Yves Chupeau et Michel Caboche. Michel, avait commencé à travailler sur les cellules animales dans le Laboratoire de Michel Gillois au Centre Inra de Toulouse, mais il venait de rejoindre le laboratoire de Versailles. Sans que nous nous soyons concertés, il s'appretait, lui aussi, à partir aux Etats-Unis avec sa famille, mais à Salt Lake City, capitale de l'Utah.

COMMENT S'EST PASSÉ VOTRE SÉJOUR AUX ÉTATS-UNIS ?

Je cherchais un laboratoire déjà bien engagé dans les questions d'instabilité génétique. Bob Round le Directeur du « Laboratoire de Biologie Moléculaire » à l'Université de Madison, travaillait sur des plasmides qui portaient des séquences IS. Il avait fait plusieurs post-doc en France, dans les laboratoires des prix Nobel français, François Jacob et Jacques Monod. C'est donc de manière particulièrement chaleureuse qu'il m'a accueilli avec toute ma famille à Madison. Il est venu nous chercher à l'aéroport, avait organisé notre installation sur le campus de l'université et sa femme avait rempli le réfrigérateur de ce qui allait devenir notre « chez nous » pendant une année ! L'accueil des étrangers était vraiment exemplaire.

Alain Deshayes en 1986, à l'Inra de Versailles. David Tepfer, (venu des Etats-Unis pour travailler sur *Agrobacterium rhizogenes*), présente les activités de son laboratoire à Alvin Young, conseiller scientifique du Président américain à Washington.



© Inra / Collection Alain Deshayes.

Le lendemain matin, dans son bureau, il me dit : « Je voudrais que vous construisiez des plasmides qui aient des délétions plus ou moins longues dans les séquences IS et que vous étudiez le rôle de ces séquences modifiées dans la stabilité du plasmide. Vous avez comme marqueurs des résistances à des antibiotiques ». Et il m'annonce qu'il partait le lendemain pour des congrès en Europe. Je me suis retrouvé seul devant ma paillasse et j'ai dû tout apprendre du jour au lendemain. J'étais de suite en immersion totale ! Heureusement, j'ai trouvé des collègues absolument remarquables, qui m'ont donné toutes les informations dont j'avais besoin pour travailler correctement.

J'ai fait la rupture que je voulais au-delà de ce que j'imaginai : je travaillais entre 10 et 15 heures par jour et, presque tous les soirs, après le dîner, je retournais au laboratoire... et je n'étais pas tout seul ! C'était l'ambiance locale. La bibliothèque de l'Université était ouverte 24 heures sur 24. J'ai donc appris que les méthodes de travail n'étaient pas tout à fait les mêmes qu'en France. Dans mon rapport de mission, j'ai fait un certain nombre de commentaires qui ont bien plu à Jacques Poly : « Là-bas, il n'y a pas de techniciens affectés aux scientifiques ». Le scientifique est son propre technicien pour les milieux, la vaisselle, tout... J'ai vraiment appris à travailler et à utiliser de nombreuses techniques, cela dans une ambiance à

la fois de compétition et d'émulation intellectuelles. Il y avait énormément de discussions et cette forme d'émulation était très stimulante. Je travaillais sur un système d'instabilité intéressant, et j'en ai profité pour suivre le cours de biochimie de l'ADN (niveau doctorants) donné, justement, par Bob Round.

Tout cela était enrichissant. J'ai aussi décrypté le fonctionnement de la société américaine. Nous vivions dans une maison, sur le campus de l'université où habitaient des chercheurs de nombreux pays, dont beaucoup d'européens. Mes enfants allaient à l'école étasunienne, où il y avait 52 nationalités différentes, après quelques mois seulement, ils étaient complètement bilingues, et l'aîné se moquait même de mon accent !

Il y a un côté un peu fou aux États-Unis. J'y suis allé en tant que Français et j'en suis revenu « Européen ». J'ai compris que les différences culturelles entre l'Europe et les États-Unis étaient telles que nous avions finalement peu en commun. Quoi qu'il en soit, au niveau scientifique comme au niveau personnel, j'ai très largement bénéficié de ce séjour.

COMMENT S'EST PASSÉ VOTRE RETOUR EN FRANCE ?

Durant toute cette année aux États-Unis, j'avais maintenu le contact avec Jacques Poly par courrier, et dès le

lendemain de mon retour à Paris, en septembre 1980, il me convoquait rue de Grenelle où était encore le siège de l'Inra. En présence de Jean Marrou (Directeur Scientifique des productions végétales) et d'André Berkalof (Directeur des Sciences de la Vie au CNRS), et alors que je ne connaissais ni l'un ni l'autre et qu'ils ne semblaient pas au courant des raisons de ma visite, j'ai fait un bilan de mon année. Puis, j'ai abordé ce qui était pour moi l'objet principal de ma visite. Jacques Poly a confirmé son accord pour que le Laboratoire de Biologie Cellulaire de Versailles soit, au sein du secteur végétal de l'Inra, un lieu privilégié de développement de projets de recherche combinant génétique, biologie cellulaire et biologie moléculaire, et pour favoriser la venue de chercheurs d'autres horizons. Michel Caboche avait été le premier à rejoindre le LBC, mais très rapidement allaient suivre d'autres scientifiques, tels Georges Pelletier, du laboratoire d'amélioration des plantes d'Orsay, Francine Casse-Delbart du Laboratoire de Pathologie Végétale de Versailles, Pierre Rouzé, du Laboratoire d'Immunologie de Jouy en Josas et David Tepfer qui nous venait des États-Unis avec l'idée de développer le système *Agrobacterium rhizogenes*.

Malgré l'opposition de mon chef de département, Max Rives, au projet de développement du LBC, je me suis installé à Versailles, à partir d'octobre 1980, sans attendre une décision administrative de mutation qui tardait à venir. Le plus surprenant, au regard de la faute administrative que constituait ma situation, c'est que, personne, dans toute la hiérarchie ne s'en est inquiété, ni ne m'a fait de remarque ! Tout au plus, le Directeur de la Station d'Amélioration des Plantes a-t-il écrit à Jacques Poly pour lui demander s'ils étaient des « tocards » à Dijon pour justifier que Deshayes aille à Versailles pour développer la biologie moléculaire. Après moult lettres et contacts directs avec la hiérarchie de l'Inra, Max Rives, en janvier 1981, finit par me dire de faire une demande de mutation pour « convenue personnelle » ! Ce que j'ai fait immédiatement, mais je n'ai reçu mon avis officiel de mutation à Versailles, à partir du 1^{er} mars 1981... qu'en juillet

1981 ! Entre temps, j'avais eu l'aval de l'Inra pour aller faire un stage d'un mois au Laboratory of Plant Molecular Biology, dirigé par Benjamin Burr, à Brookhaven National Laboratory !!

Quoiqu'il en soit, entre octobre et décembre 1980, nous avons construit les programmes de recherche du LBC pour les années suivantes. J'avais fait avec Michel un projet concernant la mise en œuvre de méthodes de transsection de cellules végétales. Nous étions dans l'ancien « laboratoire de Morel », et Georges Morel avait été un des pionniers de la mise en évidence du rôle d'*Agrobacterium* dans le transfert d'informations génétiques, depuis le plasmide Ti jusqu'au génome d'une cellule végétale. Jacques Tempé travaillait sur cet aspect, mais il n'a pas souhaité rester avec nous, il est parti à l'Université d'Orsay, en même temps qu'il quittait le Département de Physiologie Végétale pour le Département de Génétique et Amélioration des Plantes. En fait, nous ne comptions pas travailler sur *Agrobacterium tumefaciens* parce que de nombreuses équipes dans le monde travaillaient déjà avec ce système. Ainsi, en Europe, les principaux groupes étaient ceux de Marc van Montagu à Gand et de Jeff Schell à Franckfort, ainsi que le groupe de Richard Flavell - qui coopérait avec Mary Dell Shilton

- à Cambridge, en Angleterre. Aux États-Unis, les groupes les plus importants étaient ceux de Mary Dell Shilton, à l'Université Washington à Saint Louis (Missouri) et de Monsanto, dirigé par Robert Fraley, également à Saint Louis. En revanche, un nouveau vecteur se développait : *Agrobacterium rhizogenes*, et David Tepfer est venu des États-Unis à Versailles pour le développer. Mais en 1980, toutes les espèces végétales n'étaient pas accessibles à la régénération de plantes après infection par *Agrobacterium tumefaciens*. Il était possible d'obtenir des cals génétiquement transformés, mais à partir desquels on ne savait pas régénérer de plantes, ce qui était « gênant » pour nous. Avec *Agrobacterium rhizogenes*, si des plantes pouvaient être régénérées, celles-ci avaient beaucoup de racines et avaient un métabolisme très perturbé en raison de gènes d'auxine transférés à la plante par le plasmide Ri.

Donc, les deux vecteurs de transformation génétique disponibles au début des années 1980 ne permettaient pas de faire des études de génétique et de physiologie. Nous n'avions pas les moyens d'entrer en concurrence avec les grandes équipes internationales, nous n'étions pas des biologistes moléculaires, nous étions des « amateurs », des « convertis » de fraîche date. Nous voulions mettre

au point des techniques qui utilisaient les compétences du laboratoire (culture de cellules végétales, culture et fusion de protoplastes végétaux) pour mettre au point des méthodes de transsection directe, c'est à dire ne mettant pas en œuvre l'utilisation d'agents biologiques réalisant naturellement la transformation de cellules végétales.

QUELS SONT LES PROJETS QUE VOUS AVEZ FINALEMENT MIS EN ŒUVRE ?

Avec Michel Caboche, nous avons proposé un projet qui avait pour objectif la mise au point, chez les cellules végétales, de techniques qui avaient déjà montré leur efficacité chez les bactéries et les cellules animales : la fusion de protoplastes de tabac, soit avec des sphéroplastes bactériens (l'équivalent bactérien des protoplastes végétaux), soit avec des liposomes. Mais, nous ne maîtrisions aucune de ces deux techniques ! J'ai donc été successivement à l'Université de Nice, dans le laboratoire de François Cuzin pour apprendre à faire des sphéroplastes bactériens, puis à l'Inra de Dijon, dans le laboratoire de Jean-Marc Ducruet pour la construction de ces vésicules lipoprotéiques, les liposomes.

Nous avons rapidement abandonné la technique des sphéroplastes bactériens car toutes nos expériences de fusions



© Inra / Collection Alain Deshayes

Sur le stand Inra du salon Bioexpo en 1985, Alain Deshayes, en présence de Paul Vialle, directeur général adjoint administratif et financier de l'Inra, présente à Hubert Curien, Ministre de la recherche et de la technologie, un poster sur la transformation de protoplastes de tabac par fusion avec des liposomes contenant un plasmide bactérien porteur d'un gène de résistance à la kanamycine.

ne donnaient aucun résultat. Par contre l'utilisation du virus de la mosaïque du tabac (VMT) encapsidés dans des liposomes nous a donné, après fusion avec des protoplastes de tabac, des résultats très encourageants. Pierre Rouzé, qui avait quitté le laboratoire de virologie et d'immunologie du Centre de Recherche de Thiverval-Grignon pour nous rejoindre, a eu un rôle déterminant à ce stade du projet. Il a pu en effet montrer, grâce à un anti corps monoclonal contre la protéine du VMT, que plus de 70% des protoplastes transfectés contenaient des particules virales. Cela signifiait que la technique fonctionnait, et donc que nous pouvions passer à l'étape suivante avec un plasmide bactérien.

Cependant, nous n'avions pas non plus à notre disposition le gène marqueur nécessaire pour sélectionner les cellules végétales qui, à la suite du processus de transfection, l'auraient intégré dans leur génome. Très rapidement nous avons estimé que je n'étais pas en mesure de réaliser, en un temps acceptable, la construction d'un gène de résistance à un antibiotique, en l'occurrence la kanamycine, susceptible de s'exprimer dans une cellule végétale. Nous avons donc préféré demander à Marc van Montagu de nous fournir le plasmide utilisé en routine dans son laboratoire. Il venait de publier, avec Jeff Schell, la transformation de cellules et la régénération de plantes à partir d'*Agrobacterium tumefaciens*, et cela, simultanément avec deux autres équipes, l'une anglo-étatsunienne et universitaire (Richard Flavell et Mary Dell Shilton) et l'autre étatsunienne et privée (Robert Fraley). Je suis donc allé en Belgique, à Gand, prendre possession du plasmide qui avait été construit par un chercheur mexicain, Luis Herrera-Estrella, qui était accueilli dans l'équipe de Marc van Montagu.

Dès les premières expériences, et à notre grande surprise, nous avons obtenu des cals de tabac se développant sur un milieu contenant de la kanamycine, ce qui laissait supposer qu'ils étaient génétiquement transformés ! Très vite nous avons pu régénérer des plantes qui ont été mises en serre et nous avons pu vérifier que le caractère de résistance à la kanamycine se transmettait bien à

la descendance selon une ségrégation mendélienne. Ce qui, conjointement aux analyses moléculaires, confirmait définitivement que le gène de résistance avait bien été intégré dans le génome.

Nous avons rapidement soumis un article pour publication, mais il est resté bloqué, sans explication, plusieurs mois. Nous avons compris après coup que ce délai avait été mis à profit, de manière peu déontologique par l'équipe du *referee*, pour publier avant nous un article portant, fortuitement (!), sur une méthode de transformation directe de protoplastes, autre que la nôtre. Quant à notre article, auquel nous avons associé Luis Herrera, il a ensuite été publié sans aucune modification de forme ni de fond et sans qu'aucun commentaire ne nous ait été fait.

CELA EST-IL PASSÉ AU STADE INDUSTRIEL ?

Cette technique nous a surtout permis de nous faire connaître, nous étions la quatrième équipe à faire de la transsection de cellules végétales, à régénérer des plantes, à montrer que la transmission du caractère introduit était héréditaire. Cela nous a donné une certaine notoriété et notre présentation lors du premier colloque de Biologie Moléculaire Végétale, à Savannah, a été bien accueillie. Mais nous avons rapidement abandonné cette technique parce que les fréquences de transformants étaient trop faibles ; de plus, la technologie de fabrication des liposomes et le processus la fusion étaient assez lourds. Ainsi, au-delà de la notoriété, cela a été une technologie morte née.

Nous avons néanmoins envisagé de breveter la technique, mais la Direction des Relations Industrielles et de Valorisation (DRIV) de l'Inra, que nous avons sollicitée, nous en a fermement dissuadé : à quoi bon en effet breveter une technique que nous décrivions nous même comme difficile à mettre en œuvre et peu efficace !

QUELS ÉTAIENT VOS AUTRES PROJETS ?

Le laboratoire s'était développé sur l'idée d'utiliser les outils de la biologie moléculaire et de modification des génomes pour comprendre le

fonctionnement des plantes. Michel Caboche a ainsi engagé un projet sur l'étude des mécanismes de l'assimilation des nitrates par la plante, il a réalisé un travail magnifique de « débobinage » du processus d'assimilation des nitrates par les plantes, le gène codant pour la nitrate réductase a été isolé et réintroduit dans une plante.

En ce qui me concerne, je voulais aborder l'étude moléculaire du mutant de tabac déficient chlorophyllien instable TL, qui avait été une des motivations de la reconversion que j'ai faite à Madison. À mon retour à Dijon, en 1980, pariant sur le succès des projets de Michel, j'ai proposé à Marie-Angèle Grandbastien de me suivre à Versailles afin de reprendre le travail sur ce mutant. Elle avait fait un stage avec moi à Dijon et avait travaillé dans l'équipe de Claude Martin durant mon séjour aux Etats-Unis. Je lui ai proposé, comme sujet de thèse, de confirmer l'existence d'un élément transposable, de le cloner puis de le caractériser. Mais pour cela, il fallait « piéger » cet élément dans un gène connu qui servirait de sonde pour le cloner. J'ai proposé à Marie-Angèle d'utiliser, dans un premier temps, la méthode d'obtention de mutants résistants à la valine, mise au point par Jean-Pierre Bourgin, afin de montrer qu'avec le mutant instable il était possible d'augmenter de manière hautement significative la fréquence d'obtention de colonies cellulaires résistantes à la valine. Ce qui constituerait un argument solide en faveur de l'existence d'un élément transposable. Puis, si les résultats étaient positifs, il s'agirait de passer à la deuxième étape et de réaliser le même travail avec comme marqueur une déficience pour la nitrate réductase, et donc faire la jonction avec le travail de Michel Caboche. Je dois reconnaître qu'il y avait un certain nombre d'incertitudes quant à la réussite de ce projet, mais Marie-Angèle a néanmoins obtenu sa bourse de thèse pour le mettre en œuvre au LBC à Versailles.

Les résultats des deux premières étapes ont été positifs et Marie-Angèle a pu utiliser le gène Nia de la nitrate réductase qui avait été cloné, pour isoler un élément qui avait toutes les caractéristiques d'un rétrovirus, et n'était donc pas comparables aux éléments

transposables des mutants de maïs de Barbara Mc McClintock. Ce travail a fait l'objet d'un article remarqué dans la revue *Nature*. Pour ma part j'étais déjà parti pour le siège de l'Inra, rue de l'Université, en 1986, comme adjoint de Jean Marrou à la Direction Scientifique des Productions Végétales (DSPV). Marie-Angèle est aujourd'hui directeur de recherche, elle est toujours à Versailles au LBC, devenu l'Institut Jean-Pierre Bourgin (IJPB), où elle continue une carrière brillante sur les éléments transposables chez les plantes.

QUEL A ÉTÉ LE RÔLE DE JEAN-PIERRE BOURGIN ?

Jean-Pierre Bourgin était un excellent scientifique, il a fourni un important travail de pionnier dans le domaine de la biologie cellulaire, de la culture in-vitro, avec en particulier, l'obtention des premières plantes haploïdes obtenues à partir de culture d'anthers. Marie-Angèle a utilisé son travail pour l'obtention de mutants résistants à la valine, lesquels ont rendu possible le clonage des éléments transposables du mutant de tabac.

Sur le plan « manager d'équipe », on peut dire que le succès du laboratoire de biologie cellulaire et sa pérennité dans le temps sont largement dûs à Jean-Pierre. Il a permis une cohabitation positive entre plusieurs fortes personnalités qui avaient rejoint le laboratoire. Quand il y avait des tensions entre nous, il fallait quelqu'un qui mette un peu de lien, et ses qualités humaines ont permis que tout puisse se régler par la discussion.

En tant que directeur, il a géré ce laboratoire de manière exemplaire. Lui-même d'ailleurs ne s'est jamais défini comme directeur scientifique, mais comme un « animateur », il a su faire accepter que tout nouveau projet de recherche soit discuté collectivement, et il a institué des réunions d'explication des projets scientifiques pour tout le personnel.

Jean-Pierre a donc vraiment joué un rôle important, et personne ne voulait sa place. Par exemple, c'est lui qui a joué le rôle de médiateur afin de faire accepter les tours de rôle pour les candidatures aux concours de maître de

recherche, cela, afin de ne pas créer de compétition inutile entre nous. En d'autres termes, la bataille entre chargés de recherche n'a pas eu lieu, alors que, nous l'avons appris plus tard, elle avait été mise en avant par certains responsables scientifiques pour s'opposer au projet de développement du LBC.

A toutes ces connivences, directement liées à nos activités scientifiques, s'en ajoutaient d'autres, de natures différentes et antérieures à la période actuelle : nous étions plusieurs à être adhérents à un des syndicats CGT ou CFDT de l'Inra ce qui créait aussi une certaine complicité entre nous.

L'INRA CONSTATAIT LES RÉSULTATS ET MANIFESTAIT UNE PLUS GRANDE ATTRACTIVITÉ POUR LA BIOLOGIE MOLÉCULAIRE, MAIS Y AVAIT-IL TOUJOURS, EN INTERNE DE FORTES OPPOSITIONS ?

L'hostilité du DGAP, et de nombre de ses chercheurs, persistait en effet et s'exprimait parfois avec force. C'est cette hostilité qui avait conduit Jacques Poly à se séparer de Max Rives, lequel avait alors été recruté par Sanofi, au Centre de biotechnologie de Labège, près de Toulouse ! Il est intéressant, mais paradoxal, de mentionner que Max Rives et Pierre Feillet, tous deux ex-Inra et salariés de Sanofi, soient venus à Versailles pour nous proposer de rejoindre Sanofi et de migrer en bloc à Labège !! Authentique ! Mais deux ans plus tard, en mai 1984, de retour à l'Inra, Max Rives a écrit un article dans *La Recherche* où il a exprimé l'idée que les outils des biologistes moléculaires ne serviraient à rien pour l'amélioration des plantes qui, elle, s'intéresse à des caractères complexes et multigéniques. Ainsi, à « l'utopie » du génie génétique, Max Rives, soutenu par un certain nombre du DGAP, opposait la « biologie de la plante entière » et la génétique quantitative. Nous étions tous agronomes de formation, nous avons tous suivi des modules de génétique et il n'était nullement dans notre état d'esprit de contester à Max Rives la nécessité de l'approche agronomique, ni de mettre en cause cette génétique récurrente dont André Gallais, mais aussi Max Rives, avaient été les



© Inra / Collection Alain Deshayes.

Alain Deshayes en discussion avec André Gallais (GIS Moulon, Orsay) lors du séminaire du département de génétique et d'amélioration des plantes et de DGAP à Méribel en 1990.

initiateurs. Nous (des scientifiques de Versailles et de Toulouse) avons donc écrit une réponse à cet article et, par courtoisie, nous l'avons communiqué à Max Rives avant de l'envoyer à La Recherche. Mais Max Rives a fait en sorte que cette réponse ne soit pas publiée. Cet article reste en tout cas le révélateur marquant de l'incompréhension entre un certain nombre de sélectionneurs et ceux qui, comme nous, tentaient d'introduire les progrès de la biologie dans les approches génétiques.

Il y avait un vrai conflit avec les améliorateurs de plantes de l'Institut, cela était indéniable. C'est la raison pour laquelle, dès le début des années 1980, j'avais pris quelques initiatives pour tenter de montrer l'intérêt de ces techniques naissantes de biologie moléculaire. Ainsi, avec des élèves de troisième année de l'Agro, j'ai successivement engagé deux programmes de caractérisation de génotypes par les techniques de marquage moléculaire : l'un sur le pois, en coopération avec la station d'amélioration des plantes de Versailles, l'autre sur la fétuque en coopération avec la station d'amélioration des plantes de Lusignan.

De son côté, et dans le même esprit, Georges Pelletier a pris une approche différente, mais oh combien élégante pour la construction de plantes de colza mâle stériles et résistants à l'Atrazine ! Avec Geneviève Belliard, ils ont entrepris des fusions entre des protoplastes de colza, issus de plantes vertes, mâle fertiles et résistantes à

Max Rives, à la droite d'Alain Deshayes, en février 1990, au séminaire de travail du Département de Génétique et Amélioration des Plantes, à Méribel (Savoie). À sa gauche, Isabelle Olivieri (CNRS, Université de Montpellier) et Dominique de Vienne (GIS du Moulon, Université d'Orsay). Au fond Hélène Lucas, future chef du département Biologie et amélioration des plantes au milieu des années 2000.



© Inra / Collection Alain Deshayes

L'atrazine et des protoplastes de radis issus de plantes vertes, mâle stériles et sensibles à l'atrazine. Ils ont été en mesure de régénérer des plantes jaunes déficientes chlorophyllienne, mâles stériles et sensibles à l'atrazine. Les protoplastes de ces plantes ont été, à leur tour, fusionnés avec des protoplastes de ravenelle issus de plantes vertes, mâles stériles et résistantes à l'atrazine. Après régénération des produits de fusion, ils ont obtenu des plantes ayant un phénotype de Colza, elles étaient vertes, mâles stériles et résistantes à l'atrazine. Les analyses moléculaires ont montré que ces plantes avaient un noyau de colza, des chloroplastes de ravenelle qui conféraient la résistance à l'atrazine et des mitochondries du radis qui conféraient le caractère mâle stérile cytoplasmique.

Nos deux approches, mon approche et celle de Georges Pelletier, montraient clairement que les outils de la biologie moléculaire pouvaient fournir aux sélectionneurs des réponses rapides à des questions auxquelles la génétique formelle ne répondait pas. Malgré cela, certains sélectionneurs persistaient à nous accuser d'être réductionnistes et de vouloir tout expliquer par le gène. Globalement, cet état d'esprit qui

caractérisait le DGAP, s'est maintenu jusqu'à la fin des années 1990. Il faudra attendre 2002, à l'occasion d'un colloque de l'amélioration des plantes à Montpellier, pour que Max Rives reconnaisse la puissance des outils de la biologie moléculaire pour obtenir une meilleure connaissance du vivant.

Mais les oppositions internes à l'Inra au phénomène « biotechnologique » dépassaient le cadre du seul département de génétique et d'amélioration des plantes. Je n'ai réellement pris conscience de leur importance que plus tard, grâce en particulier aux nombreuses discussions que j'ai eues avec André Berkalof. Il se créait un déséquilibre interne entre tous ceux qui avaient contribué à la reconstruction de l'agriculture française et ces jeunes chargés de recherche qui voulaient révolutionner le monde.

Jacques Poly engageait vigoureusement l'Inra dans une véritable évolution scientifique. Il attribuait des moyens conséquents, non seulement au secteur végétal (Toulouse, Versailles, Bordeaux), mais également au secteur animal (Jouy 2000). Ainsi, il soutenait, l'initiative de Pierre Boistard et de Jean Dénarié pour la création d'un laboratoire mixte Inra-CNRS à Toulouse, le

Laboratoire des Relations Plantes Microorganismes. À mon arrivée à Versailles, l'équipe de pathologie végétale de Versailles, dirigée par Pierre Boistard, était d'ailleurs en partance pour Toulouse où un bâtiment spécifique avait été construit. Jacques Poly soutenait aussi l'initiative de Josef Bové à Bordeaux pour le développement d'un laboratoire de pathologie. Celui-ci avait quitté l'Inra, en 1974, pour l'Université de Bordeaux, au motif que le centre Inra était complètement à l'écart de la révolution scientifique qui avait cours de l'autre côté de l'Atlantique. En 1983, il sera finalement réintégré au Centre Inra de Bordeaux par Jacques Poly, en tant que Directeur de l'Institut de Biologie Végétale Moléculaire, associé au CNRS et à l'Université. Quant au Laboratoire de Biologie Cellulaire de Versailles, il suffit de mentionner deux chiffres pour bien prendre la mesure du soutien de la Direction Générale de l'Inra : entre 1981 et 1990, les effectifs sont passés de 19 personnes à 150 ! Ce qui alimentait les critiques contre la biologie moléculaire, accusée de « monopoliser tous les crédits » au détriment des autres domaines scientifiques.

COMMENT DÉFINIRIEZ-VOUS LES ANNÉES 1980 ?

Sur un plan scientifique, ces années ont été marquées, au niveau international, par l'explosion de la biologie moléculaire végétale en tant que nouvelle discipline, le Congrès de Biologie Moléculaire Végétale à Savannah, aux États-Unis en 1985, en a été une des expressions les plus spectaculaires. Une autre manifestation de cette explosion a été la création de nombreuses sociétés de biotechnologies végétales, aux États-Unis, en Grande Bretagne et en Belgique, cependant en France, le mouvement était encore peu perceptible.

Les années 1980 correspondent également à des années de grands chamboulements agricoles et industriels, auxquels la révolution scientifique en cours n'est pas étrangère, au moins en partie. L'agriculture était entrée dans une phase de crises successives, qui d'ailleurs perdurent jusqu'à aujourd'hui. Certes, l'émergence des technologies

de la biologie moléculaire et du génie génétique n'en sont pas la cause, mais elles étaient en train de révolutionner les approches expérimentales pour la compréhension du vivant, et donc, potentiellement, de peser sur les conditions de la production agricole.

Quant aux industriels de tous secteurs, ils voyaient dans les biotechnologies naissantes des perspectives d'unification de tous les domaines concernant les « sciences de la vie », la pharmacie, l'agroalimentaire, les semences, les pesticides... On a ainsi assisté, durant cette période, à des séries de fusions/acquisitions d'entreprises aussi impressionnantes que surprenantes. Le secteur des semences, en particulier, était marqué par de nombreux nouveaux entrants venant de la chimie, de la pharmacie, mais aussi de l'automobile ou de la photo !

Durant cette période, il y avait vraiment des mouvements un peu fous qui se sont prolongés jusque dans les années 1990. Mais, cette tendance s'est vite révélée inopérante voire contre-productive et on a assisté à des déconstructions d'entreprises tout aussi brutales et surprenantes.

La création du centre de Labège par Sanofi s'inscrit dans ce contexte. De Gaulle avait incité à la constitution d'un pôle pharmaceutique de taille mondiale, ainsi en 1973, Sanofi, a résulté de la fusion de nombreux laboratoires. De même, Roussel UCLAF a développé un secteur de biologie végétale à Romainville, près de Paris, et dont nous avons d'ailleurs accueilli à Versailles plusieurs chercheurs pour parfaire leur formation. Mais il faudrait aussi citer la tentative des ciments Lafarge de s'impliquer dans ces domaines.

Les investisseurs ne sont pas des philanthropes, ils n'investissaient pas dans la biologie uniquement parce qu'ils avaient des capitaux disponibles. L'idée qui prévalait dans ces milieux, était que « la biologie allait révolutionner le monde ». Elle allait permettre de résoudre les problèmes de la faim, de développer de nouveaux médicaments et de produire une alimentation de meilleure qualité. Il y avait tout un mouvement pour imaginer des applications potentielles ou fantasmées, mais l'INRA restait un peu à la marge.

Tout cela se situait dans la trajectoire de la tentative de faire de l'INRA un Etablissement Public à Caractère Industriel et Commercial (EPIC), et, comme je l'ai déjà dit, j'ai fait partie de ceux qui ont combattu fortement ce projet de transformation de l'Institut. Avec ce statut, l'Inra aurait été placé dans l'obligation d'obtenir des financements privés pour fonctionner, et donc *de facto* en situation de dépendance et dans l'incapacité de définir sa propre stratégie de recherche. En 1980, le gouvernement de Raymond Barre a été contraint de céder et d'accepter de faire de l'Inra un Etablissement Public. En 1984, l'Inra a obtenu le statut d'Etablissement Public à caractère Scientifique et Technique (EPST), mais il persistait toujours cette notion de valorisation des travaux de recherche. Jean-Pierre Chevènement, avec les Assises sur la recherche, en 1981, a joué un rôle considérable dans le déblocage des esprits des chercheurs : travailler avec l'industrie ne devait pas être un « péché mortel ». L'État nous paie, il est normal de restituer quelque chose à l'économie générale. Nous avons participé aux assises à Versailles, et à l'époque, Guy Paillet était de l'autre côté, du côté du ministère de la recherche. Ainsi, la valorisation des travaux de recherche est restée une des grandes idées de Jean-Pierre Chevènement, comme une forme de compromis entre l'EPST et l'EPIC.

Christian Herrault, qui venait du Cabinet de Pierre Méhaignerie, ancien Ministre de l'Agriculture au moment de l'EPIC, a été chargé à l'Inra, par Jacques Poly, de la création d'une Direction de l'Information et de la Valorisation (DIV). Cela était l'expression de cette volonté politique, dont la portée a été encore renforcée par l'individualisation des questions de valorisation avec la Direction des Relations Industrielles et de la Valorisation (DRIV). De même, la création, en 1984, d'Agri-Obtentions a constitué un événement significatif. En effet, les années de reconstruction de l'agriculture française avaient été marquées par une forte implication de l'Inra, en particulier dans le secteur privé de la création variétale, lequel constituait un débouché naturel des progrès génétiques obtenus

par le DGAP. Or, ces entreprises de sélection avaient dorénavant atteint un stade de développement qui les rendait autonome et leur permettait de ne plus être dépendants de l'Inra pour leur politique de création variétale. La création d'AgriObtentions devenait donc la nouvelle porte de sortie pour la valorisation du progrès génétique obtenu par l'Institut et, par conséquent, constituait une justification au maintien des activités du DGAP.

Toutes ces évolutions correspondaient à un choc culturel que les anciens avaient du mal à percevoir : nos interlocuteurs n'étaient plus seulement les agriculteurs, mais aussi le monde industriel qui ne s'aborde pas de la même façon que le monde agricole. De conseiller technique du monde agricole, on passait à conseiller industriel. Ce qui était entièrement nouveau dans la culture de l'Inra.

Les années 1980 se caractérisent aussi par les premières oppositions sociétales aux biotechnologies et aux organismes génétiquement modifiés (OGM) plus particulièrement. La société Agricultural Genetic Sciences (AGS), une Start up californienne de biotechnologie, en a fait l'amère expérience. L'Université Berkeley avait montré que la bactérie *Pseudomonas syringae* produisait une protéine qui, à température négative, favorise la formation de noyau de glace et donc le gel des plantes lorsqu'elle est présente sur les feuilles. Le chromosome de la bactérie avait été ensuite délité pour le gène responsable de la synthèse de cette protéine, en faisant l'hypothèse que la bactérie ainsi modifiée ne favoriserait plus la formation de noyau de glace et donc n'entraînerait pas le gel des plantes jusqu'à des températures de -6°C à -7°C. Après vérification en laboratoire qu'il en était bien ainsi, un brevet a été déposé, lequel, a été vendu à AGS. La société a, en 1983, fait une demande de test en milieu ouvert afin de vérifier que la bactérie modifiée, pulvérisée sur des fraisières les protégeait effectivement contre le gel. Mais contre toute attente de la part des dirigeants de la société, les autorités locales concernées, les habitants et des groupes écologiques se sont opposés à toute expérimentation tant que des assurances n'auraient pas été données que toutes les précautions

QUELQUES TENTATIVES D'ACCORDS PUBLIC/PRIVÉ POUR LA VALORISATION INDUSTRIELLE

Dans le contexte de valorisation des innovations biotechnologiques, j'ai été impliqué dans divers projets de valorisation avec des industriels. « L'épisode Calgene » en est un des exemples emblématiques. Calgene était une société Californienne de biotechnologie, créé à Davis aux Etats-Unis, en 1980, et qui avait sollicité l'Inra en 1984, pour constituer une structure commune (une « joint venture ») de production et de valorisation de plantes ornementales obtenues par génie génétique. Afin de répondre à ce type de questionnement, Guy Paillot, alors Directeur Scientifique de l'Inra, avait constitué une « Commission prospective » composée de scientifiques de Versailles, de Toulouse et d'Orsay, mais également de Max Rives. D'une manière quasi unanime nous avions repoussé la proposition de Calgene.

Je mentionnerais également trois autres initiatives qui marquent la volonté de l'Inra de l'époque de constituer des structures de valorisation industrielles.

La première concerne la demande qui m'a été faite par la Direction Générale, en 1985, de créer une société de biotechnologie végétale qui aurait eu vocation à promouvoir en termes industriels les résultats des laboratoires de l'Institut. Avec deux collègues de l'Inra, nous avons élaboré le projet « Bioplande », qui a en fait été un projet mort-né en raison, notamment, de la faiblesse du business plan.

La deuxième se rapporte à l'initiative que j'avais prise de chercher des accords de partenariat avec la société « Plant Genetic System » (PGS) que Marc Van Montagu avait créé à Gand. J'avais réussi à faire se rencontrer à Paris les Directions Générales de l'Inra et de PGS pour en discuter. Si des accords possibles avaient été identifiés, le projet n'a pas été au-delà de cette rencontre en raison de perceptions, sur l'avenir de l'agriculture, incompatibles entre Jacques Poly et Marc van Montagu. Par la suite, Pierre Douzou, président de l'Inra, tentera de pousser Rhône Poulenc à acheter PGS, finalement il se contentera d'un accord avec l'Université de Gand : faire du Laboratoire de Marc van Montagu un laboratoire associé à l'Inra. Plus tard, c'est finalement Roussel UCLAF qui prendra le contrôle de PGS, puis, ultérieurement, Bayer.

La troisième concerne la proposition qui m'avait été faite par le département de Seine et Marne de créer, à Melun-Sénart, une société spécialisée dans l'offre de services en biotechnologies à destination de sélectionneurs privés. Avec Pierre Tapie, qui venait du Centre à l'énergie atomique (CEA) de Cadarache, où il avait travaillé sur la culture d'algues et qui faisait une reconversion en suivant les cours de l'INSEAD, à Fontainebleau, nous avons soumis le projet « Agrogène ». Je crois, encore aujourd'hui, que ce projet était solide, mais les objectifs scientifiques que nous proposions n'ont pas convenu aux investisseurs de Seine et Marne. Agrogène a été créé avec d'autres managers, mais n'a duré que quelques années. Pierre Tapie est parti à Toulouse comme Directeur de l'Ecole d'Ingénieurs de Purpan, quant à moi, quelques mois plus tard je rentrai chez Nestlé.

seraient prises au regard des risques potentiels. Il aura fallu 4 ans d'études complémentaires et de négociations sur des compromis pour qu'AGS obtienne enfin l'autorisation de réaliser le test en champ, au printemps 1987. Mais les agences d'évaluation des risques ont imposé que les responsables scientifiques de l'essai portent des protections vestimentaires que le presse mondiale a qualifiées de « *moon suit* » (habit lunaire). Cette mise en scène n'a fait qu'alimenter la contestation et la méfiance dans l'opinion, alors que l'entreprise ne cessait de proclamer que l'essai ne présentait aucun risque. L'Inra a également fait l'objet d'une attaque médiatique en 1987 qui a été menée depuis le Parlement Européen de Strasbourg, par Benedikt Herling, un député vert allemand, membre du groupe Arc en Ciel, lequel devait ultérieurement devenir le responsable européen de Greenpeace. Etaient visés par cette attaque deux essais en champs avec des organismes GM : l'un mené à La Minière, près de Versailles, avec les plantes de tabac que nous avons obtenues au laboratoire avec Michel Caboche, et l'autre à Dijon, conduit par Noëlle Amarger, avec des bactéries *Rhizobium fixatrices* d'azote obtenues à Toulouse par l'équipe Dénarié-Boistard.

Il n'est donc pas exagéré de considérer que cette décennie est une période de charnière caractérisée par de multiples basculements dans les domaines agricoles, scientifiques, économiques et sociétaux. J'aurais tendance à considérer cette décennie comme celle qui a fait passer nos sociétés du « monde des 30 glorieuses » à celui de la « mondialisation libérale ».

COMMENT S'EST PASSÉE VOTRE ARRIVÉE DANS L'ADMINISTRATION DE LA RECHERCHE EN PRODUCTION VÉGÉTALE ?

On ne vient pas à l'administration de la recherche par hasard. Si je n'étais pas le meilleur scientifique, je pense avoir montré que j'avais une certaine compréhension des problématiques scientifiques. Il y avait une certaine logique à ce que Poly me demande, en 1986, de devenir un aiguillon pour la politique biotechnologie à la Direction

Scientifique des Productions Végétales. Pendant un temps, j'ai tenté de partager mon activité entre le travail de paillasse à Versailles et celui de l'administration centrale à Paris, mais très vite, je me suis laissé absorber par la seconde et j'ai cessé de prétendre avoir une activité de paillasse, ce dont j'avais convenu avec Jean-Pierre Bourgin. Ceux qui travaillaient avec moi ont été affectés dans d'autres équipes parce que je ne pouvais plus assumer de responsabilité scientifique dans le laboratoire. Mais personne n'a été véritablement surpris.

C'est donc dans le contexte des premiers succès scientifiques du Laboratoire de Biologie Cellulaire de Versailles et du développement des biotechnologies que la Direction Générale de l'Inra m'a demandé, de rejoindre la Direction Scientifique des Productions Végétales en tant qu'adjoint au Directeur Scientifique, Jean Marrou. Je me suis efforcé de situer ma mission à la fois dans le contexte global des bouleversements de la décennie et en accord avec la perception, qui en découlait, de ce que devrait être la Recherche Agronomique. Dans cet esprit, je me suis ainsi fixé deux objectifs, que j'avais ainsi définis dans mon dossier de DR1, et qui, trente ans plus tard, ne me semblent pas contre dites par les réalités.

La première idée force est que les nouveaux outils de la biologie doivent pénétrer toutes les disciplines. Il devrait être évident lorsque l'on aborde une question scientifique, de s'interroger sur le type d'outil le plus performant pour y répondre. Or, il est clair aujourd'hui que certaines questions de physiologie, de génétique, de pathologie ou d'épidémiologie, pour ne citer que ces disciplines, ne pourront être résolues que par le recours à la biologie moléculaire. Par exemple, qu'il s'agisse de la compréhension du mode d'action des substances de croissance - qui constituent la clé pour la maîtrise des processus de régénération - ou qu'il s'agisse de la compréhension des mécanismes de reconnaissance entre une plante et un pathogène - qui déterminera les stratégies de lutte - ce n'est que par une action conjuguée de la génétique, de la biochimie et de la biologie moléculaire que des progrès significatifs ont été

réalisés ces dernières années. Cette description est ici volontairement schématisée, mais elle traduit bien la réalité d'une des faiblesses de l'Institut, à savoir la difficulté d'établir des synergies entre ces laboratoires et d'afficher clairement des programmes biotechnologiques appliqués à des objectifs agronomiques

La deuxième idée force est qu'il y a nécessité de susciter et de favoriser le transfert des connaissances vers des objectifs agronomiques. Cette idée repose sur un double constat : (i) il y a d'une part des laboratoires qui maîtrisent des outils qu'ils appliquent à des systèmes modèles, mais dont la traduction agronomique est reportée sur le long terme, et (ii) d'autre part, il y a des laboratoires qui possèdent des systèmes biologiques, certes complexes, mais correspondants à des problèmes agronomiques importants, et qui ne possèdent pas les outils qui permettraient d'en maîtriser les paramètres et de résoudre ces mêmes problèmes agronomiques.

Ma mission, telle qu'elle était définie de manière opérationnelle par la note de service officialisant ma nomination, en octobre 1987, était de : « participer à la définition de la politique de recherche du secteur dans le domaine de la biologie cellulaire et moléculaire ; coordonner les programmes de biologie cellulaire et moléculaire des différents départements ; proposer des recherches coopératives entre les différents départements du secteur et les autres secteurs de l'Inra ; représenter la DSPV auprès de la Direction des Relations Industrielles et de la Valorisation, du Service juridique et du contentieux, de la Direction des Relations Internationales ; développer les relations avec le ministère de la Recherche et de l'Enseignement Supérieur, ainsi qu'avec les laboratoires français, étrangers, publics et privés avec lesquels les programmes de recherche-développement et de valorisation pourraient être développés ».

Dès mon arrivée à la direction scientifique, je me suis attaché à mettre en oeuvre les deux premiers points, qui n'étaient pas limités au secteur d'amélioration des plantes, mais qui s'étendaient à l'ensemble des productions végétales. J'ai visité tous les

centres, tous les secteurs, et c'est ainsi que j'ai pu développer un réseau de tous les laboratoires de l'Inra qui me semblaient entrer dans le concept de « biotechnologie ». Par exemple, le laboratoire de Gérard Devauchelle à Saint-Christol-lès-Alès, qui travaillait sur les cellules d'insectes ou celui de Claudine Masson qui travaillait sur « l'olfactif de l'abeille », faisaient partie des domaines de biotechnologie à l'Inra.

Pour tous, le dénominateur commun était le concept de biotechnologie. Pour moi, c'était « bio » et « technologie », et qui dit technologie dit application. Avec le temps, tous ces chercheurs étaient devenus des amis. Selon mon analyse, la partie biotechnologie du secteur végétal comprenait à l'époque 180 à 200 chercheurs. Pour certains, peu favorables au concept de biotechnologie, cela devenait disproportionné, pour moi, les compétences étaient trop dispersées et les antagonismes entre départements trop forts pour donner une cohérence d'ensemble. Toutefois, comme j'étais en position d'adjoint, je n'avais pas de pouvoir de décision, seulement un pouvoir d'analyse. J'ai eu beaucoup de discussions avec les chefs de département : comment rassembler ? Avec le soutien de Jean Marrou, j'ai pu agir de manière plus forte sur certains laboratoires que sur d'autres. En amélioration des plantes, il y a eu des résistances énormes.

Un exemple emblématique de cette « résistance » du DGAP, est le développement des activités sur la génomique du Blé à Clermont-Ferrand. J'avais en effet suggéré à Jean Marrou, avec l'accord des intéressés, que les conditions étaient très favorables pour initier et développer, au sein de la Station d'amélioration des plantes de Clermont-Ferrand, les activités de cartographie et de marquage moléculaire du blé. Au cours d'une réunion de Direction, Jean Marrou n'a eu aucun mal à convaincre de la pertinence de cette proposition. Mais dès que nous avons pris les premières mesures pour mettre en œuvre ce projet, le chef du DGAP et plusieurs directeurs de station ont émis de fortes critiques, voire même s'y sont ouvertement opposés. Malgré cela l'équipe de Clermont-Ferrand a été renforcée (postes, équipement, fonctionnement).

Les résultats ont été à la hauteur de l'ambition de départ puisque quelques années plus tard, dans les années 2000, c'est une scientifique de l'Inra Clermont-Ferrand, Catherine Feillet, dont l'équipe a séquencé le premier chromosome de blé, qui sera coordinatrice du projet international de séquençage du génome du blé « Wheat Initiative ». Elle a malheureusement été recrutée par Bayer Crop Science, en 2013, comme responsable aux États-Unis du « Trait Research Laboratory ».

Pour conclure sur cet aspect, je dirais que cette position à la DSPV, que j'ai occupé jusqu'en 1992, m'a amené à quitter la paillasse et m'a entraîné dans une nouvelle vie, mais elle a constitué pour moi une expérience extrêmement riche. Elle m'a permis d'avoir une meilleure connaissance de l'Inra et des laboratoires impliqués dans des dynamiques de recherche utilisant des outils cellulaires et/ou moléculaires. J'ai pu également développer des relations plus personnelles avec de nombreux scientifiques. Au cours de toutes ces rencontres avec des scientifiques de disciplines différentes, il m'est bien apparu que, grâce à ces outils, la biologie était en train d'être révolutionnée dans ses méthodes d'approche. Non seulement ils permettaient d'améliorer les connaissances sur le fonctionnement du vivant, mais ils permettaient aussi d'intervenir sur les organismes vivants de manière à en modifier les caractéristiques dans des situations données, ou à leur faire produire de nouveaux constituants d'intérêt. J'ai eu la chance de vivre ce bouillonnement tant en France qu'à l'étranger.

COMMENT AVEZ-VOUS VÉCU ET OBSERVÉ LES RELATIONS ENTRE LA RECHERCHE AGRONOMIQUE ET LA SOCIÉTÉ ?

Je pense que nous n'avons pas prêté suffisamment attention à un certain nombre de signaux du début des années 1970. Les conclusions du rapport du Club de Rome, qui ouvrait le débat sur la décroissance, était révélateur d'un mouvement philosophique plus général, avec des philosophes comme Arn Naess, Hans Jonas et d'autres qui avaient théorisé un retour à une certaine perception

de la nature. Ces approches philosophiques ont donné naissance au mouvement écologiste qui contestait l'orientation à laquelle j'adhérais. Par contre, je pense que le scientifique ne doit pas rester dans sa bulle, mais qu'il doit participer à l'élaboration d'une certaine conception du progrès et du rôle bénéfique de la science pour la société. Le développement des sciences et des technologies doit se faire au bénéfice de l'amélioration des conditions de vie de l'homme.

Après le premier choc pétrolier en 1973 et la période de bouleversement du monde agricole, les années 1980 ont donc vu l'émergence des « sciences de la vie » et les possibilités nouvelles d'applications qu'offrait la biologie. En tant que scientifiques, nous n'avons pas perçu à sa juste valeur que la société avait changée et que notre conception du progrès ne faisait plus consensus.

Aujourd'hui, ces deux mondes, d'un côté celui des « scientifiques » et de l'autre celui de la « société civile », sont chacun dans leur logique et ne savent plus se parler. Selon moi, il faut situer la controverse des OGM dans cette dynamique qui a démarré dans les années soixante-dix.

Les chercheurs ont eu trop tendance à rester dans leur bulle, dans leur logique, à ne pas voir que la société évoluait et à ne pas comprendre qu'il est normal aujourd'hui, au XXI^e siècle, que la société demande des comptes. J'ai souvent dit à mes collègues : « vous pouvez être en désaccord mais comprenez l'évolution qui s'est faite. Vous ne pouvez plus vous comporter aujourd'hui comme si nous étions encore dans les années 1950 ».

Cela étant, il s'est développé en France, selon moi, un contresens monumental concernant « l'agriculture durable ». Nous n'y avons inclus que la notion de temps. Or *sustainable* en anglais, correspond à une notion beaucoup plus complexe, qui implique une dimension de volonté d'action pour maintenir quelque chose en état. C'est globalement pour ces raisons qu'à l'occasion de la Conférence de Rio, en 1992, j'ai signé l'appel de Heidelberg qui mettait en cause la vision écologiste du monde.

Les progrès scientifiques vont de plus en plus vite, ils développent des concepts

de plus en plus complexes, et ils permettent d'envisager des applications de plus en plus folles. Et tout ce mouvement que l'on pourrait caractériser par une nouvelle approche de l'homme vis-à-vis de la nature, prend des formes multiples.

Dans ces années 1980, l'INRA a montré que, sur ces questions qui agitaient le monde politique et le monde scientifique, il avait pris une bonne place et un bon positionnement, et qu'il était capable de faire de la bonne science. Concernant la biologie moléculaire et les biotechnologies, l'INRA a acquis une dimension internationale, en particulier, avec les laboratoires de Versailles, de Toulouse, de Bordeaux et de Jouy. Cela permet de comprendre plus facilement ce qui s'est passé après. L'INRA a montré que, dans tous les domaines de sa responsabilité, il était capable d'avoir de bonnes équipes scientifiques et en même temps de maintenir son souci de relation avec l'application, qu'elle soit agricole ou industrielle.

Je suis fier de l'INRA des années 1980, toutefois, mon inquiétude aujourd'hui est que l'institut évolue principalement sur l'axe écologique dans un sens restrictif et s'éloigne progressivement de la science.

DANS CE CONTEXTE, COMMENT SITUEZ-VOUS LA CRÉATION DE LA COMMISSION GÉNIE GÉNÉTIQUE ET ENVIRONNEMENT ?

L'expérience de la société californienne Agricultural Genetic Sciences Company, aux Etats-Unis, que j'ai évoqué précédemment, m'a fait prendre conscience que le développement des plantes transgéniques, leur culture au champ et, à terme leur consommation, risquait d'engendrer des réactions dans l'opinion publique. Il m'apparaissait donc important que l'Inra et ses scientifiques considèrent de manière responsable, tous les risques potentiels que pourraient présenter ces plantes, de manière à devancer toute critique. Ainsi, dès novembre 1986, soit très peu de temps après mon arrivée à la direction scientifique, j'ai créé la Commission Génie Génétique et Environnement (CGGE) à laquelle participait Patrick Legrand, responsable de la Cellule Environnement de

l'Inra. En 1986, la contestation contre les organismes génétiquement modifiés n'existait pas encore, mais il y avait quand même en France des signaux faibles qui auraient dû nous alerter plus fortement sur les risques d'émergence de controverses sociétales.

L'idée était de réunir quelques scientifiques, qui conduisaient des travaux de recherche impliquant le recours au génie génétique et qui étaient disposés à réfléchir à l'intérêt de ces travaux, tant pour la science que pour une application éventuelle, mais aussi aux risques potentiels liés aux expérimentations correspondantes et, donc, réfléchir à l'attitude que devrait avoir l'Inra au regard de tous ces avantages/risques.

Mais, très vite, sous l'impulsion de Patrick Legrand, nous avons estimé que pour avoir un impact significatif sur la perception des chercheurs de l'Institut quant à la nécessité de prendre en compte ces aspects, le côté « informel » de la commission n'était pas adapté et qu'il nous fallait une légitimité « officielle ». Nous avions donc pour cela besoin du soutien de Guy Paillotin, Directeur Scientifique de l'Institut. Ainsi, en novembre 1987, c'est par une note de Service que la Commission Génie Génétique et Environnement a été officialisée : Guy Paillotin en était le Président et j'en assumais le Secrétariat Général. Elle était composée d'une douzaine de scientifiques de l'Inra, nommés par la direction de l'Inra et qui, tous, étaient impliqués dans des recherches mettant en œuvre la biologie moléculaire et le génie génétique (plantes, animaux, insectes, bactéries, levures, virus). Notre mission était de fournir des informations à la direction de l'Inra afin qu'elle puisse élaborer une stratégie concernant l'utilisation des produits issus des biotechnologies. Tout projet d'un laboratoire de l'INRA qui impliquait une expérimentation non confinée avec un organisme génétiquement modifié, qu'il soit microorganisme, plante ou animal, devait d'abord passer par notre commission avant d'être soumis à la Commission du Génie Biomoléculaire (CGB), laquelle était seule habilitée à donner des autorisations d'expérimentation en milieu ouvert.

Alain Deshayes et Patrick Legrand, directeur de la Mission Environnement de l'Inra, interviewés par le journaliste Jacques Maillot au salon de l'Agriculture, en 1986, avec à sa gauche Louis Perrin, président de l'Assemblée Permanente des Chambres d'Agriculture et ancien président du conseil d'administration de l'Inra.



© Inra / Gérard Paillard

Cette commission, qui dépendait du Ministère de l'Agriculture, avait été créée fin 1986 (mais elle n'a été opérationnelle qu'en avril 1987). Notre Commission Génie Génétique et Environnement donnait un avis que sur les conditions de mise en œuvre de l'expérimentation au regard de l'organisme considéré et du gène impliqué dans l'organisme génétiquement modifié, cela au regard de l'évaluation des risques potentiels identifiés. Par contre, nous n'avions pas autorité pour porter un jugement sur le projet de recherche lui-même. Nous nous réunissions au moins une fois par trimestre et des comptes rendus étaient rédigés et l'avis de notre commission était transmis au requérant. Cette Commission constituait un véritable garde-fou pour l'Inra et sa direction.

Les scientifiques de l'Institut ont parfaitement compris et admis l'existence de cette commission interne, cela d'autant plus que, pour chaque dossier soumis, nous avions un échange avec l'équipe scientifique concernée. Nous avons pu améliorer la présentation de certains dossiers, dans le sens d'une meilleure prise en compte des risques potentiels avec parfois, des suggestions de modifications du protocole expérimental. Nous avons également été amenés, parfois dans des conditions assez tendues, à refuser la mise en œuvre de certaines expérimentations.

Mais il faut souligner que le bilan peut-être le plus important de la CGGE est d'avoir permis une grande qualité d'échanges, scientifiques et non scientifiques, entre les membres de la commission, mais aussi entre les membres de la commission et les scientifiques qui présentaient un projet d'expérimentation en milieu ouvert.

Au cours des quatre ans de fonctionnement de cette commission, jusqu'en fin d'année 1991, il était intéressant d'observer l'évolution individuelle de membres de la Commission. Ceux qui, au départ étaient des fervents partisans du génie génétique, comme ceux qui exprimaient une sensibilité plus écologique avaient évolué significativement quant à leur manière de raisonner. Ce qui, pour moi, signifie que les scientifiques sont capables, quand on les met en condition, d'être responsables par rapport à ce qu'ils font. Cette expérience

est aussi pour moi la confirmation que les scientifiques sont en fait les premiers à percevoir les risques potentiels liés à l'émergence d'une nouvelle technologie. D'ailleurs, il faut se rappeler que ce sont des scientifiques qui sont à l'initiative de la Conférence d'Asilomar en Californie en 1975 et qui, les premiers, ont posé clairement les bases d'une réflexion sur les risques liés aux technologies de « l'ADN recombinant ».

L'existence et les activités de la CGGE ont été saluées tant en France qu'en Europe, et l'expérience qu'elle m'a permis d'acquérir m'ont incontestablement été utiles dans toutes mes implications dans des instances nationales et internationales.

COMMENT AVEZ-VOUS VÉCU L'ATTITUDE DE MONSANTO ?

Je ne focalisais pas sur Monsanto parce qu'à l'époque j'avais des contacts avec toutes les sociétés impliquées dans les « sciences de la vie », qu'elles soient nationales ou multinationales. Ceci étant, j'ai eu de nombreux contacts avec cette société. En 1988, j'ai visité les laboratoires de Monsanto à Saint Louis, dans le Missouri, et à plusieurs reprises j'ai rencontré à Paris des responsables de cette société.

Jusqu'au début des années quatre-vingt, Monsanto était essentiellement une

société chimique orientée vers les pesticides et la pharmacie. À partir du milieu de la décennie, elle va résolument s'impliquer dans les domaines des biotechnologies et pousser à son paroxysme le concept des « sciences de la vie ». La stratégie développée par Monsanto durant cette période était de proposer aux semenciers la mise en œuvre des technologies du génie génétique pour la création de nouvelles variétés végétales et de « partager » avec eux le bénéfice des progrès réalisés au niveau de la semence. Et cela, sans avoir à s'impliquer dans la création variétale et la commercialisation des semences.

C'est dans ce contexte que Monsanto a cherché, en France, à développer des relations avec l'Inra, avec, en toute vraisemblance, l'idée que cela lui servirait de caution lorsque le moment serait venu d'approcher des sélectionneurs français. Mais l'histoire ne s'est pas déroulée selon le scénario attendu. Aussi, en 1994, Monsanto a décidé de changer complètement de stratégie et de devenir un semencier à part entière, et uniquement un semencier. Un comité stratégique a été mis en place afin de définir les conditions et modalités de cette mutation industrielle. C'est dans ce cadre que j'ai fait partie des cinquante scientifiques européens qui ont été consultés par ce comité.

Monsanto s'est séparé de sa chimie et de sa pharmacie et s'est engagé dans le



© Inra / Collection Alain Deshayes.

rachat de sociétés de semences, ce qui lui a permis, en l'espace de trois ans, de devenir la première société mondiale de semences. Il faut reconnaître, qu'au regard de la transformation industrielle que cela impliquait, cette mutation est assez exceptionnelle. Mais globalement, le comportement agressif de Monsanto a créé des dissensions jusque dans le monde des sociétés de semences. Ainsi, en 1998, quelques jours avant la tenue de la Conférence de citoyens sur l'utilisation des plantes GM, organisée par Jean-Yves Le Déaut, le Président de l'Office parlementaire d'évaluation des choix scientifiques et technologiques (OPECST), Monsanto a publié, dans tous les journaux de la presse nationale, des encarts publicitaires d'une page entière, pour faire la promotion des OGM. Toutefois, l'argumentation était tellement excessive et partielle sur les avantages supposés des plantes génétiquement modifiées, pour la production agricole ou la résolution de la faim dans le monde, que plusieurs semenciers s'en sont publiquement désolidarisés. Il est vraisemblable que cette campagne publicitaire a stimulé l'opposition aux organismes génétiquement modifiés dans notre pays.

Mais, il n'est pas possible de parler de Monsanto sans évoquer son intention de développer le concept qui en a fait la société la plus connue au monde, et aussi la plus honnie. Le concept « Genetic Use Restriction Technology » (GURT), plus connu sous le nom de

« Terminator Technology », qui consistait à créer par génie génétique des variétés dont la descendance était stérile, obligeant ainsi les agriculteurs à racheter chaque année leur semence ; ce qui devait, de manière assumée, renforcer le droit de propriété sur les variétés végétales. L'hostilité internationale a été telle, qu'aucune commercialisation n'a pu avoir lieu et qu'un moratoire sur la technologie terminator a été unanimement adopté en 2006, sous l'égide de l'ONU, par la Convention pour la Diversité Biologique (CBD).

QUELLES ONT ÉTÉ VOS IMPLICATIONS NATIONALES ET INTERNATIONALES ?

En France, j'ai été en contact avec toutes les sociétés françaises et européennes qui s'intéressaient aux biotechnologies, j'ai aussi été consultant pour plusieurs d'entre elle. C'est grâce à cette diversité de contacts que je pense avoir pu me forger une idée globale des potentialités réelles des biotechnologies végétales. C'est aussi grâce à ces contacts que j'ai perçu que les méthodes de travail R&D dans l'industrie se distinguaient de celles que nous avions dans la recherche publique.

Lorsque j'analyse mon activité avec les milieux industriels, j'ai un regret, celui qu'elle n'ait pas été suffisamment discuté au sein de la Direction de l'Inra. Je pense aujourd'hui que j'aurais dû donner une autre tournure à certains contacts et même à en éviter certains.

De plus, je crois que je n'ai pas pris correctement la mesure de l'évolution de l'analyse et du positionnement du Président de l'Inra, Guy Paillotin, vis-à-vis de cette problématique OGM. Plus soucieux de « coller » à la montée de la pensée écologique, il a progressivement pris ses distances avec les biotechnologies végétales qu'il avait pourtant contribué à développer dans les années 1980 quand il était au Ministère de la recherche, puis à l'Inra comme Directeur général adjoint scientifique au côté de Jacques Poly.

J'ai également eu de nombreux contacts avec des organisations agricoles (coopératives, organisations professionnelles, voire même leurs syndicats), qui m'invitaient à faire des conférences sur l'évolution des biotechnologies et les retombées qu'ils pouvaient en attendre dans leurs activités.

Dans la perception de cette globalité qu'apportaient les biotechnologies, le bouillonnement était aussi international. Comme je l'ai indiqué, j'avais des contacts diversifiés avec le monde industriel tant en Europe qu'aux Etats-Unis, ou, par exemple, j'ai accompagné Guy Paillotin chez Du Pont de Nemours, à Wilmington, dans le Delaware.

Durant ces années, j'ai été fortement impliqué dans le mouvement scientifique international de réflexion sur les risques potentiels qui pourraient survenir du fait de la libération volontaire dans l'environnement de plantes génétiquement modifiées et de leur consommation. Ces réflexions avaient aussi pour objectif de définir ce que pourrait être une réglementation raisonnable de ces plantes. J'ai ainsi participé à de nombreux congrès, symposiums, workshops et groupes de travail qui se sont tenus aux Etats-Unis principalement, en Europe également, mais peu en France. J'ai été impliqué, en 1990, dans la rédaction de la première Directive de la Commission Européenne (220/90/CEE) qui allait durablement réglementer la culture et la consommation des plantes génétiquement modifiées dans l'Union Européenne. J'ai été membre des *steering committees* d'un certain nombre de congrès devant traiter des problèmes de risques biotechnologiques. Cela m'a permis de voir le fonctionnement de la recherche dans

d'autres systèmes et dans d'autres cultures de pays développés, mais aussi de pays en développement. J'ai été membre du Conseil d'amélioration des plantes du CIRAD. J'ai effectué pour l'IPARD (Indonesian Planters Association for Agronomic Research and Development), en tant que team leader d'un trio constitué de trois scientifiques (un australien, un états-unien et moi-même) une mission d'évaluation des possibilités de mise en œuvre de programmes biotechnologies pour les grandes espèces cultivées en Indonésie (caféier, cacaoyer, thé, palmier à huile, hévéa).

Parmi les missions les plus marquantes que j'ai effectuées à la demande du PNUD (Programme des Nations Unies pour le Développement), je pense surtout à celles pour le Ministère de la Recherche marocain en 1990 et, en 1988, pour l'ICARDA (International Center for Agricultural Research in the Dry Areas), à Alep en Syrie. Au Maroc, il s'agissait d'évaluer les programmes de recherche en biologie cellulaire conduits dans diverses Universités du pays, avec un regard particulier sur le palmier dattier. Cette espèce était en effet menacée par un champignon et l'Inra avait mis au point une technique de multiplication *in vitro* qui permettait de pallier à la mortalité des plantes et donc contribuait à la préservation de cette espèce, si importante dans l'écosystème des palmeraies. L'Inra, en coopération avec Total, avait installé un laboratoire pour la culture *in vitro* du palmier dattier sur l'île de Porquerolles, et j'avais eu à traiter avec cette société pour la poursuite de la coopération. L'Inra a aussi développé une coopération avec la ville d'Alicante, en Espagne, qui possède la palmeraie d'Elche, qui est la plus importante d'Europe, et dont les arbres étaient également attaqués par ce champignon. Nous avons détaché un agent de l'Inra dans le laboratoire de culture *in vitro* d'Elche. À Alep, il m'était demandé d'élaborer, avec les équipes en place, des programmes de biotechnologie pour le blé dur, l'orge, le pois chiche et la lentille ; j'ai ensuite été nommé président du comité de pilotage de cet ensemble de projets. A ce titre j'ai tenté, sans succès, de convaincre le Ministère

des Affaires Etrangères d'augmenter sa contribution à l'ICARDA. J'ai aussi effectué, pour l'Inra, plusieurs missions en Chine, en Australie, en Nouvelle Zélande, en Union Soviétique.

Toutes ces missions, ajoutées à d'autres, dont celles (Chine, Union Soviétique, Australie) que j'ai effectuées avec Daniel Thomas, responsable des programmes biotechnologies au Ministère de la Recherche, m'ont permis d'acquérir progressivement une vision de l'état des biotechnologies dans le monde. Il y a donc une certaine logique, au moins dans mon esprit, à ce que l'OPECST (Office Parlementaire d'Evaluation des Choix Scientifiques et Technologiques) et CNER (Centre National d'Evaluation de la Recherche) m'aient sollicité, respectivement en 1990 et 1991, pour écrire des rapports sur « L'évaluation des conséquences des choix scientifiques et technologiques dans les domaines des applications des biotechnologies à l'agriculture et à l'agro-alimentaire » et sur « Les politiques de soutien aux biotechnologies dans quelques pays développés ».

Enfin, je dois mentionner mes nombreuses relations avec la presse (journaux, radios, et télévisions) qui ont correspondu à une autre facette, non négligeable, de mon implication dans la promotion des biotechnologies. J'ai appris que les relations entre la presse et les scientifiques sont, pour ces derniers, difficiles car la logique de la démarche scientifique n'est, le plus souvent, pas adaptée à la demande

journalistique. La perception que peut avoir la « société » vis-à-vis des sciences et des technologies, n'est pas en effet celle des scientifiques ! Il me semble, aujourd'hui, que les controverses sociétales sur les OGM qu'elles ont engendrées, ajoutées à la destruction de 146 essais au champ entre 1997 et 2012, ont poussé beaucoup de chercheurs dans une prudente « réserve ». Mais, ce qui pourrait apparaître de la part des scientifiques comme le refus de s'impliquer dans le débat social, a pour conséquence qu'ils risquent de ne pas voir le monde changer. Une telle attitude ne peut donc qu'accroître les difficultés à appréhender les réactions sociétales lorsque leur science et/ou leur technologie se trouvent mises en cause dans les médias.

Toute cette période correspondait, je le redis à nouveau, à un bouillonnement scientifique et industriel, mais aussi intellectuel et sociétal. J'ai bien perçu, à l'occasion d'invitations qui m'étaient faites par des organisations écologiques, que des mouvements de contestation contre les organismes génétiquement modifiés commençaient à se développer. Mais, dans cette fin des années 1980 et début des années 1990, nous étions dans une phase de questionnement et d'expression de désaccords, pas encore dans une situation d'affrontement. Les véritables blocages ont commencé en 1996, avec les premières productions industrielles de variétés végétales aux Etats-Unis et leur importation en Europe. Le titre du journal Libération



© Inra / Collection Alain Deshayes.

Alain Deshayes avec Guy Paillotin (à gauche), Directeur Général Adjoint Scientifique de l'Inra, invité par Du Pont de Nemours aux Etats-Unis, à Wilmington (Delaware), en mai 1988. Avec un directeur de l'entreprise.

« *Alerte au soja fou* », le 1er novembre 1996, pourrait presque être considéré comme le marqueur du début des affrontements. Guy Paillotin avait perçu ce mouvement écologiste grandissant et ce qui se passait au niveau sociétal. Dès 1991, il a considéré que, pour l'image de l'Inra, il n'était pas bon de trop afficher les biotechnologies. La dissolution, de fait, de la Commission Génie Génétique et Environnement est une illustration de cette préoccupation. Par ailleurs, l'Inra avait passé des accords, avec diverses sociétés, qui impliquaient l'emploi du génie génétique pour la construction de plantes ayant des caractéristiques bien spécifiques, mais Guy Paillotin n'a pas souhaité qu'il y en ait d'autres. Après 1994, il a même dénoncé les contrats qui avaient été passés avec des semenciers et donné des instructions fermes aux chercheurs Inra concernés pour qu'ils arrêtent certains programmes. Il n'était plus question de développer des variétés GM en coopération avec l'INRA. La France reste encore aujourd'hui un cas particulier dans la contestation et dans le débat sur ces technologies.

Si j'avais un regret à formuler sur toute mon action durant cette période enthousiasmante, c'est de ne pas avoir eu au sein de l'Inra l'attitude volontariste que j'avais à l'extérieur en faveur des biotechnologies. Je me suis trop souvent engagé seul, sans véritablement impliquer l'Inra, pensant sans doute, que le fait d'être sollicité pour telle ou telle intervention ou mission d'expertise suffisait pour convaincre que l'Inra était un acteur important dans le secteur.

IL SEMBLE, À VOUS ÉCOUTER, QUE VOTRE PERCEPTION DE L'IMPORTANCE ET DU RÔLE DES SCIENCES ET DES TECHNOLOGIES DANS LA SOCIÉTÉ A ÉVOLUÉ. POUVEZ-VOUS NOUS EN DIRE D'AVANTAGE ?

Par culture et par formation, je pense que les progrès des sciences et des technologies ont contribué, de manière significative, aux évolutions économiques et sociales dans nos sociétés, et je revendique de pouvoir continuer à le penser. Mais, à partir de 1972 et les premières expériences de génie

génétique, les sciences et les technologies du vivant sont devenues des objets de débats et de controverses sociétales. Aujourd'hui, après trente ans d'information, de discussions et d'affrontements à propos des OGM, la situation semble bloquée. Je me demande parfois si tous ces débats n'ont pas été, finalement, des débats de dupes ! Ceux qui étaient favorables aux OGM répondaient-ils réellement aux questions que se posait l'opinion, ou imaginaient-ils les questions qu'elle se posait ? Et ceux qui exprimaient leur hostilité aux OGM, au motif que cela induisait des risques pour l'environnement et la santé, n'ont-ils pas fait subrepticement dévier les débats vers des questions non posées, comme par exemple une nouvelle relation à la « Nature » ?

Comme je l'ai déjà évoqué, nous étions totalement impliqués dans la science, avec la certitude que l'industrie pharmaceutique et la médecine, l'agriculture et l'agroalimentaire, l'écologie et la protection de l'environnement allaient être profondément marqués, voire même bouleversés, par le développement des biotechnologiques. Au regard de tous les avantages dont la société allait profiter, la notion de « risques » était de moindre importance, et ce d'autant plus que ces risques nous paraissaient si improbables qu'ils ne justifiaient pas que l'on y consacre tant de débats.

Personnellement, dès la Conférence d'Asilomar en 1975, j'ai commencé à m'interroger sur la responsabilité des scientifiques quant aux conséquences induites par le développement des technologies issues des progrès de la connaissance scientifique. La création de la CGGE doit être comprise dans cette trajectoire de réflexion. Mais, collectivement, je pense que les scientifiques et les ingénieurs ont commis deux erreurs dans leurs communications destinées à l'opinion.

La première a été de ne pas reconnaître que le génie génétique introduisait une rupture technologique majeure dans l'expérimentation, en général et dans les processus de sélection des plantes en particulier. En effet, alors que toute l'évolution a conduit à la spéciation, qui est définie par l'impossibilité pour deux organismes de se croiser entre eux, le

génie génétique abolit les barrières d'espèces et permet un brassage « illégitime » des gènes.

Certains ont, au contraire, tenté de faire accepter l'idée que cette technologie était dans la continuité de la reproduction sexuée, et qu'elle permettait d'introduire dans le génome des gènes d'une manière plus spécifique et plus précise. Ainsi la reproduction sexuée a-t-elle été définie comme étant du « génie génétique de la plante entière » (*whole organism genetic engineering*). Dans cette démarche de camouflage de la rupture, mais conscients qu'un changement était intervenu, ils ont introduit le concept de « Modern Biotechnology », opposé à celui de « Old Biotechnology ».

La deuxième erreur a été de ne pas avoir vu et compris, que la société avait évolué, et en particulier sur deux aspects majeurs. D'une part qu'un rapport nouveau à la Nature n'impliquait plus que les progrès technologiques soient automatiquement bons pour la Société. Et d'autre part, que dorénavant les citoyens voulaient davantage peser sur les processus de décision et donc qu'aucune technologie ne pouvait plus se développer contre l'opinion.

Donc, pour répondre à votre interrogation, depuis mon recrutement à l'Inra, j'ai effectivement, profondément évolué dans ma perception de la place des sciences et des technologies dans la société. Je dois avouer que le déclin majeur dans ma réflexion s'est produit en 2005 par la lecture du livre de Hans Jonas, « *Le principe de responsabilité* », qu'un camarade, très sensible aux questions écologiques, m'avait offert après une randonnée en montagne. Non que j'ai été convaincu par les thèses de Hans Jonas, mais qu'à partir celles-ci, j'ai mieux appréhendé les raisonnements et les arguments des opposants aux OGM.

Aujourd'hui, force est de constater que ces deux mondes, « les pro » et « les anti », non seulement ne savent plus se parler, mais que les seconds n'ont plus confiance dans les premiers. La démarche scientifique, chère aux premiers, n'est plus un argument susceptible de convaincre les seconds. Dans cette situation de blocage, les responsables politiques sont tentés de prendre leurs décisions en fonction de ce qui va

En octobre 1991, une délégation de l'Université de Wageningen (Pays-Bas) accompagne Hervé Bichat, directeur général de l'Inra, au bâtiment des biotechnologies à Jouy-en-Josas, à droite, Dusko Erlich ; derrière Jean Razungles, accroupi, René Ozon, directeur général adjoint de l'Inra ; à gauche, Pierre Mauléon, conseiller du directeur général ; en arrière-plan au centre, Anne Adda entre François Grosclaude et Alain Deshayes.



© Inra / Jean Weber.

« plaire » à l'opinion, ce qui les amène parfois à « tordre » la vérité scientifique pour les justifier.

Mes diverses activités, à l'interface entre la science et la politique ou entre la science et la société civile, m'ont amené à constater la difficulté, que je qualifie aujourd'hui de culturelle, qu'il y a, dans la société française actuelle, à « débattre », au sens de chercher un compromis. Nous sommes en effet plus enclins à l'affrontement, avec le seul objectif de vaincre l'autre. Donc, oui, j'ai évolué dans ma perception qu'ont les sciences et les technologies dans l'évolution des structures économiques et sociales. Je suis prêt à admettre que, pour des raisons philosophiques, religieuses ou idéologiques, la société ne veuille pas de telle ou telle technologie, mais à la condition qu'il n'y ait pas d'ambiguïté et qu'il soit clair que cette décision ne repose pas sur arguments pseudo scientifiques. Toutefois, cette évolution a aussi généré en moi une forte inquiétude liée à trois constatations. Tout d'abord, l'idée tend à se développer que la parole scientifique n'est qu'une opinion parmi les autres et que toutes les opinions ont la même valeur ; autrement dit chacun a le droit

de s'exprimer sur tous les sujets avec la même assurance d'avoir raison. Ensuite, les responsables politiques, souvent plus soucieux de plaire à l'opinion que de respecter la démarche scientifique, ont tendance à contester l'avis des comités d'experts qu'ils ont eux-mêmes nommés, ce qui, de fait, revient à prétendre vouloir « dire la Science ». Enfin, la méfiance à l'égard des scientifiques et des ingénieurs conduit certains à faire appel à la Justice, soit pour trancher des controverses scientifiques, soit pour obtenir raison contre la démarche scientifique. L'Inra a d'ailleurs été confronté à ce type de problématique à propos de la destruction, deux fois de suite, des essais de porte greffe de vigne au centre de Colmar. Et la destruction du deuxième essai, en 2014, a été réalisée par ceux-là même que l'Inra avait invité à participer, au sein d'un Comité de pilotage, à l'élaboration et au suivi de l'essai. Lors d'un des procès engagés contre les faucheurs, la cours d'appel de Colmar a donné raison à ces derniers et a estimé que l'autorité ministérielle avait commis une erreur d'appréciation quant aux risques potentiels liés à cet essai... ce dont la Cour, bien évidemment, était parfaitement à même de juger !!!

COMMENT S'EST PASSÉE POUR VOUS LA PÉRIODE QUI A SUIVI LA PRÉSIDENTIE DE JACQUES POLY ?

Jacques Poly était une personnalité à la fois très attachante et très enthousiasmante. Plusieurs fois, on lui a reproché de vouloir jouer au ministre de l'Agriculture, mais il avait une vision de l'agriculture et de la recherche agronomique ! Avec lui, on pouvait être en désaccord mais il avait des idées et il les mettait en pratique. En ce qui me concerne, j'ai trouvé de nombreux points d'accord avec lui. Il avait la claire perception que l'Inra devait conserver sa spécificité agronomique, mais être en capacité de faire de la bonne science et de la valoriser tant en direction de l'agriculture que de l'industrie ; ce qui allait dans le sens de ma perception de la responsabilité des scientifiques. En effet, il est pour moi indispensable que les scientifiques se posent la question de l'utilité et des conséquences de leurs travaux pour la société, car c'est elle qui finance les dépenses de recherche et il est normal, en retour, qu'elle demande des comptes.

Alors, son départ, en 1988, a constitué un grand vide et le fonctionnement administratif de l'Inra en a été perturbé.

Alors que nous attendions Guy Paillotin, c'est Pierre Douzou qui est finalement devenu PDG de l'Inra en 1989, avec comme mission de stabiliser les biotechnologies et de calmer le jeu. Pierre Feillet a été nommé Directeur Général délégué, mais son comportement dictatorial était insupportable pour tout le monde. Il fut rapidement remplacé, en 1990, par Hervé Bichat, qui venait du CIRAD et qui a introduit d'autres pratiques. René Ozon a été nommé Directeur Général Adjoint chargé des questions Scientifiques et, à l'occasion de ce remaniement, fin 1991, j'ai été nommé auprès de lui, chargé de gérer les rencontres avec les laboratoires universitaires et les laboratoires du CNRS. L'objectif de ces discussions était d'envisager de quelle manière les meilleurs laboratoires INRA pourraient être associés aux meilleurs laboratoires du CNRS et de l'Université. Cette orientation purement scientifique est devenue envahissante et a écarté le reste, dont les filières professionnelles.

Malgré cela, cette période m'a offert l'opportunité d'une plus grande ouverture sur le CNRS et sur l'Université. J'avais également une ouverture sur la recherche dans l'Union Européenne car, je représentais le Ministère de l'Industrie au sein du Comité de Gestion du Programme « Biotechnologie », dépendant de la DGXII (Pierre Printz y représentait le Ministère de la Recherche), pour l'élaboration du 4^{ème} Programme cadre de recherche et développement (PCRD). Enfin, j'ai participé, à Paris et à Washington notamment, aux rencontres annuelles entre les Directions Générales des organismes de recherche agronomiques du Canada, de la Grande Bretagne et des Etats-Unis, ce que nous appelions la « Tétra partite ». Dans la même optique je représentais l'Inra à diverses réunions internationales. Ainsi, René Ozon m'a demandé de participer à une réunion à Washington (trois heures de réunion !) pour discuter avec les autorités fédérales d'un programme sur les Thiorédoxines en collaboration avec l'équipe montpelliéraine de Philippe Joudrier. Cette fois-là, je devais faire très fort ! En effet, à mon retour en France, il était programmé que j'enchaîne avec un voyage en

Allemagne. Arrivé à Roissy, une voiture spéciale m'a transporté de l'avion qui venait de Washington à l'avion en partance pour Bonn, avion dans lequel étaient déjà Guy Paillotin et René Ozon !

J'ai pu, à l'occasion de ces rencontres, acquérir une meilleure connaissance des systèmes de recherche dans ces différents pays.

Néanmoins, je conserve de cette période l'idée que René Ozon était trop tourné vers le CNRS et, surtout, qu'un décalage trop important entre les préoccupations scientifiques et les préoccupations agronomiques était dommageable pour l'Inra. René Ozon a, en effet, accentué le fossé qui s'était creusé entre les « biologistes moléculaire » (pour faire simple) et les « agronomes » (toujours pour faire simple).

Dès son retour à l'Inra, cette fois en tant que Président, Guy Paillotin a semblé-t-il pris conscience de ce clivage et décidé de bouleverser à nouveau l'organigramme de la Direction en nommant Bernard Chevassus-au-Louis comme Directeur Général, en remplacement de Hervé Bichat. Ce qui a eu comme conséquence immédiate le départ de René Ozon et de tous ceux qui travaillaient étroitement avec lui. En ce qui me concerne, j'ai appris dans les couloirs la suppression de ma fonction !

Dans la foulée, Guy Paillotin, a demandé à Bernard Chevassus-au-Louis d'élaborer rapidement un plan pour l'Inra qui devait s'intituler « Inra 2000 » et il a chargé Michel Sebillotte d'une mission de prospective, laquelle a été l'outil qui lui a permis de théoriser la diminution de l'importance des biotechnologies dans les « tuyaux » Inra.

FACE À CETTE SITUATION, VOUS DÉCIDEZ DE QUITTER L'INRA, POURQUOI ?

La nouvelle direction ne me faisant aucune proposition alternative, la question de mon devenir personnel se posait donc de manière évidente. J'étais resté à la Direction Scientifique des Productions Végétales de mai 1986 à 1991, puis j'ai passé une année à la Direction Générale Adjointe Scientifique. Le retour à Versailles, qui était toujours ma résidence

administrative parce que j'avais refusé toute mutation à Paris, me paraissait totalement exclue. La seule issue qui me semblait réaliste, et que je n'avais jusqu'alors pas envisagée, était de trouver une position « neutre » par rapport à l'Inra, qui me permette d'envisager calmement un futur professionnel, et cela tout en ayant une activité intéressante.

J'ai donc profité des contacts que j'avais à la Direction des Stratégies Industrielles du Ministère de l'Industrie pour solliciter une position qui me détache des conflits, qui ne m'intéressaient pas, à la Direction à l'Inra. En échange, si je puis dire, je leur proposais de me confier comme mission de promouvoir les biotechnologies et de créer les conditions pour que le Ministère les soutienne davantage qu'il ne le faisait aujourd'hui. Une fois cet accord acquis, j'ai demandé à Guy Paillotin mon détachement au Ministère de l'Industrie et du Commerce Extérieur, comme Chargé de Mission Biotechnologies, auprès du Directeur des Stratégies Industrielles, Didier Lombard. Ce qu'il a accepté.

J'ai constitué un groupe d'industriels français directement concernés par l'utilisation du végétal comme matière première. Ensemble, nous avons fait un bilan des politiques publiques et analysé les potentialités économiques des biotechnologies en France. Puis nous avons bâti un argumentaire sur la nécessité pour la France de soutenir davantage les biotechnologies végétales afin de renforcer les capacités innovantes des industriels français. Argumentaire que j'ai présenté à Didier Lombard et à ses collaborateurs directs.

J'ai participé, là où ma compétence pouvait l'exiger, à certaines commissions d'attribution de crédits, et j'avoue avoir eu quelques « surprises ». Le Ministère de l'Industrie est un fief de polytechniciens. A la sortie de leur école de spécialisation, ils sont nommés directement à un poste de sous-Directeur, ils n'ont donc, dans le meilleur des cas, qu'une formation réduite aux questions biologiques. Ma première surprise a donc été de constater que ces hommes et ces femmes avaient le pouvoir de décider des orientations stratégiques dans des domaines industriels qu'ils ne connaissaient pas. Ma

deuxième surprise a été de constater le comportement des entreprises françaises qui utilisaient les pouvoirs publics pour se faire financer des projets R&D qui n'avaient rien de stratégiques.

L'impression que j'ai tirée de tous ces débats, pour intéressants qu'ils aient été, a été la confirmation que les industriels français avaient en fait peu d'ambition concrète et qu'ils étaient réticents à prendre certains risques ; ce que l'on peut comprendre, mais qui les conduisait, à quelques exceptions près, à davantage à solliciter des aides de l'Etat qu'à investir sur fonds propres. Par ailleurs, j'ai contribué activement, pour ce qui concernait spécifiquement les technologies du vivant, à la définition et à la mise en œuvre d'une étude menée par le Ministère de l'industrie sur « Les cents technologies clés pour l'industrie française à l'horizon 2000 ». Cet exercice, bien qu'un peu convenu, a néanmoins permis d'identifier, pour le court terme,

les principaux domaines technologiques en émergence. Toutefois, vingt ans après, force est de noter le « très court terme » des domaines identifiés !

Cette expérience de travail dans un Ministère a été fort intéressante, mais j'ai pu constater, à mon échelle d'observation, un certain décalage entre un discours officiel et la manière avec laquelle les grandes décisions étaient prises.

COMMENT EN ÊTES-VOUS VENU À TRAVAILLER DANS UN GRAND GROUPE INDUSTRIEL INTERNATIONAL, NESTLÉ, ET QUELLES ÉTAIENT VOS RESPONSABILITÉS ?

En même temps que je travaillais pour le Ministère, j'étais attentif à toute opportunité de poste qui pouvait se présenter. J'ai ainsi postulé, sans succès, à certains postes et j'ai refusé des propositions qui ne me convenaient pas pour différentes raisons.

Le groupe Nestlé ne m'était pas inconnu. Depuis 1989, j'étais en effet consultant chez Nestec, la Société R&D de Nestlé, dont le centre de recherche sur les plantes était à Tours. Le Directeur du centre de Tours était Vincent Pétiard, que je connaissais depuis de nombreuses années, depuis la période où il était étudiant d'Yves Demarly à Orsay. Il avait créé et dirigé le laboratoire de biologie végétale, « Francereco », au sein du groupe L'Oréal, et il avait été, avec Yves Demarly, un des initiateurs du programme français sur les semences artificielles. C'est à partir du rachat de Francero par Nestlé, en 1989, que j'ai été sollicité par Vincent Pétiard pour devenir consultant de son laboratoire qui allait devenir, dans de nouveaux locaux construits à cet effet, le Centre R&D de Nestlé pour les plantes. Vincent Pétiard était, de plus, parfaitement au courant de mon parcours personnel et professionnel.



© Inra / Collection Alain Deshayes.

Participants à un meeting de Rhône Poulenc, en avril 1992, dans le cadre du programme « BioAvenir » avec la participation de chercheurs français (notamment de l'Inra) et étrangers, des secteurs public et privé. Ce programme a été lancé en 1990, à finalité bio-industrielle et financé pour une grande part sur fonds publics, avec le concours d'une centaine d'équipes de grands organismes de la recherche publique française (CNRS, INSERM, Inra, CEA, institut Pasteur).

Au cinquième rang, au centre, Alain Deshayes et à sa gauche Michel Lebrun (qui sera chef du département de Biologie végétale de l'Inra au milieu des années 2000) ; au bout du rang, Georges Freyssinet, conseiller scientifique pour les sciences de la vie chez Rhône-Poulenc. Au premier rang, au centre : Michel Aigle (avec la barbe), professeur à l'université de Bordeaux-Talence. Au troisième rang à droite, Michel Renard. Au quatrième rang, à gauche, Georges Pelletier.



© Inra / Collection Alain Deshayes.

Mai 1993, en mission en Indonésie pour l'IPARD (Indonesian Planters Association for Research and Development) en tant que Team Leader, pour une expertise des programmes en biotechnologie végétale. Ici à Sumatra, un village Batak sur une île du Lake Toba. A gauche, les collègues australien et états-unien.

Aussi, quand Nestlé, en 1994, m'a fait une proposition de recrutement, j'ai peu hésité avant d'accepter. Et l'accord s'est fait à Vevey, au siège Suisse de Nestlé, sur le bord du Lac Léman, où j'ai rencontré le responsable de la R&D. Cependant, le contrat d'embauche m'a été proposé par Nestlé-France, ce qui signifiait que j'étais sur un statut de droit du travail français.

Le poste qui m'était proposé était celui de « Deputy Head Manager » du Centre

de Recherche Nestlé à Tours (CRN-T), lequel dépendait directement du Centre de Recherche de Lausanne en tant que « Plant Science Department ». En clair, je devais avoir la fonction de Direction de recherche avec la responsabilité de gestion des projets en coordination avec, potentiellement, toutes les autres structures du groupe Nestlé, et, éventuellement, avec des partenaires externes. Mais je devais aussi répondre aux questions et aux sollicitations de responsables de « marchés » (c'est à dire, les pays, les usines et les filières par produits) sur des problèmes spécifiques relevant de nos compétences.

Nous avions des projets concernant de nombreuses espèces végétales, dont des espèces tropicales comme le caféier et le cacaoyer qui impliquaient que nous ayons des terrains d'expérimentations en Amérique du Sud (Equateur), en Afrique (Côte d'Ivoire) et en Asie, principalement, (Malaisie, Thaïlande, Indonésie, Philippines, Chine). Ainsi, je pouvais passer deux ou trois mois par an à voyager, pour assurer un suivi de nos essais, qui étaient conduits, soit directement par nos agronomes, dans nos centres R&D, soit par des scientifiques d'instituts techniques avec qui nous avions des accords. Mais je devais également participer à des réunions en

Suisse et éventuellement répondre à des sollicitations des marchés.

Je me suis donc trouvé brutalement face à un double choc culturel. D'une part, j'étais le plus souvent perçu comme un agronome, ce qui constituait pour moi une rupture fondamentale. Certes une partie importante des activités conduites à Tours correspondaient à l'utilisation de techniques qui m'étaient familières, mais je n'avais aucune expérience agronomique, et, difficulté suprême, je ne connaissais rien de certaines espèces végétales comme le caféier ou le cacaoyer, que je savais à peine reconnaître ! D'autre part je devais traduire en programme de recherche toute question sur les caractéristiques de la matière première végétale en rapport avec un problème rencontré dans le processus industriel de fabrication d'un produit ou en rapport avec la « qualité » recherchée d'un produit. Ainsi, je devais prendre en compte des exigences industrielles, alors que jamais auparavant, je n'avais mis les pieds dans une usine de fabrication de produits agro-alimentaires. De plus, je devais avoir conscience que toute question qui m'était posée avait une dimension internationale, car les problèmes rencontrés dans un pays devaient l'être également dans un autre.



© Inra / Collection Alain Deshayes.

Nestlé : en Thaïlande, en 1996, dans une plantation de Caféiers, à gauche l'agronome du Centre R&D Nestlé de Singapour.

Face à ces défis, j'ai dû immédiatement effectuer un travail important d'acquisition de connaissances concernant non seulement l'agronomie des plantes sur lesquelles nous travaillions, mais aussi les caractéristiques de la matière première qui entrait dans la composition de nos produits. J'ai dû également acquérir une connaissance suffisante de certains procédés industriels afin d'être en mesure de mieux évaluer la relation avec la composition de la matière première brute.

Je me rendais compte tout d'un coup que les chercheurs de l'Inra n'avaient aucune conscience des réalités industrielles, qu'il s'agisse de leurs modes de fonctionnement comme de leurs besoins. J'ai vu ce qu'était la logique managériale d'un point de vue industriel. Obtenir l'accord d'une Direction pour un nouveau projet pouvait prendre du temps, il fallait vraiment développer de bons arguments pour convaincre, mais une fois que la décision était arbitrée, les moyens étaient là et en cohérence avec l'importance du projet. J'ai également appris à systématiquement rendre compte, tout au long de l'évolution d'un projet, à ma hiérarchie bien évidemment, mais également à tous ceux qui étaient impliqués ou concernés. Tout dans mon activité quotidienne correspondait à une rupture par rapport à ce que j'avais connu à l'Inra. Malgré la brutalité de certaines réalités, je trouvais cette expérience passionnante ; voir de l'intérieur ce qu'était une entreprise multinationale était, pour le militant que j'étais resté, au moins dans la tête, une expérience très enrichissante.

AVEZ-VOUS ÉTÉ IMPLIQUÉ DANS LA CONSTRUCTION DE PLANTES GÉNÉTIQUEMENT MODIFIÉES ?

Pour qu'une société agroalimentaire envisage d'incorporer, dans un de ses produits, une matière végétale génétiquement modifiée, ou un ingrédient qui en serait issu, il y a un préalable incontournable : elle doit y trouver un avantage, soit directement pour optimiser un processus de fabrication, soit pour améliorer la qualité d'un produit, laquelle devra être perçue par le consommateur.

Mais, il faut également que le produit ainsi élaboré soit accepté par les consommateurs du pays où il doit être commercialisé, ce qui peut conduire à avoir des attitudes différentes selon les pays. De ce point de vue, j'ai appris à mes dépens qu'une société telle que Nestlé ne peut pas, pour des raisons financières compréhensibles, mettre en danger l'image d'un produit, surtout lorsqu'il s'agit d'un produit phare.

Nous avons effectivement des projets de création de plantes transgéniques, en particulier chez le caféier, dans le cadre d'une coopération avec le CIRAD. Un chercheur de cet Institut était d'ailleurs détaché dans notre laboratoire pour conduire le projet. Nous avons obtenu des caféiers génétiquement modifiés qui ont été mis en culture en Guyane, après acceptation du dossier soumis à la Commission de Génie Biomoléculaire (CGB). Or, en ce printemps 1999, la contestation anti OGM avait pris de l'ampleur et avait conduit le gouvernement de Lionel Jospin à demander qu'un moratoire temporaire des cultures génétiquement modifiées soit décidé dans l'Union Européenne tant que ne seraient pas clarifiées les conditions de traçabilité, d'étiquetage et de seuil. Il n'en fallait pas plus pour que la Direction de Nestlé exige, non seulement que nous arrétions toute activité pouvant conduire à la construction de plantes génétiquement modifiées, mais encore que nous « effacions » toute référence à Nestlé dans le projet en cours avec le CIRAD. J'ai donc dû intervenir auprès de la CGB pour effacer toute mention de Nestlé dans les documents qui lui avaient été soumis pour la demande d'autorisation d'expérimentation. J'ai dû aussi faire retirer mon nom d'un article qui avait été pourtant accepté pour publication dans une revue internationale. Et bien évidemment, j'ai dû informer le CIRAD que nous nous retirions du projet et qu'en aucun cas le nom de Nestlé ne devait être mentionné. Quelque temps plus tard, l'essai de Guyane a été entièrement détruit dans des conditions assez mystérieuses et aucune revendication de destruction n'a été formulée.

Cet exemple est pour moi emblématique de ce que peut être le comportement d'une entreprise lorsqu'un de ses



© Inra / Collection Alain Deshayes.

Nestlé : au Vietnam, avec le directeur du Coffee Research Institute, de Buon Ma Tok, devant un buste d'Ho Chi Min, après un séminaire sur les biotechnologies appliquées au caféier. Avril 1996.

produits phare – en l'occurrence il s'agissait du Nescafé – pouvait devenir la cible d'une controverse sociétale. J'avais accepté d'entrer chez Nestlé, je devais en assumer toutes les implications. D'ailleurs, j'avais moi-même démissionné d'un certain nombre d'engagements avant d'arriver à Tours. Mon épouse n'a jamais compris pourquoi j'étais entré chez Nestlé, mais un de mes codes de vie est de savoir gérer mes contradictions. Je me suis toujours senti libre à partir du moment où la situation était claire avec celui qui m'employait, que ce soit l'Inra ou chez Nestlé. Et, d'une certaine façon j'avais déjà vécu une telle situation à l'Inra lorsque Guy Paillotin avait décidé que l'Inra ne devait plus être impliqué directement dans les controverses relatives aux OGM. D'ailleurs, il avait eu une attitude similaire à celle de la Direction de Nestlé en arrêtant, avec la même brutalité des projets de recherche internes à l'Inra et en mettant un terme à des accords passés avec des entreprises impliquant la mise sur le marché de variétés génétiquement modifiées, mais c'était après mon départ de l'Inra et je n'étais en rien concerné.

AVEZ-VOUS, À UN MOMENT QUELCONQUE ENVISAGÉ DE RÉINTÉGRER L'INRA ?

Non, je ne l'ai jamais envisagé. C'est donc logiquement et sans état d'âme,

En 1999, avec le personnel du centre de recherche de Nestlé de Tours, à l'occasion d'une visite du Directeur Général de la Recherche & Développement du groupe et de la directrice du Centre de Recherche Nestlé de Lausanne (Suisse).



qu'en 2000, après six ans de mise en disponibilité, j'ai dû démissionner de l'Inra, et par conséquent, aussi, de la fonction publique.

De ces années passées, chez Nestlé, première société agroalimentaire mondiale, je tire plusieurs enseignements qui expliquent ce choix. Malgré la plus grande complexité des situations, j'ai pu prendre une place reconnue au sein d'un système international R&D et développer des activités qui m'ont passionné, et cela sans avoir été critiqué. J'ai pris conscience du décalage qu'il y a entre une perception de l'entreprise « de l'extérieur » et celle que j'avais vécue « de l'intérieur », qui est irremplaçable.

J'ai appris de l'intérieur ce qu'est une multinationale et cela a été une expérience très enrichissante, mais ce passage du public au privé a très souvent été critiqué, tant par mes camarades militants que par mes anciens collègues de l'Inra. Je dois reconnaître que cette trajectoire m'a parfois mis dans des situations assez paradoxales. Alors qu'avant que je quitte l'Inra il n'était pas rare que, dans le cours d'une conversation, certains me disent « ok, mais tu

ne sais pas ce qu'est une entreprise ! ». Inversement, après avoir quitté Nestlé, lorsqu'il m'arrivait de faire part de mon expérience pour rectifier une remarque qui me paraissait erronée sur le management en entreprise, il m'a parfois été opposé comme argument « ok, mais tu n'étais sans doute pas dans le bon privé ! »

Ces remarques pourraient constituer deux motifs de réflexion pour la recherche publique en France. Le fait que les chercheurs du public n'ont qu'une vision déformée, voire tronquée, des formes de management et des besoins réels des entreprises, a une explication simple : on ne leur dit pas, pour des raisons d'appartenance et de confidentialité, la réalité de l'entreprise. J'ai toutefois constaté qu'il y a des pays où l'information délivrée à des chercheurs du public peut être plus importante (ex : Etats-Unis) que dans d'autres (ex : France).

Le deuxième motif de réflexion réside dans ce qui m'apparaît une contradiction entre le fait d'affirmer l'importance de l'industrie pour le développement du pays et, dans le même temps, de considérer comme

honteux/inacceptable d'avoir des relations de travail avec le privé. Les Assises pour la recherche lancées par Chevènement en 1981, avaient rendu possibles, voire souhaitables les relations avec les industriels, et dans tous les Instituts des « Directions des Relations Industrielles » ont été créées. Cela avait libéré certaines réticences dans l'établissement de contrats public/privé, mais cela avait aussi « dépenalisé » l'idée de créer une entreprise à partir des résultats obtenus dans le laboratoire. Mais il semble que depuis cette période les comportements n'ont pas fondamentalement évolué.

J'ajouterais un autre motif de réflexion, plus personnel celui-là, celui de l'accroissement de la mondialisation au cours des années 1990 qui, vu d'une entreprise comme Nestlé, apparaissent comme une période charnière, entre une vision essentiellement industrielle et une vision où la financiarisation tendait à dominer les choix stratégiques. Je donnerai un exemple concret du constat de cette évolution. En 1995, j'ai été incité, en tant que cadre d'un certain niveau de responsabilité, à faire un stage de « connaissance et sensibilisation »

concernant le groupe Nestlé (certains disaient qu'il s'agissait d'un stage pour « apprendre à penser Nestlé »). L'objectif était de passer du stade « Nestlé pense que... » au stade « Nous pensons que... » en fin de stage ! Quoi qu'il en soit, l'intérêt de ce stage était que tous les responsables du groupe, des Directeurs Généraux aux responsables de « produits », responsables de « marchés », responsables du « marketing » et responsables de la « R&D », venaient nous présenter les différentes facettes de la société, tant d'un point de vue historique que stratégique. Ainsi le numéro Un de Nestlé est venu nous expliquer pendant une heure ce que devaient être les ambitions du groupe pour les années à venir, et ses objectifs pour le développement de Nestlé relevaient essentiellement d'une approche industrielle. Je lui avais donc fait part de mon étonnement, que lorsque je regardais l'évolution du monde je constatais que les aspects financiers tendaient à dominer les choix des entreprises. Et je lui demandais s'il pensait que Nestlé pourrait continuer à afficher ainsi une stratégie strictement industrielle. Il m'a répondu, en martelant la table de sa main, qu'il voulait conserver le droit de perdre de l'argent en Chine, parce qu'il pensait que les principales extensions de marchés pour Nestlé se trouvaient dans cette région du monde. Dont acte ! Mais quelques jours plus après, celui dont tout le monde savait qu'il allait devenir le numéro 1 quelques mois plus tard, nous a tenu un discours tout à fait différent. Pour lui la priorité était d'augmenter la marge de net du groupe et, à l'image de L'Oréal dont Nestlé était actionnaire à plus de 30 %, d'assurer un bénéfice net à deux chiffres, alors qu'il n'était à cette époque que de 3 à 4 % !

Face à une telle évolution, qui ne s'est pas démentie depuis, on ne peut que s'interroger sur les conséquences pour l'agriculture, mais aussi pour les orientations de recherche. Comment, en effet, concilier, dans ces deux domaines, les orientations du libéralisme et les questions sur l'évolution nécessaire des modes de production pour satisfaire aux exigences sociales, économiques, démographiques et écologiques ? Il me semble que les défis du XXI^e siècle sont

dans les réponses qui seront données à ces questions, et c'est pourquoi, pour revenir à votre question, j'assume totalement mon choix d'avoir travaillé chez Nestlé.

APRÈS NESTLÉ ET VOTRE DÉPART À LA RETRAITE VOUS RESTEZ TOUJOURS TRÈS ACTIF EN LIEN AVEC LA RECHERCHE BIOTECHNOLOGIQUE ?

En raison de désaccords concernant les orientations de travail du Centre de Tours, j'ai quitté Nestlé début 2002, c'est-à-dire avant l'échéance normale pour bénéficier de mon droit à une retraite entière (cependant, j'ai pu bénéficier d'une indemnité de départ en conséquence). Mais je quittais Nestlé avec le sentiment d'avoir vécu une expérience fantastique. Toutefois, à l'occasion d'un pot de départ que j'avais organisé au centre de Recherche de Lausanne, j'ai répondu à un collègue suisse qui me demandait ce que j'éprouvais après ce temps passé chez Nestlé, que j'avais l'impression de retrouver ma liberté. À titre d'exemple, et pour illustrer concrètement mon propos, je lui rapportais une petite histoire qui m'était arrivée. Lors d'une réunion, j'exprimais mon désaccord avec un Directeur Général sur une question stratégique pour la R&D, celui-ci m'avait



© Imra / Collection Alain Deshayes.

cordialement, mais fermement, répondu : « Monsieur Deshayes, Nestlé n'est pas une démocratie et ici c'est moi qui décide ». Ce que je lui accordais bien sûr, sans discuter !

Avec la retraite, la question qui se posait alors à moi, était concrètement de définir comment j'allais utiliser cette liberté retrouvée. En fait, cela ne m'a posé aucun problème et j'ai rapidement trouvé les associations dans lesquelles j'allais dorénavant m'investir. J'avais un souci particulier, qui était de garder des liens avec le monde scientifique et les biotechnologies végétales en particulier, même si j'avais conscience que l'éloignement des

En décembre 2000, intervention d'Alain Deshayes à « International Scientific Symposium on Coffee », à l'occasion du Platinum Jubilee du CCRI (Central Coffee Research Institute), Bangalore (Inde).



© Imra / Collection Alain Deshayes.

En décembre 2000, remise d'un cadeau aux intervenants « International Scientific Symposium on Coffee », par le directeur du CCRI (Central Coffee Research Institute), Bangalore (Inde).



Conférence de presse d'Alain Deshayes, président de l'Association française des biotechnologies végétales (AFBV), à l'occasion du 7^e Colloque de l'association « Les biotechnologies répondent-elles aux attentes des filières agricoles et agroalimentaires ? »

laboratoires et des centres de décisions, allait me déconnecter des avancées immédiates de la science. Cela m'a été possible grâce à trois instances de nature différente.

Tout d'abord, j'ai continué à participer aux activités de l'association DEBA (Débats et Echanges sur les Biotechnologies Végétales) qui avait été créée en octobre 2001 par les grandes entreprises internationales des semences. L'objectif de l'association était de mieux faire connaître les biotechnologies végétales dans un contexte où celles-ci étaient socialement mises en cause et où les destructions de plantes génétiquement modifiées, en essais expérimentaux ou en culture commerciales, étaient systématiques. Nous avons élaboré des documents d'information sur l'ensemble des technologies qui étaient couvertes par le concept de « biotechnologies végétales ». L'objectif était de mettre à disposition de tous ceux qui avaient à communiquer sur les biotechnologies, une description des technologies et des explications sur l'intérêt pour l'amélioration des plantes et l'agriculture. Ainsi en était-il de la culture *in vitro* de cellules et de tissus, du génie génétique, mais aussi des techniques de biologie moléculaires, de la sélection par marquage moléculaire et de séquençage du génome. L'association identifiait les événements où il pouvait être pertinent de faire une intervention. Un programme d'interventions dans les lycées agricole avait été élaboré. Je suis personnellement intervenu dans une dizaine d'établissements, ce qui m'a beaucoup appris sur les réactions et avis de jeunes qui se destinaient à un métier dans l'agriculture. L'expérience a été

arrêtée en 2006, parce que cela avait un coût pour les entreprises partenaires qui estimaient que le bénéfice pour les semenciers ne paraissait pas évident.

Ensuite, comme je l'ai déjà indiqué, à partir de 2002 et jusqu'en 2013, j'ai été responsable du groupe de réflexion « Sciences et technologies » au sein du Comité économique social et culturel du Parti socialiste (CESC). Cette expérience a été pour moi l'occasion d'approfondir ma réflexion sur le positionnement des sciences et des technologies dans la société, mais aussi sur les conditions de l'élaboration et de mise en œuvre des politiques qui doivent en assurer leur développement (processus de décision, évaluation, expertise...). Une dizaine de personnalités, pas nécessairement membres du Parti socialiste, constituaient ce groupe, et toutes n'étaient pas scientifiques mais avaient des expériences dans des domaines variés. Par contre, nous avions tous le même intérêt marqué pour les questions du développement et de l'amélioration des conditions d'existence, ainsi qu'un sens prononcé de la responsabilité des décideurs politiques. Nous avons organisé des séminaires sur des thématiques variées et fait plusieurs publications, dont la dernière, en 2013, avait pour titre « Nouvelles technologies : clé de notre avenir ou cause de notre perte ? ». Ce titre caractérisait bien nos interrogations sur les conséquences de la mise en cause, de plus en plus marquée, de l'automatisme des aspects bénéfiques des développements technologiques pour l'amélioration des conditions de vie de l'Homme. Au cours de ces années passées au CESC, la richesse de nos débats, dans une ambiance conviviale, avec des personnalités de grande valeur, m'ont permis de mieux structurer ma réflexion et de consolider mes convictions quant à la responsabilité des scientifiques et des ingénieurs dans les évolutions économiques et sociales de la société. Toutefois, au regard de l'absence totale de résonance de nos activités et réflexions au sein du parti, nous avons nous-mêmes mis fin, à contre cœur, à l'activité de notre groupe.

Enfin, refusant de se résigner face aux évolutions sociétales contre les biotechnologies végétales, et principalement

contre les organismes génétiquement modifiés, un certain nombre de scientifiques et ingénieurs, du secteur public comme du secteur privé, qui avait été impliqués, d'une manière ou d'une autre, dans le développement des biotechnologies à partir des années 1980 ont décidé de créer l'Association Française pour les Biotechnologies Végétales (AFBV). J'en ai été membre fondateur, en 2009, membre de son Conseil d'Administration depuis, et même président de 2016 à 2019. Les objectifs de cette association sont de porter une parole scientifique concernant les biotechnologies, d'en expliquer l'importance pour le pays et pour l'agriculture aux responsables politiques et, d'une manière générale, de défendre la démarche scientifique dans le débat public, partout où cela nous semble possible. Nous pouvons aujourd'hui avoir la satisfaction de constater que l'AFBV est parvenue à être la référence d'une expression scientifique sur les biotechnologies, tant auprès des responsables politiques que des médias.

Mais la question fondamentale que nous nous posons encore est de savoir comment rendre confiance à une opinion qui, globalement, exprime son opposition à cet ensemble de technologies de modifications du génome. Les citoyens ne sont pas physiciens, biologistes moléculaires ou nutritionnistes, ils doivent donc avoir confiance dans la validité des décisions prises par les responsables politiques. Or ces derniers, bien qu'ils soient eux-mêmes très rarement des scientifiques, ont tendance à vouloir « dire la science » afin de ne pas froisser des électeurs potentiels. Face à tous ces défis, je regrette que les actions de l'AFBV soient davantage motivées, *de facto*, par une logique de lobbying en résonance avec les thèses des industries semencières que par la défense de la démarche scientifique dans l'opinion, particulièrement auprès des jeunes.

Certes, nous sommes conscients que les biotechnologies ne constituent en aucune manière « la » solution à tous les problèmes de l'agriculture et de l'alimentation, mais elles sont des outils qu'il serait absurde de vouloir rejeter *a priori*, surtout pour des raisons

essentiellement idéologiques. Or aujourd'hui, nous sommes inquiets, car l'Europe, et peut-être plus particulièrement la France, semble se tenir à l'écart de ce mouvement que l'on constate dans de nombreux pays. Ainsi, la culture de variétés génétiquement modifiées qui a débuté en 1996, avec 1,7 million d'hectares dans le monde, principalement aux États-Unis, concerne aujourd'hui, plus de 185 millions d'hectares, près de 30 pays et implique plus de 18 millions d'agriculteurs. En vingt ans, les surfaces cultivées ont donc été multipliées par 100 ! Et les surfaces cultivées dans les pays en développement ont maintenant dépassé celles des pays de l'OCDE ! On peut aussi mentionner que l'objectif du plan chinois de développement des biotechnologies pour les vingt ans à venir est de passer de 200 000 personnes à 500 000, et avec l'ambition affichée de disposer des meilleurs laboratoires au monde. Dans les domaines des nouvelles technologies de modification du génome (les NBT : *New Breeding Technologies*), la recherche chinoise est parfaitement dans la trajectoire fixée par le gouvernement, avec des publications dont le nombre évolue de manière exponentielle, alors qu'il est faible et constant dans notre pays.

Dans l'Union Européenne, si la culture et la consommation de variétés végétales génétiquement modifiées ne sont formellement pas interdites, elles sont quasiment absentes du paysage agricole et des marchés de fruits et légumes. Mais à nouveau, l'Europe se distingue par la très grande difficulté qu'il y a à pouvoir utiliser les NBT. En effet, s'il est possible au laboratoire d'utiliser ces technologies, qui permettent d'effectuer des modifications rapides et précises sans insertion d'ADN exogène, les plantes obtenues sont soumises aux mêmes réglementations que les plantes obtenues par génie génétique. Par contre, l'utilisation de ces technologies pour la création variétale est déjà largement facilitée par des réglementations adaptées dans de nombreux pays, lesquels risquent de générer des distorsions de concurrence parce que les semenciers européens n'auront pas les mêmes capacités de créer des variétés répondant aux demandes et aux

exigences de la période. Or, nous estimons que l'emploi de ces technologies sera indispensable pour répondre à l'exigence, justifiée, de réduction des pesticides, imposée par nos propres législations. Ces technologies seront aussi indispensables pour contribuer à répondre aux exigences imposées par les changements climatiques, comme, par exemple, la création de plantes résistantes à de nouveaux pathogènes ou prédateurs.

Nous avons donc conscience de la difficulté d'atteindre l'objectif que nous nous sommes fixés à l'AFBV. Et nous sommes aussi inquiets de constater que l'Inra n'est plus aujourd'hui dans une situation proactive à l'égard des biotechnologies. L'Institut a tendance, malgré des signaux contraires faibles, à s'aligner sur les tendances idéologiques majoritaires qui traversent notre société. Pourtant, nous considérons que l'agroécologie, qui à juste titre est mise en avant aujourd'hui, ne pourra trouver sa pleine justification qu'avec une utilisation appropriée des outils de la biologie moderne. Nous sommes inquiets de certains discours que l'on peut entendre à l'Inra concernant la prééminence d'une agriculture

biologique de proximité, où il n'y aurait plus besoin de la technologie.

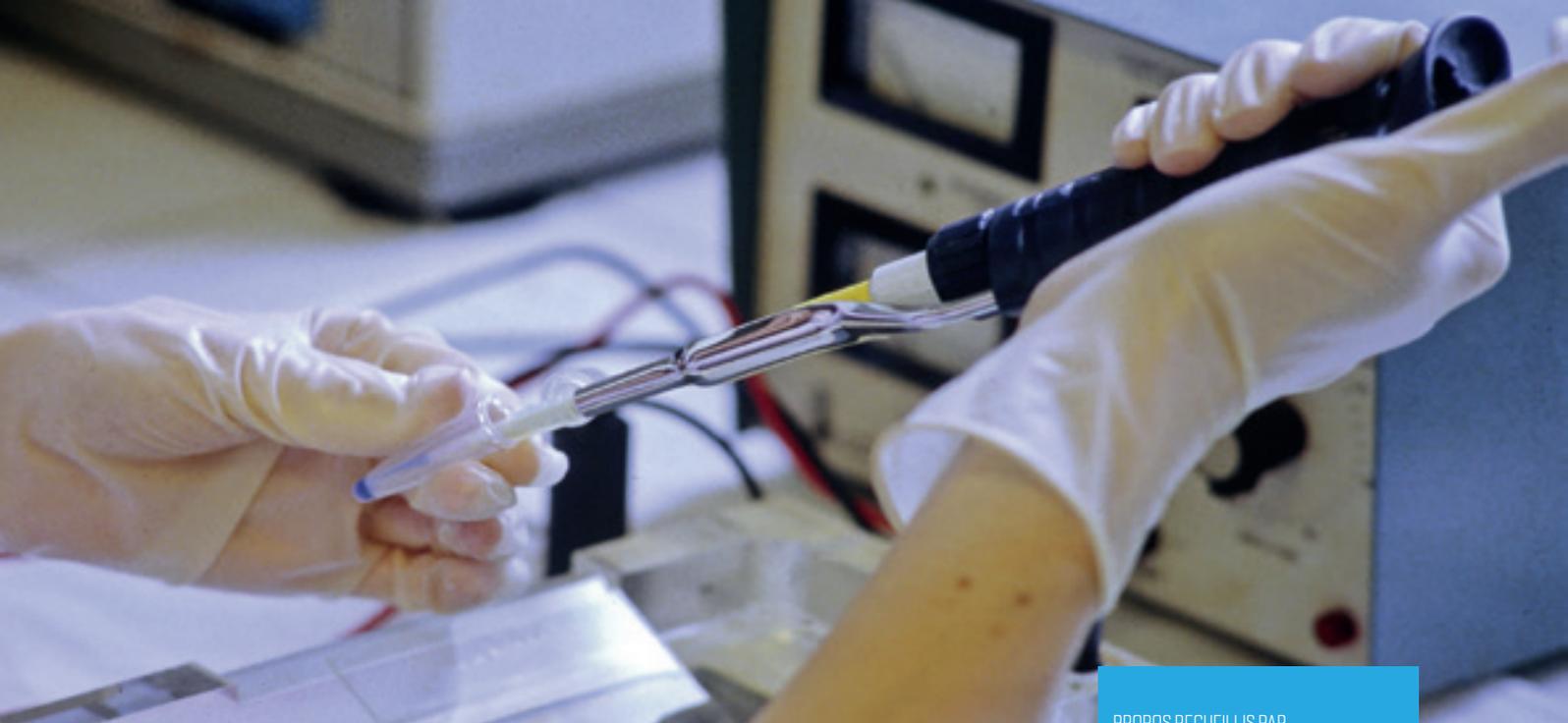
Cette tendance, si elle devait perdurer, comporterait deux risques majeurs. Le premier serait que les meilleurs scientifiques ne choisissent plus l'Inra comme aire de recherche, ce qui réduirait à néant les efforts entrepris dans les années 1970-1980 pour faire de l'Institut un organisme de recherche scientifiquement reconnu. Le deuxième risque serait, qu'au nom du refus de certaines technologies et d'une certaine vision de la société, notre agriculture évolue vers une agriculture repliée sur elle-même, alors que le reste du monde serait ouvert. Vous voyez, il reste du travail !

AVEZ-VOUS REPENSÉ AU MÉTIER DE MARIN QUE VOUS N'AVEZ PU EXERCER ?

À défaut de n'avoir pu connaître la vie « aventureuse » d'un marin, j'ai connu l'aventure au travers de la biologie et je n'en éprouve aucun regret. Cela d'autant moins que j'ai beaucoup parcouru le monde et que, par ailleurs, j'ai découvert l'alpinisme qui m'a procuré de grandes satisfactions.



Alain Deshayes, fêru d'alpinisme, en juillet 1993 sur les arêtes de Rochefort, au pied de la Dent du Géant. Au fond à Gauche : l'Aiguille Noire de Peuterey, puis à sa droite, les Demoiselles Anglaises et l'arête qui monte au Mont Blanc de Courmayeur.



Dépôt pour électrophorèse. © Inra.

PROPOS RECUEILLIS PAR
PASCALE MOLLIER
& CHRISTIAN GALANT
OCTOBRE 2017

GEORGES PELLETIER

DIRECTEUR DE RECHERCHE DE CLASSE EXCEPTIONNELLE, INSTITUT JEAN-PIERRE BOURGIN, INRA VERSAILLES.
RETRAITÉ DEPUIS 2008, CHARGÉ DE MISSION.

98

Lorsque l'Inra a créé en 2006, les « Lauriers d'excellence de la recherche agronomique », Georges Pelletier en a été le premier lauréat chercheur. L'élucidation des déterminants de la stérilité mâle cytoplasmique est un de ses résultats majeurs. « Ce travail sur le colza s'est échelonné sur plus de quinze ans, dans les années 1980 et 1990, semé d'embûches techniques. Mais quand on compare les idées de départ et celles que nous avons aujourd'hui, on a le sentiment d'une réelle progression dans la compréhension », résume ce chercheur qui a participé à un mouvement scientifique qui, avec les biotechnologies, a bouleversé la sélection des plantes.

DANS QUEL CONTEXTE FAMILIAL AVEZ-VOUS FAIT VOS ÉTUDES ET AVEZ-VOUS POSTULÉ POUR UNE CARRIÈRE D'AGRONOME À L'INRA ?

Je suis né le 7 mai 1943 dans une petite propriété des Landes (plus précisément de Chalosse) où mes parents s'étaient réfugiés pendant la guerre. J'y ai vécu jusqu'à l'âge de quatre ans et j'y ai résidé ensuite les trois mois d'été jusqu'à neuf ans. En effet, en 1947 mes parents sont retournés en région parisienne et se sont fixés à Longpont-sur-Orge, à 25 km de Paris, alors village rural d'un

millier d'habitants qui faisait partie de la couronne maraîchère de la capitale.

Avant l'exode de 1940, mes parents habitaient à Garches et avaient déjà deux enfants, mon frère et ma sœur. Ma mère était infirmière à l'hôpital, mon père était représentant de fabriques (françaises et de quelques autres pays européens), pour l'exportation de produits de toutes sortes (de la machine à coudre à de l'habillement ou aux articles de bazar) vers les pays de l'Afrique Occidentale Française.

DURANT L'EXODE, VOS PARENTS ONT-ILS PU ÊTRE HÉBERGÉS DANS LA FAMILLE ?

A ce moment-là, ils ont quitté leur travail et ont rejoint la région bordelaise où effectivement se trouvait de la famille. Puis très vite, dans le contexte de complète désorganisation des services, on leur a confié la direction d'un sanatorium sur le bassin d'Arcachon, pendant une année. Ensuite, ils se sont réfugiés dans un village à dix kilomètres au sud-est de Dax. Ce village était encore très isolé, avec une population paysanne assez modeste, parfois très pauvre.



Portrait, 2006.

© Inra/Christophe Maitre.

Ecole communale de Lonpont sur Orge, année 1953-1954. Georges Pelletier (au troisième rang, avec des lunettes) dans une classe mélangée du CE2 au certificat d'étude.



© Inra / Collection Georges Pelletier.

Ils ont loué une maison qui possédait un grand jardin, et quelques bâtiments qui leur offraient la possibilité d'élever des lapins, des poules, des oies et même un cochon pour leur compte personnel; ce qui leur a permis de survivre avec l'aide de la voisine qui, veuve, menait sa ferme (polyculture élevage traditionnel de la région) avec un ouvrier agricole et son fils alors adolescent. Enfants, nous considérons que ces voisins faisaient partie de la famille !

Je garde quelques souvenirs ponctuels et précis. J'ai jamais participé aux travaux des champs : mener les vaches qui tiraient le « brès », charrette typique de la Gascogne, ou « faire le bec », c'est à dire récolter au couteau les tiges de maïs au-dessus de l'épi, qu'une machine hachait pour la ration du bétail le soir.

CES ACTIVITÉS ONT-ELLES SUSCITÉ CHEZ VOUS UNE OBSERVATION PARTICULIÈRE DE LA NATURE ?

Oui, si l'on peut dire, dans la mesure où ce qu'on qualifie de nature était tout simplement le cadre de mon existence : une enfance et une adolescence hors des villes.

QUEL A ÉTÉ VOTRE CURSUS SCOLAIRE ? AVIEZ-VOUS EU UN MODÈLE DANS LA FAMILLE ?

En région parisienne, je suis allé à l'école primaire du village, puis j'ai passé le concours d'entrée en 6^e pour rejoindre le cours complémentaire de Sainte-Geneviève-des-Bois qui menait jusqu'au brevet. Arrivé au brevet, la question se posait de comment poursuivre des études après un cours complémentaire

où une seule langue était enseignée. J'ai donc intégré (comme mon frère qui m'avait précédé de quatre ans) une seconde technique (ateliers métaux, technologie, dessin industriel...), avec cours supplémentaires de rattrapage, le samedi, à l'Ecole Saint-Charles à Athis-Mons. Ceci permettait de terminer le secondaire en Mathématiques élémentaires, un Bac moins difficile car, à l'époque, le taux de réussite en seconde partie technique était de l'ordre de 15 à 20 %. Cette école privée, avait un bon niveau, certains professeurs enseignaient aussi à l'université, et elle était la seule à offrir ce cursus dans la région. Après la terminale les professeurs m'ont recommandé pour être admis au lycée Saint-Louis à Paris en préparation à l'Agro. J'avais envisagé ce que j'allais faire. Avec mon goût pour la ruralité, je me voyais ingénieur du génie rural, pour construire des routes, des ponts et des barrages !

Mon frère avait intégré une école d'ingénieurs des travaux publics, ce n'était pas tout à fait pareil. Un de nos cousins avait bien réussi aux Arts et métiers, mais il était plus âgé que nous. Et notre père nous encourageait : « si vous poursuivez vos études, c'est pour être ingénieur ». Nos parents ont tout fait pour nous permettre d'aller le plus loin possible.

Y AVAIT-IL UN REGRET CHEZ VOS PARENTS DE NE PAS AVOIR PU FAIRE D'ÉTUDES PLUS LONGUES ?

Oui sans doute, car leurs contextes familiaux avaient été compliqués par la guerre de 1914 – 1918 et ses suites. Mon grand-père maternel, grand invalide de guerre, eut des difficultés à poursuivre son métier d'horloger et à subvenir aux besoins de sa famille. Ma mère a pu bénéficier de l'Ecole de la Légion d'Honneur et obtenir le brevet supérieur, qui dans les années 1930, était l'équivalent du bac, avant de faire des études d'infirmière. Mon père, après le certificat d'études obtenu très brillamment, acheva ses études par un brevet de comptabilité; mon grand-père paternel, qui était boucher, n'envisageait pas qu'il aille plus loin. Des difficultés relationnelles poussèrent mon père à partir seul travailler au Sénégal à l'âge de seize ans en faisant croire à ses employeurs qu'il en avait trois de plus...



© Inra / Collection Georges Pelletier.

Georges Pelletier (au dernier rang à droite, avec des lunettes) au Lycée Saint-Louis à Paris en classe préparatoire. Plusieurs élèves deviendront chercheurs : au 1^{er} rang sur la gauche Yvette Dattée; au 2^{ème} rang Michel Candau (2^{ème} à droite), Jean-Claude Duplessis (3^{ème} à droite), François Rougeon (6^{ème} à droite), Jean-Marie Blanc (dernier à droite).

VOUS AVEZ PASSÉ TROIS ANNÉES À L'AGRO À PARIS. CERTAINS PROFESSEURS VOUS ONT-ILS MARQUÉ ? AVEZ-VOUS EU DES MODÈLES ?

Je suis rentré à l'Agro en 1964. Je ne m'y suis pas très bien senti : il y avait beaucoup de matières différentes, de l'ordre de la quarantaine, dont certaines étaient enseignées en quelques heures de cours, avant un examen. Cette organisation indigeste n'est plus d'actualité. Il y avait un grand nombre de professeurs puisqu'il y avait un grand nombre de matières : les mathématiques et la génétique m'ont beaucoup intéressé. Les mathématiques étaient enseignées par Guy Lefort (père de Marianne Lefort qui dirige le Département de Génétique et Amélioration des Plantes de l'Inra au début des années 2000). Aidé par de jeunes assistants, Georges Valdeyron (est décédé il y a quatre ans) était le professeur de génétique. Leurs enseignements éveillaient la réflexion. En génétique en particulier, nous étions confrontés aux derniers concepts de la discipline sous forme d'exercices pratiques et théoriques. En revanche, l'enseignement de chimie biologique consistait dans des photocopies entières de formules chimiques à apprendre par cœur, ce qui ne convenait guère à ma faible mémoire.

En troisième année, j'ai fait une spécialisation interne à l'Agro, un perfectionnement en maths, avec G. Lefort et ses assistantes, et deux certificats à l'université d'Orsay : le certificat de génétique et le certificat de biochimie (avec les débuts de la biologie moléculaire). L'année scolaire 1966-1967 s'est terminée par un stage pratique avec G. Valdeyron, à la Station de Génétique de l'Inra de Versailles, avec comme matériel biologique *Arabidopsis thaliana* : il s'agissait de réaliser une sélection pour la précocité à partir de croisements entre lignées de diverses provenances géographiques. *Arabidopsis*, une espèce qui n'intéresse pas l'agriculture mais qui, bon modèle d'enseignement, est devenue vingt ans plus tard « Le modèle » en génomique végétale. G. Valdeyron était visionnaire. L'année s'est terminée par un « tour de France » de quelques stations de génétique végétale de l'Inra : Lusignan, Clermont, Montfavet.

EN TROISIÈME ANNÉE, VOUS AVEZ POSÉ LES PIEDS DANS LE MONDE DE LA RECHERCHE. AVEZ-VOUS CONNAISSANCE DE L'INRA DÈS LE DÉBUT DE VOTRE FORMATION ?

Pendant ma prépa, je me rappelle avoir lu dans des brochures sur l'Inra des textes de Raymond Février qui parlaient de l'Inra de l'époque, de l'amélioration des espèces animales et de zootechnie. Cela m'a fait quelque chose, mais pas encore un déclic pour m'orienter vers la recherche.

RAYMOND FÉVRIER ÉTAIT EN CHARGE DE LA PRODUCTION PORCINE DANS CES ANNÉES-LÀ. IL ÉTAIT AUSSI INSPECTEUR GÉNÉRAL. DONC C'ÉTAIT VOTRE PREMIÈRE SENSIBILISATION À L'INRA ?

Oui. Et à l'Agro, nous avons eu des conférences et des discussions avec des chercheurs de l'Inra. Je me souviens surtout d'une réunion à laquelle participait Henri Heslot, généticien de l'orge et de la levure et professeur à l'Agro et Yves Demarly, qui travaillait à Lusignan en génétique quantitative sur la luzerne. Deux visions très différentes de la génétique. D'un côté la génétique moléculaire naissante, avec l'étude des fonctions physiologiques des gènes, de l'autre une approche globale où l'on ne recherche pas les causes d'effets mesurables mais à partir desquels on cherche à tirer des lois générales, suffisantes pour une perspective opérationnelle. « Ce n'est pas en étudiant les gènes intervenant dans la formation d'une tomate qu'on comprendra comment elle se développe » répliquait Demarly à Heslot qui de son côté envisageait déjà la transposition des méthodes du modèle levure au règne végétal. Demarly m'avait convaincu. L'approche quantitative était la seule raisonnable. Cinquante ans plus tard, il faut admettre qu'au contraire c'est bien la biologie moléculaire qui explique le mieux le développement de ce fruit. Je me rappelle m'être dit : « j'ai trouvé ma voie, ce sera la génétique des plantes avec Demarly ». Ce n'est que plus tard que j'ai réalisé que cette approche quantitative n'avait été qu'un miroir aux alouettes pour le chercheur débutant que j'étais ! J'ai bénéficié d'une bourse de la DGRST (Direction Générale de la Recherche Scientifique

et Technique) pour la troisième année où l'on était en contact avec la recherche fondamentale avec des cours assurés par François Jacob, Jacques Monod... J'ai particulièrement bien réussi le certificat de génétique où j'ai été classé deuxième. Mme Madeleine Gans, professeure de génétique, m'a alors demandé si je souhaitais travailler dans son laboratoire, sur la drosophile, mais j'avais déjà pris l'engagement de rejoindre Y. Demarly et son projet de laboratoire à Versailles. En effet il projetait de créer une équipe de recherche sur les applications possibles en sélection des cultures in vitro de cellules végétales. La perspective d'une telle recherche pionnière était alors pour moi particulièrement excitante. La construction d'un nouveau bâtiment était prévue sur le Centre de Versailles, et dès 1968 je participais à la définition des installations techniques nécessaires et à l'élaboration des plans avec les services techniques du Centre.

ON EST LOIN DE VOTRE SCHÉMA D'INGÉNIEUR DU GÉNIE RURAL, AVEC LA CRÉATION DE ROUTES, DE BARRAGES...

Oui, mais à une autre échelle j'aime toujours le bricolage ! Ce que j'ai fait en recherche est aussi une autre façon de bricoler. C'est très technique, manuel.

VOUS AVEZ ÉTÉ SURSITAIRE. EN 1968 ARRIVE L'ÉCHÉANCE POUR FAIRE VOTRE SERVICE MILITAIRE.

J'ai été sursitaire et, en 1968, les examens médicaux au cours des « trois jours » ont confirmé une maladie pulmonaire chronique. Comme il était prévu que je rejoigne l'équipe de sélection du caféier de l'IRSTOM (devenu IRD en 1998) en Côte-d'Ivoire au titre de la Coopération, les autorités militaires n'ont pas voulu prendre de risques et j'ai été exempté. Plus tard ma titularisation comme fonctionnaire à l'Inra ne tiendra qu'à une intervention du pneumologue qui me suivait et qui faisait autorité à Paris. Plus tard, dans les années 1980, je suis allé deux fois en Afrique, au Sénégal et en Tunisie, pour enseigner, faire des cours de perfectionnement et des travaux pratiques dans le cadre de la FAO.

QUEL A ÉTÉ VOTRE PREMIER POSTE À L'INRA ?

Georges Valdeyron a obtenu de Gustave Drouineau, alors inspecteur général de l'Inra en charge des productions végétales, par simple décision de ce dernier et sans organisation d'un concours de recrutement, un poste d'ACS (agent contractuel scientifique). L'Inra m'a ouvert ses portes, en septembre 1967 à Versailles dans le laboratoire d'Yves Demarly. Sauf qu'en septembre 1967, il n'y avait encore aucune installation : pas de laboratoire, pas de salle de culture, pas de serre pour travailler. Anne Chertier, qui deviendra ma femme, avait quitté Lusignan avec Y. Demarly pour organiser cette installation et réaliser les premières cultures de tissus. Pour cela, elle utilisait les salles de repiquage, disponibles le samedi et le dimanche dans le laboratoire de Georges Morel, après avoir appris les rudiments techniques auprès du personnel de ce laboratoire. Pendant dix-huit mois elle a mis en place le laboratoire de culture *in vitro* d'Y. Demarly. Au terme du contrat DGRST dont elle bénéficiait, elle a dû trouver un poste ailleurs. Georges Morel, Jacques Tempé et Jacques Tourneur travaillaient essentiellement sur le *crown gall* (découverte des opines et hypothèse du transfert d'ADN d'*Agrobacterium tumefaciens* dans la cellule végétale) et la multiplication végétative des orchidées et d'autres espèces. Jean-Pierre Bourgin venait d'arriver dans l'équipe de G. Morel pour développer les cultures de cellules isolées, puis de protoplastes.

Comme en 1967 le laboratoire n'était pas encore utilisable, j'ai convenu avec Y. Demarly de préparer le DEA de Génétique Physiologique à l'Université d'Orsay : « je vais me perfectionner en génétique cela correspond bien à l'orientation que vous voulez donner à votre laboratoire ». J'ai passé une année à Orsay en génétique physiologique, de septembre 1967 à septembre 1968. J'ai donc été le premier scientifique recruté dans ce laboratoire. Fin 1968, nous étions trois, un jeune technicien sans expérience particulière dans le domaine ayant été également recruté.

MALGRÉ L'AMBIANCE DES ÉVÉNEMENTS DE MAI 1968, VOUS AVEZ RÉUSSI À TERMINER VOTRE DEA.

Lors des événements de Mai 1968, les cours se sont terminés à la mi-mai et j'étais à la fois dans l'ambiance étudiante et ACS Inra, donc salarié. J'ai terminé le DEA en étant classé premier. J'ai pu commencer à travailler en octobre 1968. En décembre, j'ai échoué au concours d'assistant, et j'ai poursuivi les premières expériences de culture *in vitro*. Le laboratoire comprenait une pièce principale (de 20 m²) de préparation, une petite chambre de culture éclairée pour les tubes de culture ou les boîtes de Pétri, et un cagibi réputé aseptique pour les mises en culture près d'un bec Bunsen, les hottes à flux laminaire n'existaient pas, ni les règles de sécurité d'aujourd'hui. Y. Demarly a essayé une fois de faire des repiquages : heureusement un extincteur à proximité a sauvé le laboratoire !

EN ENTRANT À L'INRA, SAVIEZ-VOUS COMMENT ÉTAIT ORGANISÉ L'INSTITUT ET À QUEL DÉPARTEMENT ÉTAIT RATTACHÉE VOTRE UNITÉ ?

Je savais que j'appartenais au centre de Versailles, à la station centrale (on ne pouvait pas parler vraiment « d'unité ») de génétique et d'amélioration des plantes, qui dépendait du département du même intitulé, et qu'il y avait aussi d'autres secteurs de recherche (animal, forestier, agronomique, économique et sociologique ...) et d'autres départements. Dès 1967, des réunions hebdomadaires scientifiques ou bibliographiques se tenaient à Jouy-en-Josas avec Y. Demarly, des chercheurs du laboratoire des protéines (comme Jacques Mossé) et de la station de Pathologie végétale de Versailles (comme Jean Dénarié), et Michel Gillois qui avait recruté six polytechniciens intéressés par la génétique animale. C'est là que j'ai rencontré Michel Caboche. Ce groupe comprenait une quinzaine de personnes, responsables et jeunes scientifiques qui assistaient à l'expansion de la biologie moléculaire depuis la découverte de la structure de l'ADN en 1953, l'expression et la régulation des gènes en 1961, l'élucidation du code génétique en 1966. Cependant c'est la biologie

cellulaire qui nous rassemblait : l'idée était de modifier des cellules en culture, de les sélectionner, et d'en régénérer des organismes entiers. Avec les plantes, cela commençait tout juste à se faire sur quelques espèces. Avec les animaux, c'est aujourd'hui seulement possible en prenant quelques détours.

DANS LE CONTEXTE INTERNATIONAL, ÉTIEZ-VOUS DES PIONNIERS DE LA BIOLOGIE CELLULAIRE ?

Par rapport au contexte international dans le domaine des végétaux et sur les questions que nous commençons à traiter, nous travaillions vraiment sur des sujets pionniers. Nous n'étions pas les premiers mais les deuxièmes. Nous suivions les percées scientifiques qui avaient été réalisées en France mais aussi au Japon et en Inde sur la culture *in vitro* d'anthères et la production de plantes haploïdes de tabac, de riz et de datura respectivement. C'était aussi les premières cultures de protoplastes réussies par Jean-Pierre Nitsch à Gif-sur-Yvette. Des équipes ayant des objectifs analogues, mais sans l'environnement amélioration des plantes, se constituaient aussi en Allemagne, en Belgique et en Angleterre. Il nous fallait étendre ces procédés de régénération et d'obtention d'haploïdes à d'autres espèces végétales, qui furent dans un premier temps la luzerne, l'asperge, le pétunia. Vis-à-vis de l'Inra et du département de Génétique et amélioration des plantes, nous étions considérés comme des farfelus, cette façon de voir l'amélioration des plantes en travaillant hors des modes de reproduction sexuée (on parlait de parasexualité) n'était pas très orthodoxe. De plus rien n'indiquait que ces méthodes seraient réellement utiles. Un scepticisme assez général conforté par un conservatisme soutenu par les réussites indéniables des méthodes conventionnelles au cours des années précédentes.

COMMENT ÉTIEZ-VOUS SITUÉS PAR RAPPORT À CEUX QUI FAISAIENT DE LA CULTURE *IN VITRO* À L'INRA, COMME À DIJON ?

À l'Inra de Dijon, l'équipe de Claude Martin poursuivait des travaux de multiplication végétative *in vitro*.

L'équipe de référence Inra sur la culture de cellules était celle de G. Morel à Versailles. Avec Dijon nous étions surtout en contact avec le laboratoire de mutagenèse de Paul Dommergues (Alain Deshayes, Hubert Dulieu, André Cornu) où l'on traitait de sujets assez éloignés de l'amélioration des plantes sur des espèces modèles, tabac et pétunia : instabilité génétique somatique, voies de biosynthèse des anthocyanes, carte génétique et recombinaison méiotique. Y. Demarly et les collègues de la station de Versailles avaient une longue histoire d'amélioration concrète de certaines espèces, céréalières, fourragères et légumières. D'ailleurs, à l'Inra, la plupart des espèces ont commencé à être améliorées à Versailles pour ensuite essaimer dans en province, les céréales à Clermont Ferrand, les potagères à Montfavet, les fourragères à Lusignan, le colza à Rennes.

S'AGISSAIT-IL DE RECHERCHER LA FONCTION DES GÈNES POUR AMÉLIORER LES PLANTES ?

On peut dire qu'à l'époque on était encore loin des gènes et de l'idée de pouvoir les cloner, les séquencer, les transférer. Tout cela était complètement du domaine du rêve. L'idée était plutôt de fournir d'autres procédés pour l'amélioration des plantes. Par exemple les cultures de cellules *in vitro* pourraient permettre d'obtenir des plantes haploïdes, c'est à dire des plantes issues d'un gamète mâle ou femelle sans fécondation. On pourrait également sélectionner à partir de cellules cultivées *in vitro* des plantes pour une caractéristique donnée. Cette sélection serait beaucoup plus facile à réaliser – sur le papier du moins – car on peut cultiver des millions d'individus dans des boîtes de Pétri, alors qu'en serre ou en champ, on ne peut en suivre que quelques milliers au maximum. On avait donc un potentiel de sélection plus important pour obtenir des mutations inaccessibles ou des structures génétiques nouvelles.

QUELLES ÉTAIENT VOS CONDITIONS DE TRAVAIL À VERSAILLES ?

Quand je suis arrivé, le chef du département de Génétique et amélioration des

plantes, Robert Mayer, qui recevait les jeunes ACS dans son bureau, m'a dit en substance : « ce n'est pas sérieux, vous n'allez quand même pas travailler avec Demarly ! Je vous propose de travailler sur la sélection du pois ». J'ai répondu : « je ne suis pas venu pour ça, je continue avec Demarly ». Et j'ai ajouté : « il faut préparer l'avenir, je crois que dans quelques années, avec le développement de la biologie les méthodes d'amélioration des plantes seront différentes ».

Nous avons eu, dès le départ des difficultés matérielles. Nous disposions du minimum pour travailler dans un espace de quelques mètres carrés, et il fallait tout faire. À l'époque, les récipients de culture étaient en verre, il fallait faire la vaisselle, et la stériliser. Il fallait fabriquer les milieux, l'eau distillée... Nous n'avions pas d'autoclave. Heureusement, le laboratoire du pois de Roger Cousin travaillait sur les conserves de petits pois et il possédait un autoclave dont nous pouvions nous servir aux heures où il n'en avait plus besoin. Non seulement nous avions des difficultés matérielles au niveau du travail de laboratoire mais aussi des difficultés pour élever des plantes. Comme aucune autre équipe ne voulait nous céder la moindre place dans les serres, nous avons récupéré une serre désaffectée. Non seulement il y avait de l'herbe partout, mais les vitres du toit par endroits étaient cassées, à tel point que mon collègue, André Bervillé, venu rejoindre l'équipe un an après moi, a reçu un jour une vitre qui s'est détachée et lui a ouvert le bras. Il a été conduit à l'hôpital de Versailles en urgence. Les deux ou trois premières années à Versailles se sont déroulées dans des conditions de travail très précaires, de sorte qu'il était essentiellement manuel.

QUELS ÉTAIENT À L'ÉPOQUE VOS CONTACTS AVEC JEAN-PIERRE BOURGIN ?

Je ne connaissais rien en culture *in vitro*, je n'avais rien appris à ce sujet au cours de mes études. C'est ma future femme qui m'a appris un peu. Pour ce qui était du sujet que Demarly m'avait confié, produire des haploïdes de luzerne, je suis allé discuter avec Jean-Pierre

Bourgin, le premier en France à avoir obtenu des plantes haploïdes de tabac, au cours de sa troisième année d'Agro, au CNRS à Gif-sur-Yvette chez Jean-Paul Nitsch. Il avait obtenu ces haploïdes en mettant en culture des anthères en cours de développement. Il m'a dit comment il s'y prenait, quels facteurs lui paraissaient importants, comme le stade de développement des microspores, mais il ne savait pas pourquoi cela marchait. J'ai fait six mois d'essais sur la luzerne, et aussi sur le trèfle, sans rien obtenir. D'ailleurs, en 2017, on n'a toujours rien obtenu avec la luzerne par ce type de méthode ! Manifestement, cela ne marche pas avec cette plante.

EST-CE PARCE QUE C'EST UNE LÉGUMINEUSE ?

On ne sait pas pourquoi cela fonctionne avec certaines espèces et pas avec d'autres. Les légumineuses sont effectivement récalcitrantes. C'était et c'est encore de l'empirisme. Je me suis dit : on ne connaît pas assez bien le phénomène pour l'appliquer à la luzerne, essayons de comprendre ce qu'il se passe chez le tabac. Je me suis mis à travailler sur le tabac. L'idée était d'essayer d'obtenir le développement d'une microspore isolée sans avoir le concours des tissus de l'anthère. Les cultures d'anthères de tabac produisaient des embryons haploïdes mais les microspores isolées des tissus de l'anthère ne produisaient rien. J'ai travaillé sur cette question jusqu'en 1974. Entre temps, après les promesses avortées de l'Inra de construire un laboratoire à Versailles (le projet fut définitivement abandonné à la suite de la dévaluation de franc et du gel de certains crédits inscrits au budget de l'Etat pour l'exercice 1969), et après qu'Y. Demarly ait obtenu un poste à l'université d'Orsay, le choix qu'il nous posa fut le suivant : « soit vous restez à Versailles et vous vous débrouillez, soit vous venez à Orsay avec moi ». Donc, en 1972-1973, après y avoir contribué à la construction d'une serre de 1300 m², avec la promesse de disposer d'un laboratoire et de moyens de travail corrects, nous sommes allés à Orsay : moi-même, André Bervillé, Christian Raquin (assistant CNRS qui avait rejoint l'équipe sur le sujet des

haploïdes de pétunia) et Madina Ilami (depuis Mme Ferault) qui avait rejoint l'équipe en tant que technicienne.

EN 1973, VOUS ÊTES PARTI À L'UNIVERSITÉ D'ORSAY, QUEL ÉTAIT VOTRE STATUT ?

Nous gardions notre statut Inra, mais aucun crédit de recherche ne nous était alloué. Nous sommes partis pour Orsay où le comité d'accueil, constitué des assistants universitaires inscrits au Parti communiste français, a demandé la réunion d'une assemblée générale du laboratoire pour protester contre l'arrivée de personnels de l'Inra, forcément à la solde du « grand capital » et demander leur retour à Versailles ! Y. Demarly a tenu bon. En conséquence un problème récurrent d'opposition entre des équipes, et entre des chercheurs s'est cristallisé par la suite au sein de ce laboratoire. C'était une position de principe. C'est l'étiquette Inra qui posait problème. Pourtant, l'Inra était un établissement public, même avant de devenir un EPST (Etablissement public à caractère scientifique et technique) en 1984. Les chercheurs étaient fonctionnaires, contrairement au CNRS où ils étaient tous contractuels. A. Bervillé et moi-même avons résisté autant que possible, mais nous avons finalement dû partir six ou sept ans après.

COMBIEN DE TEMPS CETTE PÉRIODE À L'UNIVERSITÉ A-T-ELLE DURÉ ? ET QUELS ONT ÉTÉ VOS TRAVAUX ?

La période Orsay a duré pour ce qui me concerne de 1973 à 1981. Au cours de ces années, j'ai poursuivi mon travail sur les haploïdes, modélisé leur intégration en sélection, et passé ma thèse d'Etat sur ce sujet en 1979. Entre-temps, à partir de 1974, j'ai entrepris un autre sujet de recherche : comment aborder la question de la stérilité mâle cytoplasmique sous l'angle de la biologie cellulaire ? Les premières méthodes de fusion de protoplastes venaient d'être publiées. A. Bervillé qui travaillait sur les aspects physiologiques de ce phénomène chez le maïs avait ramené des graines de tabac d'une mission en Bulgarie : des plantes mâle-stériles issues d'un croisement interspécifique entre *N. tabacum* (originaire d'Amérique du sud) et *N. debneyi* (originaire d'Australie). L'idée fut alors de réaliser des fusions cellulaires entre mâle-stérile et mâle-fertile pour suivre dans la descendance de ces cellules et les plantes obtenues, le devenir des organites cytoplasmiques, plastes et mitochondries : ségrégation ? recombinaisons à l'instar de la levure ou de *Chlamydomonas* ? Quel est l'organite responsable de la stérilité mâle ? J'ai proposé à Geneviève Belliard (assistante à l'Université d'Orsay dans l'équipe Demarly) de se joindre à moi sur ce sujet, qui pouvait constituer

son sujet de thèse. Y. Demarly nous déconseilla d'entreprendre ce travail. Nous avons profité de la liberté qu'il nous laissait pour ne pas suivre son conseil. Ce travail a produit les résultats fondateurs des travaux ultérieurs que j'ai réalisés sur les Brassicacées : la possibilité d'échanger des génomes chloroplastiques et de recombiner des génomes mitochondriaux, et la preuve formelle de l'implication des mitochondries dans le phénomène de stérilité mâle cytoplasmique.

COMMENT AVEZ-VOUS NÉGOCIÉ VOTRE RETOUR À L'INRA VERSAILLES ?

Avant 1981, j'avais essayé, via le chef de département Max Rives, de quitter Orsay. Il m'avait laissé patienter pendant plus d'un an, car il souhaitait prendre la direction de la nouvelle unité qui allait se créer à la ferme de Moulon, regroupant Inra, Université et CNRS. Il m'avait dit : « si j'obtiens le » Moulon il faudrait que tu viennes avec moi ».

L'affaire s'est dénouée quand je suis allé voir Jean Marrou, directeur scientifique des productions végétales, avec qui j'ai discuté franchement pour rejoindre Versailles. Il m'a demandé si j'étais sûr de ne pas faire une bêtise, et à l'écoute de ma détermination il a fait en sorte que je puisse quitter Orsay pour Versailles, avec Madina Ferault. Ensuite, se posait la question de



© Inra / Collection Chupeau.

En 1986, à l'institut du tabac de Bergerac, Georges Pelletier avec à sa gauche Christian Meyer (doctorant de Pierre Rouzé sur l'étude de la nitrate réductase) et Yves Chupeau, lors de l'une des réunions sur des recherches communes.

l'installation soit en Amélioration des plantes, soit chez Jean-Pierre Bourgin dans le Laboratoire de biologie cellulaire (LBC). À l'évidence, il n'y avait rien en Amélioration des plantes pour m'accueillir : Claire Doré y avait un petit laboratoire, qu'elle occupait entièrement, sans possibilité d'expansion, et les orientations n'étaient pas tout à fait les mêmes. Je n'allais pas accepter, comme en 1967, une affectation dans un laboratoire à construire et sans moyens.

Donc j'ai opté pour le laboratoire de Jean-Pierre Bourgin. Ce laboratoire avait été dirigé par Georges Morel, jusqu'à sa mort en 1973. Yves Chupeau, avec une promotion d'écart à l'Agro, était arrivé un an après Jean-Pierre dans le laboratoire de Georges Morel. Au décès de celui-ci, les jeunes chercheurs de son labo, qui étaient débutants comme moi, se sont retrouvés sans patron. Ils ont eu des pseudos patrons puis la situation s'est décaillée avec la venue en renfort de plusieurs scientifiques de la même génération : Michel Caboche quittant l'Inra Toulouse, Pierre Rouzé quittant l'Inra Grignon, Alain Deshayes quittant l'Inra Dijon, et moi-même quittant Orsay.

J.P. Bourgin et son équipe avaient des installations correctes et des sujets de recherche qui s'intégraient dans les orientations scientifiques du département de Physiologie végétale. Pour ma part je dépendais du Département de génétique et amélioration des plantes

(comme A. Deshayes) et il a fallu que l'Inra admette cette mixité. Quand je suis arrivé dans le laboratoire de Jean-Pierre Bourgin, il n'y avait pas de place pour m'installer. Je disposais des services de la laverie, des salles de culture et des serres. Je pouvais préparer les milieux de culture dans la pièce occupée par J.P. Bourgin et Y. Chupeau. On a alors dégagé le palier du 1^{er} étage et j'ai pu y installer une hotte à flux laminaire, un microscope, un frigo, des placards pour mettre de la verrerie. Mon laboratoire était le palier du 1^{er} étage ! On attendait que les anciens, qui avaient des laboratoires au même étage, partent à la retraite, comme J. Margara, ou migrent pour Orsay comme J. Tempé, ce qui fut fait en 1983. Donc je suis resté deux ans sur le palier avec Madina Ferault. C'est là qu'on a fait les meilleures manips !

Concernant les orientations, malgré nos différences d'appartenance nous étions assez homogènes dans nos conceptions. Le Laboratoire de biologie cellulaire s'est développé grâce à plusieurs recrutements, de plus jeunes quittant d'autres unités de l'Inra et à des chercheurs étrangers venus en stage, jusqu'à devenir la grosse unité qui est à l'origine de ce qu'on appelle maintenant l'IJPB - Institut Jean-Pierre Bourgin – qui rassemble l'ensemble des laboratoires de Versailles qui travaillent sur les plantes.

COMMENT AVEZ-VOUS APPRÉCIÉ JEAN-PIERRE BOURGIN EN TANT QUE COLLÈGUE ?

J'avais côtoyé Jean-Pierre Bourgin en classe prépa au lycée Saint-Louis. Nous avons fait l'Agro ensemble, dans la même promotion. À l'Agro, on déjeunait souvent ensemble à la cantine de l'Ecole de physique et chimie, rue Vauquelin. Donc on se connaissait bien, on discutait beaucoup. C'était un copain. Cela a été relativement facile, à la fois pour avoir des contacts dans la première période où j'étais à Versailles et ensuite quand j'ai demandé à réintégrer son laboratoire. Il était alors directeur du laboratoire qui prenait de l'ampleur avec les nouveaux arrivants et de nombreux recrutements. La direction de l'Inra ne supportait pas l'idée qu'un chercheur de moins de quarante ans puisse être directeur d'un tel laboratoire et craignait des querelles entre jeunes chercheurs (« jeunes loups » !), ce qui n'a jamais été le cas. L'Inra a donc cherché à faire venir de l'étranger des scientifiques confirmés. Ainsi Dick Flavell, un des « pontes » de la biologie moléculaire végétale dans le monde, a été sollicité. Il est venu de Cambridge (Angleterre) et nous a dit de continuer comme ça, que c'était très bien, et il est reparti !

JEAN-PIERRE BOURGIN AVAIT-IL UN RÔLE D'ANIMATEUR ?

Jean-Pierre Bourgin était quelqu'un d'hyper actif. C'est probablement ce qui l'a emporté à cinquante ans. Conscientieux, il était aux petits soins pour toutes les équipes. Il vérifiait que tout allait bien, il gérait les débuts de crise d'ego. Il avait un don de manager extraordinaire. Il était taillé pour cela. Et il avait aussi le souci de s'intéresser, au-delà de la science, à des questions plus politiques, plus générales. On a retrouvé des lettres qu'il avait envoyées à Nicolas Sarkozy quand celui-ci était maire de Neuilly, et je le vois encore discuter avec François Fillon, alors ministre de l'Éducation nationale, lors de l'inauguration de l'IBP (Institut de biologie des plantes) à Orsay en 1993. Il était un peu visionnaire sur les usages de la science. Je ne pense pas qu'il ait eu beaucoup d'ambition scientifique au sens strict. L'organisation de la



Georges Pelletier entre David Tépfer (à sa droite) et Jean-Claude Pernollet, dans les années 1980, dans l'amphithéâtre du centre Inra de Versailles à l'occasion d'une journée consacrée à la présentation des travaux scientifiques des laboratoires de recherches du centre.

recherche et la gestion des collectifs l'intéressaient plus. Il était attaché à la discussion, au dialogue. Il discutait tout le temps. Il recueillait des articles, scientifiques ou non, qui pouvaient nous intéresser, et nous les apportait.

Donc je suis resté de 1981 à 1991, dix ans, dans le Laboratoire de biologie cellulaire de Versailles, sous la direction de Jean-Pierre Bourgin. C'est dans cette période que j'ai été promu directeur de recherches.

QUAND ET COMMENT ÊTES-VOUS DEVENU DIRECTEUR DE LA STATION DE GÉNÉTIQUE ET D'AMÉLIORATION DES PLANTES DE VERSAILLES ?

En 1990, c'est le directeur scientifique des productions végétales, Alain Coleno, qui m'a demandé de prendre la direction de la station de génétique et d'amélioration des plantes. Nombre de chercheurs étaient sur le départ sans successeurs et leurs programmes de recherche ne seraient pas poursuivis. Cette station était en train de s'éteindre. On m'a demandé d'en prendre la direction en essayant d'y apporter du sang nouveau, qui pouvait être la petite équipe qui m'entourait alors en Biologie cellulaire. J'ai pris mes fonctions de Directeur en 1991.

A nouveau des problèmes matériels nous ont occupés pendant près de trois ans. Le bâtiment de cette station de génétique de Versailles était dans un état de délabrement très avancé. Avec le type de travail que nécessite la biologie cellulaire, il était nécessaire de faire de gros travaux : une remise à neuf s'imposait. Une visite de la Station dans son état de délabrement par Hervé Bichat, nommé directeur général de l'Inra, fut déterminante pour obtenir l'essentiel des crédits nécessaires. Après deux ans de travaux, pendant lesquels les équipes ont été dispersées dans différents bâtiments plus ou moins inoccupés du Centre de Versailles nous avons intégré ces locaux après l'été 1993. Ce fut donc une période assez chaotique. La petite équipe que j'avais en biologie cellulaire est restée sur place et a pu continuer à travailler sérieusement. J'ai eu le soutien de Philippe Guerche, alors jeune chargé de recherche de cette équipe qui a accepté

Hervé Bichat, directeur général de l'Inra, Jean-Loup Salzmann, conseiller de Hubert Curien (Ministre de la recherche et de la technologie), Alain Coleno, directeur scientifique des productions végétales, et Franz Rappilly, président du centre Inra, en visite à Versailles à l'Inra de Versailles en novembre 1990. À l'occasion de cette visite est décidé le déblocage des crédits permettant la rénovation, en fait la reconstruction, de la Station de génétique et d'amélioration des plantes, achevée en 1993. Son état actuel en est le résultat.



© Inra / Jean Weber.

la charge de directeur adjoint et qui a pris la responsabilité des aspects techniques de l'aménagement et de l'équipement de la nouvelle Station. Les équipes de recherche ou administratives de l'ancienne Station ont fait ce qu'elles ont pu dans les locaux qui leur étaient provisoirement affectés, pas toujours bien adaptés à leurs activités. Encore une fois, il fallait se heurter à des problèmes matériels !

LES PERSONNES DONT VOUS AVIEZ ALORS LA CHARGE ONT-T-ELLES EU CETTE MOBILITÉ INTELLECTUELLE POUR S'INTÉRESSER À VOS TRAVAUX ? ÉTAIENT-ELLES PARTIES PRENANTES ?

Ceux qui étaient avec moi dans le Laboratoire de biologie cellulaire y seraient bien restés car ils n'avaient rien demandé. Mais après la reconstruction, on leur a offert ici un espace et des moyens : chacun avait son laboratoire, c'était donc un aspect très positif. Ce n'est pas parce qu'ils déménageaient de cent mètres que les choses allaient changer dans les relations intellectuelles avec les équipes de biologie cellulaire. En revanche, le personnel de la Station de génétique a vu au départ, d'un très mauvais œil cette opération, d'autant que la direction de l'Inra y voyait de son côté une opportunité pour fermer des serres dont, à ses yeux, n'avaient pas besoin les biologistes moléculaires et cellulaires et ainsi économiser des millions de francs de fluides : Maurice Derieux, chef du département de

Génétique et amélioration des plantes m'a demandé de fermer des serres.

Il y avait l'aspect intellectuel : la plupart des chercheurs de la Station ne voulaient pas « changer de métier ». Il y avait aussi un gros problème de gestion du personnel : quand je suis arrivé, il y avait en tout plus d'une centaine de personnes, dont une douzaine de scientifiques. Donc de grosses équipes techniques qui s'occupaient essentiellement d'essais en champ et de plantes en serre, et le rapport techniciens par scientifique était particulièrement élevé. Mais il fut très difficile de convaincre les personnes de terrain de travailler dans les laboratoires. Donc j'ai fait appel au volontariat. Certains avaient envie et ce sont ceux-là qui, finalement, sont restés. Peu après notre installation dans la Station de génétique rénovée, le gouvernement Balladur lançait une délocalisation de la fonction publique. L'Inra y a répondu avec le transfert du Geves (Groupe d'étude et de contrôle des variétés et des semences) qui est parti à Angers, et une partie du personnel technique de la station de génétique est partie à Rennes et à Clermont-Ferrand. Dans le même temps, nous avons accueilli plusieurs agents du Geves qui restaient en région parisienne pour des raisons personnelles, ce qui a été décisif pour assurer le programme de production de la collection de mutants d'insertion ADN-T de Versailles de 1993 à 2005 sur lequel nous reviendrons plus loin.



© Inra / Jean Weber.

DE 1991 À 1996, C'EST AUSSI LA FIN DE LA VAGUE D'INVESTISSEMENTS SUR LES BIOTECHNOLOGIES LANCÉE PAR GUY PAILLOTIN, AVEC ENTRE AUTRES JOUY 2000.

A ce sujet, comme l'expliquait Raymond Février au ministre qui ne pouvait qu'être d'accord (propos que m'avait rapporté Hubert Bannerot chercheur de l'amélioration des plantes) : « Vous comprenez, il faut quand même beaucoup plus d'argent pour un bœuf que pour un grain de blé ! » Le secteur animal a eu beaucoup de moyens et c'est le cas encore maintenant. Le secteur végétal a toujours été un peu le parent pauvre, bien que la sélection des années 1950-1960 ait fait la réputation de l'Inra et apporté de substantiels moyens financiers.

AVIEZ-VOUS CONNAISSANCE DU FONCTIONNEMENT DES SEMENCIERS, DE LEUR ATTENTE PAR RAPPORT AU PROGRÈS SCIENTIFIQUE ?

Au début, travaillant sur le tabac à Orsay, très peu : des contacts avec la SEITA ! Ensuite, nous étions en contact avec les semenciers par l'intermédiaire des scientifiques du département, comme par exemple Hubert Bannerot qui, dans le secteur des légumes avait des liens très étroits avec les professionnels qui s'occupaient d'endives, de haricots, de choux... Nous participions aux réunions annuelles de l'Association des Sélectionneurs Français. Les programmes sur le colza et le chou, à partir de 1978, nous ont mis plus directement

en contact avec les semenciers. Jacques Morice et Michel Renard qui menaient, avec de grands succès, la sélection Inra du colza entre 1965 et 2000, nous ont introduits dans les réunions de travail avec les privés, fort peu nombreux au début, qui s'intéressaient à ces espèces. Nous considérons que notre travail avait pour finalité le progrès génétique, donc via la semence, au bénéfice de l'agriculteur.

À L'INRA, DEPUIS 1982, LE SECTEUR DE LA VALORISATION S'ÉTAIT MIS EN PLACE AVEC LA DRIV (DIRECTION RÉGIONALE DE L'INNOVATION ET DE LA VALORISATION) ET AGRI-OBTENTIONS. AGRI-OBTENTIONS A INSCRIT SURTOUT DANS LE CATALOGUE DE NOMBREUSES VARIÉTÉS OBTENUES. CES ÉLÉMENTS POUVAIENT VOUS POUSSER À DÉCOUVRIR CES SECTEURS-LÀ ?

Agri-Obtentions a commencé vraiment son activité dans la période 1980-1985. On a trouvé assez curieux que ce service soit créé au moment où les chercheurs du département d'Amélioration des plantes cessaient progressivement, à partir de 1985, de produire des variétés pour se consacrer à des recherches plus fondamentales. Les obtentions fruitières, ornementales et de vigne se sont poursuivies plus longtemps. Nos contacts étroits avec les chercheurs de Rennes et les programmes de recherche public-privé auxquels nous avons participé dans les années 1980 et 1990, nous faisaient voir la réalité de la production et concrètement les bénéfices

que pouvaient en tirer les agriculteurs : les producteurs de chou-fleur se félicitent de pouvoir disposer de variétés hybrides F1 ! Nous n'étions pas non plus inféodés à l'industrie semencière.

AVIEZ-VOUS LE RÉFLEXE DE LA PROTECTION PAR UN BREVET ? ÉTAIT-CE DANS VOTRE CULTURE AU DÉPART ?

Non, pas du tout. Ce n'était pas dans la culture des chercheurs du Département de génétique et amélioration des plantes. Les collègues échangeaient ce qu'ils obtenaient avec leurs collègues étrangers. Par exemple, dans les années 1970, H. Bannerot, qui avait engagé les premières expériences de transfert du cytoplasme du radis dans le chou, avait distribué les graines obtenues à ses nombreux collègues généticiens des Brassicacées dans le monde,

Au début des années 1980, l'Inra s'est soucié de la protection intellectuelle de ses travaux. Quand nous avons obtenu les premières plantes issues des fusions de protoplastes de colza en 1982-1983, la Driv nous a invités à déposer un brevet. Le cabinet de brevet Regimbeau, avec qui nous avons été mis en contact pour ce dépôt, ne comprenait pas grand-chose à ce que nous avons obtenu. Il avait l'habitude de la chimie, et les brevets en biologie étaient tout à fait nouveaux. Je crois que nous avons été très mal conseillés pour rédiger ces premiers brevets, qui ont été déposés en Europe et qui n'ont jamais passé le cap des Etats-Unis où ils furent

finalement rejetés, après plus de dix ans d'aller et retour.

Ces premières expériences ont été poursuivies et affinées de façon à pouvoir décrire – cela a été le travail de l'équipe à partir de 1987 –, du point de vue moléculaire, la constitution des génomes des organites cytoplasmiques des plantes obtenues par ces fusions de protoplastes. Cela nous a permis de déposer un brevet en 1990 en France qui était beaucoup plus solide dans la mesure où il contenait des descriptions moléculaires précises. Il s'agit du brevet « Ogu-Inra » qui décrit la constitution moléculaire des génomes cytoplasmiques et les caractéristiques morphologiques des plantes mâle-stériles utilisables en production de semences hybrides de chou et de colza. Ce brevet a été déposé aux États-Unis en 1991, il a fallu négocier pendant sept ou huit ans, jusqu'au jour où nos concurrents de Mitsubishi ont déposé un brevet équivalent (remake de nos expériences dix ans après) et obtenu très rapidement la protection aux États-Unis. Notre brevet nous a été accordé simultanément... Il y a eu des bagarres de brevets : Syngenta qui avait racheté une firme hollandaise qui détenait un brevet sur le chou (on pouvait émettre quelques doutes sur les revendications), a attaqué le brevet Inra : Inra-Transfert a négocié une rétribution de Syngenta, ce qui a calmé le jeu.

PENSEZ-VOUS QU'À L'INRA, ON ÉTAIT PRÊT POUR FAIRE CE GENRE DE NÉGOCIATION ?

Non, pas dans les années 1980. Cela est venu plus tard avec Inra Transfert. Plusieurs sociétés au Japon, au Canada, en Angleterre, aux États-Unis, travaillaient sur le même sujet. Heureusement nous avons eu plusieurs années d'avance ce qui a été important. Si nous n'avions pas réussi, d'autres l'auraient fait et nous serions dépendants. Il y a eu un cas particulier de contrefaçon. Une collègue de l'université de Cornell m'avait demandé nos protocoles pour la culture de protoplastes et la régénération de plantes de chou. Je les lui ai transmis, ce qui lui a permis de produire des plantes qui correspondent à la description qui est dans notre brevet et

de les distribuer en particulier en Chine. L'Inra n'a pas souhaité poursuivre en contrefaçon l'université de Cornell ! Mon impression sur le monde des brevets : c'est toute une alchimie juridique pas vraiment honnête !

A PROPOS DE BREVET, LA MÉTHODE DE TRANSFORMATION D'ARABIDOPSIS DE VERSAILLES A-T-ELLE ÉTÉ BREVETÉE ?

Non, car on peut protéger un produit (il est déposé et on peut le comparer à un autre pour savoir si oui ou non il y a contrefaçon), mais il est très difficile de breveter et de protéger une technique : c'est du domaine éventuellement du savoir-faire secret.

VOUS AVEZ DÉVELOPPÉ LA COLLECTION DE TRANSFORMANTS D'ARABIDOPSIS À PARTIR DE 1992. C'EST UN DES GRANDS DÉVELOPPEMENTS DE LA STATION. COMMENT AVEZ-VOUS ÉTÉ AMENÉ À LANCER CETTE RESSOURCE GÉNÉTIQUE IMPORTANTE ?

Quand j'étais sur le palier du laboratoire de Jean-Pierre Bourgin, j'avais eu la visite du chef de département d'amélioration des plantes, Jacques Huet. Lui suggérant que je pourrais travailler sur *Arabidopsis*, car à l'époque, de nombreux mutants avaient été obtenus par irradiation, par mutagènes chimiques chez cette espèce, il avait répondu par un éclat de rire. De notre côté en revanche, nous avions toujours la même idée : « avec une espèce modèle, on va pouvoir progresser ». C'était en 1982, et *Arabidopsis* n'était pas encore considéré par la communauté scientifique végétale comme l'espèce modèle. On était très influencé par la possibilité de réaliser des cultures *in vitro*, et l'espèce modèle était le tabac, avec qui on faisait ce qu'on voulait, ou une espèce voisine, le pétunia, qui d'ailleurs, dans certaines circonstances, peut se croiser avec le tabac. L'idée du modèle *Arabidopsis* a mûri dans les années 1987-1988 au niveau mondial. Assez vite, au laboratoire de biologie cellulaire, Michel Caboche a décidé de lancer des équipes sur *Arabidopsis*, avec les premières études de génomique : cartographie génétique, banques d'ADN, banques de séquences exprimées. Il y avait une publication

bizarre d'un chercheur américain, Kenneth A. Feldmann : il prétendait qu'après avoir trempé des graines d'*Arabidopsis* dans une suspension d'agrobactéries, il obtenait des plantes transformées dans la descendance de ces graines. Pas la plante elle-même, mais la descendance de la plante. Cela sentait un peu le soufre, parce que bien avant il y avait déjà eu de prétendues transformations de graines par un chercheur belge L. Ledoux. L'idée de la transformation des plantes s'était développée dès les années 1950, et au cours des années 1960 ce chercheur avait incubé des graines d'*Arabidopsis* dans de l'ADN de bactéries pour compléter des mutants d'*Arabidopsis thaliana* incapables de synthétiser la thiamine. Toutes ses expériences, dont certaines publiées dans la revue *Nature*, qui avaient fait grand bruit à l'époque, se sont révélées complètement fausses. Donc cette histoire des graines de K. A. Feldmann était un peu bizarre. Mais en fait il avait raison, car sa méthode lui avait permis de produire une petite collection de 18000 transformants d'*Arabidopsis*, inaccessible pour nous, mais étudiée par certaines équipes dignes de confiance. Ces lignées ont intégré un fragment d'ADN d'*Agrobacterium*, appelé T-DNA, à un site donné du génome. C'est une méthode pour obtenir des mutants, car le T-DNA en s'intégrant dans la séquence d'un gène l'empêche de s'exprimer. En observant les conséquences de cette mutation sur la plante, on peut avoir une idée sur la fonction du gène. Ce qui était curieux, c'est que les plantes transformées n'étaient pas homozygotes pour le transgène. Je l'ai interprété de la façon suivante : si elles sont hétérozygotes, c'est que le moment où se produit la transformation par l'*Agrobacterium* n'est pas au niveau de la graine, car on obtiendrait un secteur muté par le T-DNA, et à partir de ce secteur muté des gamètes mâles et des gamètes femelles transformés et conduisant par autofécondation à une plante homozygote. L'hypothèse était donc que la transformation se produisait tard dans le développement de la plante, sans doute au cours de la reproduction sexuée, et non au stade graine. Avec Christine Horlow, nous avons commencé par faire des cultures

Georges Pelletier en septembre 2001, avec Nicole Bechtold, ingénieur de recherches à l'Inra, qui a développé la méthode de transformation in planta d'*Arabidopsis Thaliana* et a produit la collection de mutants d'insertion de Versailles.



© Inra / Collection Georges Pelletier.

d'inflorescences d'*Arabidopsis*. Cela fonctionne : en plaçant une inflorescence d'*Arabidopsis* dont les fleurs sont fermées dans un tube à essai avec un milieu de culture pas très compliqué (surtout du sucre), elle se développe, produit des fruits (des siliques) contenant des graines viables. L'idée fut alors de mettre les Agrobactéries dans le milieu de culture donc près de leurs cellules cibles d'après notre hypothèse. Manque de chance, les bactéries prennent le dessus, et les inflorescences se nécrosent, d'autant qu'il faut environ trois semaines pour passer de l'inflorescence au fruit mûr. D'où le retour à des plantes entières et l'idée de faire pénétrer les Agrobactéries le plus tard possible dans les tissus de la plante par infiltration sous vide : on place les plantes entières en présence d'une solution d'agrobactéries dans une cloche à vide, on fait le vide, les bactéries pénètrent entre les cellules et on peut penser qu'elles finiront par gagner les fleurs. Avec Nicole Bechtold, jeune ingénieure nouvellement arrivée dans l'équipe nous avons commencé avec des plantes, avant le stade floral, et cela a fonctionné. Nous obtenions beaucoup plus de transformants que K.A. Feldmann n'en obtenait avec ses graines. Cela confirmait le fait que, plus on le fait tard, mieux cela fonctionne.

N. Bechtold a dit : « je tente le coup : je prends des plantes adultes avec les premiers fruits, je les infiltre et je les remets en pot ». Et ses plantes ont résisté, à ma

grande surprise, à ce traitement de choc. Quelques moisissures se développent car on fait rentrer dans les tissus de la plante les Agrobactéries mais aussi du sucre et des éléments minéraux pour éviter l'éclatement des cellules sous l'effet du vide, cependant les plantes produisent des graines. C'était une grande joie : chaque plante ainsi traitée pouvait produire une centaine de transformants. On s'est dit : « c'est tellement facile d'obtenir ces transformants, nous pouvons nous lancer dans la production d'une collection que nous avons fixé à 50 000 transformants indépendants, soit en moyenne une insertion d'ADN tous les 1,5 kb, la taille moyenne d'un gène. Cela nous demandera deux ou trois ans ». Nous étions optimistes, car malgré le secours des techniciennes transfuges du Geves, cela nous a pris plus de dix ans pour produire mais aussi sélectionner les mutants. De

nombreuses équipes, françaises et étrangères ont recherché dans notre collection les mutants qui correspondaient à leur thématique de recherche. Évidemment il était très facile de reproduire notre affaire (d'ailleurs des collègues de Versailles ont pu réaliser avec nous ces expériences avant que la réglementation OGM nous l'interdise...) et de grosses équipes se sont lancées dans des collections beaucoup plus importantes en Allemagne et aux Etats-Unis. En 1997-1998, quelqu'un de plus malin s'est dit : « Cette histoire de vide pour l'infiltration n'est pas très commode : si on utilisait un mouillant ». Des mouillants sont utilisés pour faire rentrer les produits phytosanitaires dans les plantes. Or une bactérie n'est pas tellement plus grosse que les micelles colloïdes des produits de traitement qui ne sont pas hydrosolubles. C'est maintenant la méthode qui utilisée : on trempe les plantes en fleurs dans une solution qui contient du Sylwet L-77, pendant une ou deux minutes en même temps que les agrobactéries qui résistent bien au détergent. Nous avons produit 50 000 lignées transformées, et dans le monde, il y en a maintenant dix fois plus. Ce sont environ 25 000 à 30 000 gènes qui pourraient être caractérisés grâce à ces collections de transformants-mutants. Cependant il faut savoir qu'il y a beaucoup d'insertions dans des gènes qui ne donnent pas de phénotypes. On ne sait donc pas très bien à quoi ils servent. Il faudrait peut-être se mettre dans des conditions particulières pour voir quelque chose. Mais c'est sans fin...



Nicole Bechtold, en train de récolter des feuilles d'*Arabidopsis* en vue d'analyses.

© Inra / Jean Weber.

CES COLLECTIONS DE TRANSFORMANTS SONT-ELLES MAINTENUES ?

Dans les années 1990 l'efficacité de l'équipe de Nicole Bechtold et le fait que finalement nous avons pu profiter des serres ont permis la construction de cette collection. En fait, ces serres ont été réaménagées car alors est arrivée la réglementation des OGM, tout à fait inutile à mon avis et il a fallu les mettre aux normes. Ce sont des techniciens très motivés de la Station qui ont réalisés eux-mêmes ces travaux : bâtis en ciment, installation de tablaris avec circuits pour récupérer et traiter les eaux usées pour 6 serres de 200 m².

Nous avons ensuite lancé d'autres collections, par exemple les collections de ressources génétiques naturelles d'*Arabidopsis* et rassemblé plusieurs centaines de provenances géographiques dont certaines ont été récupérées au cours de missions en région méditerranéenne ou en Asie centrale. Mylène Durand Tardif et Olivier Loudet avec l'aide de Roger Voisin ont largement participé à ces développements au début des années 2000 et en ont bénéficié dans leurs recherches. Par exemple des croisements systématiques entre certaines d'entre-elles ont permis d'obtenir après plusieurs générations d'autofécondation ce qu'on appelle des « lignées recombinantes ». Cela a engendré beaucoup de

matériel végétal propice à plusieurs projets de recherche d'allèles particuliers dans cette espèce. Heureusement nous pouvons congeler les graines de ces collections, car nous n'avons pas les moyens de les renouveler. Les tests que nous avons faits montrent qu'elles restent viables : au bout de deux ou trois ans, aucune décroissance du pouvoir germinatif.

Peu à peu, les personnes qui avaient en charge ces collections sont parties à la retraite. Aujourd'hui, c'est Christine Camilleri, qui a également analysé des cas d'incompatibilités entre certains génotypes, prémices de phénomènes de spéciation, s'en occupe avec un technicien à mi-temps. On peut dire que c'est un minimum. Il n'y a plus du tout de renouvellement, juste des réponses aux demandes de graines, car ces collections sont distribuées dans le monde entier pour la recherche de gènes, et elles circulent librement entre les laboratoires et au-delà des frontières.

Il existe des secteurs où des grands coffres forts du vivant sont développés et maintenus, comme le Centre national de ressources génomiques végétales à Toulouse, pilotée par Hélène Bergès. Mais il s'agit de ressources moléculaires et non de matériel vivant comme ici.

CONCERNANT LE PROGRAMME GÉNOPLANTE, QUELS ONT ÉTÉ SES IMPACTS AU NIVEAU DE LA SOCIÉTÉ ? COMMENT A ÉVOLUÉ CETTE STRUCTURE ?

Génoplante a eu des effets relativement immédiats sur l'évolution de la recherche en biologie végétale en France, que ce soit dans le secteur public ou dans le secteur privé. Ce programme a réuni une communauté scientifique de 500 à 600 personnes et un grand nombre de laboratoires, à un moment où émergeait un certain nombre de techniques ou de concepts, dont n'aurait pas bénéficié la recherche publique s'il n'y avait pas eu cet effort. Génoplante a été construit en partie en réaction aux difficultés rencontrées à la fin des années 1990, d'acceptation de l'application des biotechnologies végétales, alors qu'elles connaissaient un développement fulgurant dans d'autres pays, surtout aux États-Unis, et aujourd'hui en Chine. Au démarrage de Génoplante, les laboratoires de l'Inra, n'avaient pratiquement aucune expertise moléculaire sur le blé par exemple. À la fin de Génoplante, et grâce à des recrutements, le laboratoire Inra de Clermont-Ferrand est devenu un des leaders de la génomique du blé dans le monde. Ce programme Génoplante, qui a consisté à faire un grand nombre de



Franck Borotra (à droite), ministre de l'Industrie, de la Poste et des Télécommunications est reçu par Guy Paillotin, Président de l'Inra, et Georges Pelletier en juin 1996 lors des portes ouvertes du Centre de Versailles, à l'occasion des 50 ans de l'Inra.

Georges Pelletier en discussion avec Yvonne Cauderon (Directrice de recherche honoraire de l'Inra) lors des portes ouvertes du Centre de Versailles pour les 50 ans de l'Inra.



© Inra / Jean Weber.

sous-projets sur cette espèce, a pu mettre sur les rails ce qui se profile actuellement sur cette espèce, via un autre programme, issu des « investissements d'avenir », qui consiste à développer la sélection génomique. On utilise la connaissance du génome et l'énorme variabilité génétique et phénotypique dont on dispose chez cette espèce, de façon à faire reposer la construction des variétés sur certains marqueurs moléculaires de leurs génomes. Les produits de cette sélection génomique, c'est encore pour demain, mais peu à peu on accumule

des données pour préparer cette évolution. Ce coup de pouce a été réel et vraiment très spectaculaire pour le blé. D'autres espèces étaient déjà plus en avance : maïs, colza. Il y a eu aussi beaucoup d'efforts sur le pois.

Le programme Génoplante s'est focalisé essentiellement au début sur les espèces de grandes cultures. Nous avons essayé avec Dominique Job (coordinateur scientifique du programme), Dominique Laborde (secrétaire générale du GIS Génoplante recherche) et Pierre Malvoisin (Directeur de la SAS Génoplante-valor), de faire entrer dans le consortium les espèces fruitières, potagères et industrielles, et y compris la vigne, avec la difficulté qu'il n'y a pas forcément la masse critique dans les laboratoires pour traiter une espèce mineure. Le bilan scientifique a été certainement très positif, et si cela n'avait pas existé, nous serions hors course sur certaines espèces.

QUELLE A ÉTÉ VOTRE IMPLICATION PERSONNELLE DANS GÉNOPLANTE ?

On m'a demandé de gérer ce consortium à partir de 2002, comme Président du Directoire opérationnel, ce que j'ai accompli jusqu'en 2011. Les derniers programmes lancés se sont achevés. Le programme Génoplante a passé le relais au programme du GIS Biotechnologies

vertes qui s'appuie sur un partenariat plus élargi du côté des entreprises que le programme Génoplante, mais plutôt réduit du côté public. Le CNRS par exemple qui était un des piliers du programme Génoplante, est absent de ce GIS.

QUI FUT À L'INITIATIVE DE GÉNOPLANTE ?

Claude Allègre, alors ministre de la Recherche, Paul Vialle Directeur général de l'Inra, Alain Godard, d'Aventis CropScience, Pierre PAGESSE représentant Biogemma. Michel Caboche et Dominique Laborde ont mis en place les premiers appels d'offres qui ont débouché sur des projets de recherche à partir de 1999. Du côté du privé, l'entreprise majeure qui a sollicité les pouvoirs publics était Rhône-Poulenc, devenue Aventis CropScience, puis absorbé par Bayer. Les Partenaires publics étaient l'Inra, le CNRS, le CEA, le CIRAD et l'IRD.

GÉNOPLANTE ÉTAIT-IL CONÇU D'EMBLÉE DANS L'OPTIQUE DU TRANSFERT, AVEC GÉNOPLANTE-VALOR ?

Oui, le montage voulait valoriser en même temps les programmes de recherche sélectionnés chaque fois que possible sous forme de brevets. Une quarantaine de brevets ont été déposés pendant cette période. Mais ce n'est peut-être pas ainsi



Georges Pelletier accueille des visiteurs lors des portes ouvertes du Centre de Versailles pour les 50 ans de l'Inra.

© Inra / Jean Weber.

qu'il fallait raisonner. On ne fabrique pas des brevets comme on fabrique des objets en série. Cela dépend trop du type de projet, de l'état de la recherche dans le monde, de la découverte ou de la non découverte, de l'invention ou de la non invention. Donc les partenaires de Génoplante ont déposé des brevets qui ont rapporté très peu en comparaison de leur coût en termes de dépôt et de maintien. Il y a eu des innovations, mais elles étaient trop en amont pour au développement immédiat sous forme de produit végétal.

Certains brevets ont rapporté un peu - ils portaient sur des méthodes, des outils d'analyse ou des outils de sélection. Par exemple, des brevets ont été déposés sur « le Tilling » - c'est-à-dire la possibilité de détecter des mutations dans des populations issues de mutagenèse ou naturelles. Ils ont rapporté un peu d'argent parce qu'on vendait en même temps sous licence un produit : l'enzyme qui permettait d'obtenir le résultat. Des licences sur des brevets de méthodologie de la sélection ont pu être négociés avec des sociétés de semences, donc en amont par rapport à un produit final qui serait une variété commerciale.

DES VARIÉTÉS ONT-ELLES PU ÊTRE DÉVELOPPÉES À PARTIR DES RECHERCHES ?

Les acteurs publics n'avaient plus de programmes de création de variétés. Il est difficile de savoir la part jouée dans la sélection privée par les résultats de génomique. Il ne fait pas de doute qu'ils sont utilisés. Il est clair que maintenant les outils moléculaires qui ont été forgés dans Génoplante font partie de la routine de la sélection conventionnelle. Cette sélection donne certainement des variétés, mais il est difficile de mesurer la valeur ajoutée de l'innovation qui a été introduite dans cette création variétale par rapport à la création variétale qui était faite avant. Heureusement, car des concurrents ont mis en place les mêmes moyens, et ils utilisent aussi ces outils de sélection de façon routinière. Finalement, il s'agissait de se mettre au niveau, de rester au niveau et de rester dans la course.

Congrès de la Société Française de Physiologie végétale, à Toulouse en décembre 1997. Georges Pelletier avec assis à sa gauche Maryse Charbonnier, Marc Boutry, Ian Small, Catherine Small, et debout Françoise Budar et deux autres congressistes.



© Inra / Collection Georges Pelletier.

QU'EST DEvenu LE GIS BIOTECHNOLOGIES VERTES QUI A PRIS LE RELAIS DE GÉNOPLANTE ? LES BIOTECHNOLOGIES ONT-ELLES ENCORE LE « VENT EN POUPE » EN FRANCE ?

Le GIS Biotechnologies vertes a bénéficié essentiellement des projets d'investissements d'avenir sur un certain nombre d'espèces ou groupes d'espèces, céréales, oléagineux, protéagineux, betteraves. Il poursuit ces programmes qui se terminent en 2020. Ces financements paraissaient importants, mais sur une durée de presque dix ans, si on les rapporte à l'année, c'est moins que ce qui a été investi en génomique pendant la période Génoplante.

Pendant la période Génoplante, il a fallu en permanence agir auprès du Ministère de la Recherche pour obtenir des subventions pour les programmes. Le ministère de l'Agriculture a toujours rechigné et a fini par ne plus participer. Et la situation vis-à-vis du Ministère de la Recherche a changé à partir de la création de l'Agence nationale de la recherche (ANR). Ce fut alors l'ANR qui gèrait la sélection des projets et leur financement. Il serait bon qu'il y ait vraiment une continuité des programmes français. Concernant les nouvelles technologies, les technologies d'édition - de réécriture- du génome par exemple, l'Allemagne lance cette année, en 2017, un programme d'affinage de ces techniques à hauteur de cinquante millions d'euros dont le secteur végétal pourrait bénéficier. On en est loin en France, car au niveau politique, on se

demande s'il faut investir dans les biotechnologies végétales, et l'on est proche d'y renoncer. Le ministère de la Recherche allemand a choisi ce qu'il va financer : je doute que l'ANR lance un programme de même type l'année prochaine, nous serons donc en retard !

S'AGIT-IL D'UNE TENDANCE GÉNÉRALE POUR LA FRANCE ET MÊME LES AGENCES DE FINANCEMENT EUROPÉENNES ?

Mes jeunes collègues que je côtoie encore, ont de plus en plus de mal à obtenir des financements. Ils passent leur temps à écrire des projets de recherche. Pour l'IJPB, cette année, une quarantaine de projets de recherche ont été présentés, pour obtenir le financement de deux, trois ou quatre seulement, pour faire vivre une communauté de 350 ou 450 personnes. Cela ne fonctionne plus !

AVEC L'ARGUMENT AGROÉCOLOGIE, Y AURAIT-IL PLUS D'ÉLIGIBILITÉ DE CES DOSSIERS ?

Si on se mettait d'accord sur la définition de l'agroécologie, peut-être. Pour certains, l'agroécologie, c'est l'anti-biotechnologie.

Les critères de sélection qui guident la création de variétés adaptées au changement climatique, à la sécheresse, etc, ne sont pas nouveaux. Il y a vingt ans, on a déjà essayé de faire la même chose. Depuis le début des années 1990, le critère de sélection, c'est produire autant



© Inra / Collection Georges Pelletier.

(voire plus ?) avec moins. En fait, les critères de sélection évoluent peu. Les priorités évoluent : s'il arrive une maladie, elle deviendra prioritaire. On parle du réchauffement climatique. Mais ce sont toujours les mêmes histoires politiques, économiques, médiatiques qui aboutissent au refus d'accorder des outils pour atteindre ces objectifs par la voie biotechnologique ; c'est devenu une image de marque politique.

QUE POURRAIT FAIRE L'INRA POUR ENCOURAGER CES TECHNIQUES, POUR ESSAYER D'INVERSER CES MOUVEMENTS ?

L'Inra a eu tort de tergiverser depuis vingt ans, de ne pas avoir eu de position claire s'appuyant sur la science à propos des OGM et plus généralement des biotechnologies végétales. À force de ménager la chèvre et le chou, il est difficile maintenant à l'Inra de changer de discours. Une des grandes figures de l'Inra, André Cauderon, écrivait il y a plus de trente ans : « la recherche scientifique ne peut se plier à aucun interdit venant d'autorités ou de familles de pensée quelles qu'elles soient ». Or c'est bien l'idéologie qui conduit à un refus de principe du progrès des connaissances et de leurs applications. L'avenir ne se construit pas ainsi.

L'INRA POURRAIT SE POSITIONNER COMME ORGANISME DE RECHERCHE PUBLIQUE AVEC LA FONCTION D'EXPERTISE PUBLIQUE, GARANT DES BONS USAGES DES OUTILS, ET UNE BONNE CONNAISSANCE DES ORGANISMES VIVANTS, MODIFIÉS OU PAS ?

Oui, pourquoi pas, mais pour être expert il faut être du métier. C'est le problème de l'expertise en général qui est posé, qui ne touche pas seulement l'Inra et la biologie. Dans tous les domaines de faux experts savent acquérir et maintenir une position médiatique, se font écouter des politiques au même titre que les vrais. Récemment une résolution a été votée par l'Assemblée Nationale (la précédente, avant l'élection d'Emmanuel Macron), pour aller dans le sens du respect de la science et mettre en accord les actes politiques avec les vraies réponses et les faits scientifiques. Nous avons participé à des discussions avec des parlementaires à l'origine de cette initiative (un ancien président de l'Assemblée, des membres de l'Office parlementaire d'évaluation des choix scientifiques et technologiques - OPECST). L'avenir nous dira si cela changera l'attitude des politiques avant tout à l'écoute de l'opinion publique et de ses convictions. Au sein de certains conseils scientifiques qui s'occupent de biotechnologies en France, des experts qui ont certaines opinions sont

considérés comme de bons experts, les autres nécessairement à la solde de lobbies comme si les premiers ne défendaient pas d'autres lobbies ! C'est un peu faussé et loin de l'expertise impartiale.

QUE PENSEZ-VOUS DE CE RAISONNEMENT : ON VA UTILISER LES NOUVELLES BIOTECHNOLOGIES EN LABORATOIRE POUR IDENTIFIER LE GÈNE À CIBLER ET LES MUTATIONS À APPORTER À CE GÈNE POUR OBTENIR LE CARACTÈRE VOULU, PUIS ON CHERCHE DANS LES VARIANTES NATURELS CEUX QUI ONT NATURELLEMENT LE GÈNE SOUS CETTE FORME ?

Ce raisonnement n'est rien d'autre qu'une forme de superstition. Quelle différence y-a-t-il entre ce qui est présent dans la nature et quelque chose d'identique que l'on fabriquerait ?

C'est faire une distinction artificielle entre ce qui est « naturel » et ce que l'on prétend être « artificiel ». Sur le plan pratique, ce n'est pas si simple non plus. Je veux bien qu'on trouve qu'en changeant tel acide aminé en laboratoire dans telle protéine on obtienne une fonction intéressante, mais le problème ensuite c'est de trouver cette mutation dans la variabilité naturelle. Par définition, si ce n'est pas déjà connu, c'est donc plutôt rare, voire très rare... peut-être même avec une probabilité si faible qu'elle dépasse nos possibilités de la détecter. Nous avons l'exemple de la résistance aux potyvirus chez le piment qui a été étudiée par des chercheurs de l'Inra (projet coordonné par l'équipe de Carole Caranta à Montfavet, aujourd'hui cheffe du département Biologie et amélioration des plantes) dans le cadre de Génoplante. Une double mutation qui confère la résistance, distingue ce gène *eIF4E* de sa version normale. Ces deux mutations ponctuelles sont séparées l'une de l'autre par un millier de paires de bases. On trouve dans d'autres espèces des mutations d'un seul site et jamais des deux. La probabilité de trouver ces deux mutations simultanément est quasi nulle. En revanche on peut reproduire cette double mutation à l'identique par une méthode de réécriture génomique. C'est artificiel mais le résultat est naturel. La

En mai 2005, au Beijing Agro-Biotechnology Research Center avec Cao Ming Qing. Collaboration avec la Station de génétique et amélioration des plantes de Versailles sur les questions de la génétique d'Arabidopsis et du stress hydrique.



© Inra / Collection Georges Pelletier.

frontière entre l'artificiel et le naturel est tout à fait artificielle ! Si on craint que la manipulation entraîne des effets collatéraux, on peut toujours séquencer le génome de la plante transformée. Mais il faut savoir que dès qu'il y a une descendance, il y a de nombreuses mutations spontanées ! Se soucie-t-on des effets collatéraux de la reproduction sur les génomes ? Dans l'espèce humaine, entre les deux parents et leur enfant, une cinquantaine de mutations se sont produites ! Entre le grain de blé parent et un grain de blé de la génération d'après, il y a 150 mutations. Donc il y a des mutations partout ! Heureusement d'ailleurs, parce que sinon nous ne serions pas là pour en parler. Il a fallu des mutations pour que nous soyons devenus autre chose que les molécules d'ARN d'origine !

AUJOURD'HUI, EN 2017, QUELLE EST VOTRE VISION DE LA FORMATION À LA RECHERCHE ?

Le domaine de la recherche sur le végétal est en difficulté. Actuellement peu d'étudiants en master se retrouvent dans le domaine végétal. Dans les années 1980-1990, à Orsay, pour le DEA de biologie moléculaire végétale, plus d'une centaine de candidats tentaient leur chance, et l'on en sélectionnait une quinzaine ! Maintenant, il faudrait presque aller les chercher. Le mieux est de recruter les jeunes chercheurs à l'étranger. C'est une vision pessimiste mais aussi alarmiste : où va-t-on ? Il y a d'autres secteurs où on ne fait plus rien en France, et par exemple dans le domaine végétal les formations en

botanique disparaissent. Il reste des amateurs, alors que ce secteur, modernisé, est toujours largement présent en recherche dans d'autres pays comme par exemple les Etats Unis.

COMMENT AVEZ-VOUS OBSERVÉ L'ÉVOLUTION DE L'ÉVALUATION DE LA RECHERCHE À TRAVERS LES ÉVALUATIONS PERSONNELLES, PLUS LA PRESSION À LA PUBLICATION ?

Quand j'ai commencé ma carrière, nous n'étions pas évalués. On rentrait à l'Inra pour réaliser un travail, une mission, sans avoir nécessairement de thèse. Passer une thèse était un peu un luxe ou une fantaisie. Ensuite, il y a eu des évaluations qui n'étaient pas faites par

des commissions comme aujourd'hui, mais simplement par les chefs de département. Il y avait moins de pression sur les publications. On publiait en français au début, ce n'était pas rédhibitoire car dans les années 1970 on était lu en français aux États-Unis par exemple et les chercheurs américains citaient nos articles. Cela a changé. Puis les CSS (Commissions scientifiques spécialisées) ont été chargées d'évaluer périodiquement les chercheurs. Elles se sont progressivement puis uniquement appuyées sur la réputation (le facteur d'impact) des journaux dans lesquels les chercheurs publient, sans entrer dans le détail et la réalité du travail effectué, la plupart de leurs membres se sentant incapables de porter un tel jugement. Ainsi, quand je suis passé directeur de recherche de 1^{ère} classe, on m'a dit ensuite : « Tu as eu de la chance parce que ton dossier de publications n'est pas terrible ».

AUJOURD'HUI, ÉVALUER LES CHERCHEURS À PARTIR DU FACTEUR D'IMPACT, EST-CE UN BON CRITÈRE SELON VOUS ?

C'est partout pareil, que ce soit en France ou ailleurs. C'est probablement justifié pour la recherche académique. Comme on est jugé par des personnes qui ne sont pas forcément du domaine pour estimer la valeur du travail, on



© Inra / Collection Georges Pelletier.

Georges Pelletier, en 2005 en mission de prospection en Chine dans la région d'Ürümqi, Xinjiang, à la recherche d'Arabidopsis dans des zones sèches.

s'appuie sur des critères considérés comme objectifs car applicables indistinctement. Dans le secteur privé on est plutôt dans une logique de recherche et développement à quatre, six, huit ans et les chercheurs seront jugés sur les résultats concrets.

ON PARLE D'APPAUVRISSMENT, COMME LE DIT LE SOCIOLOGUE BRUNO LATOUR : « CE CAPITALISME SCIENTIFIQUE S'AUTONOURRIT ». S'IL Y A DES PUBLICATIONS, IL Y A DE LA NOTORIÉTÉ, IL Y A DONC DES APPELS À CRÉDITS AUXQUELS ON RÉPOND POSITIVEMENT.

Oui, cela entraîne des effets de mode et des effets d'école. Ce n'est pas du copinage mais on a tendance à privilégier son sous-domaine par rapport aux autres. Il y a aussi un côté opportuniste. Actuellement certains projets ne sont pas financés parce que cela n'intéresse personne dans les commissions qui les sélectionnent.

EN ARRIVANT À L'INRA, VOUS AVIEZ UN POSTE D'ACS MAIS IL Y AVAIT PEU DE MOYENS, IL N'Y AVAIT PAS TOUT LE MATÉRIEL. LA MÊME CHOSE DANS LE CONTEXTE D'AUJOURD'HUI SERAIT-ELLE RÉDHIBITOIRE ?

Cela n'existe plus ! On ne peut pas travailler sans moyens. Il y a des garde-fous maintenant. On n'autoriserait personne à recruter quelqu'un sans avoir élaboré un programme de recherche consistant et l'avoir fait évaluer. Quand j'ai été recruté chez Demarly, le seul programme de recherche se résumait en quelques mots : obtenir des haploïdes de luzerne. De ce fait, je n'étais finalement pas dans le cercle scientifique. Cela a été chaotique mais avait l'avantage d'obliger à se débrouiller vraiment tout seul. À l'époque, après être entré à l'Inra, on ne risquait pas grand-chose. On y avait été admis par un bon dossier universitaire et on nous faisait confiance. Maintenant, à mon avis, c'est l'excès inverse. On donne en général moins de degré de liberté au jeune chercheur qui commence. Il est sur des rails et il faut qu'il avance sur ces rails. Ce n'est qu'au bout d'un certain temps, qu'il peut, par exemple, changer de sujet.

J'ai donc bénéficié d'une grande liberté de la part de l'Inra. C'était un peu poussé à l'extrême chez Demarly. Mes collègues, Jean-Pierre Bourgin et Yves Chupeau, étaient déjà dans une structure où on savait où on allait.

AU COURS DE VOTRE CARRIÈRE, AVEZ-VOUS SENTI LES CHANGEMENTS DE DIRECTION DE L'INRA PAR RAPPORT AUX OGM ?

Oui, quand il s'est agi de développer le Laboratoire de Biologie Cellulaire à Versailles au début des années 1980, c'est la direction de l'Inra et Jacques Poly qui ont apporté un soutien décisif, moyens matériels et recrutements, en faisant confiance aux équipes, alors que d'autres instances à l'Inra ou au CNRS avaient un avis négatif. Plusieurs projets de recherche portaient sur les méthodes de transgénèse sur des espèces modèles comme le tabac, mais aussi avec des perspectives d'application comme le colza, en particulier la qualité de l'huile et la résistance à certains herbicides. Puis dans les années 1990, il y a eu confrontation avec la direction de l'Inra au sujet des OGM. En 1997, j'ai été convoqué avec Michel Renard par Guy Paillotin qui nous a ordonné d'arrêter de transformer le colza. Ce que nous avons fait. Par ailleurs, les quelques essais qui avaient pu être implantés à Rennes qui portaient sur la qualité de la graine (huile et protéine) ont été vandalisés et d'autres essais où participaient des chercheurs Inra de Rennes, implantés dans l'Ariège, étaient détruits par José Bové en 2000.

Guy Paillotin était clairement contre les OGM, quitte à se mettre en contradiction avec la mission scientifique de l'Inra, alors que Guy Riba était plutôt pour le développement des biotechnologies végétales.

QUAND IL EST ARRIVÉ DANS LES ANNÉES 1980, GUY PAILLOTIN AVAIT TOUT DE MÊME FINANCÉ LE PROGRAMME JOUY 2000.

Oui, il avait changé entre la période où il fut directeur scientifique de l'Inra sous la Présidence de J. Poly, et après son passage au CEA, et le moment où il est revenu comme Président de l'Inra

à son tour. Quand il était directeur scientifique sous J. Poly (PDG) on discutait avec lui et il nous encourageait. C'était la période des années 1980.

PENSEZ-VOUS QUE VOUS VOUS ÊTES RÉALISÉ DANS VOTRE TRAVAIL DE MANAGER ?

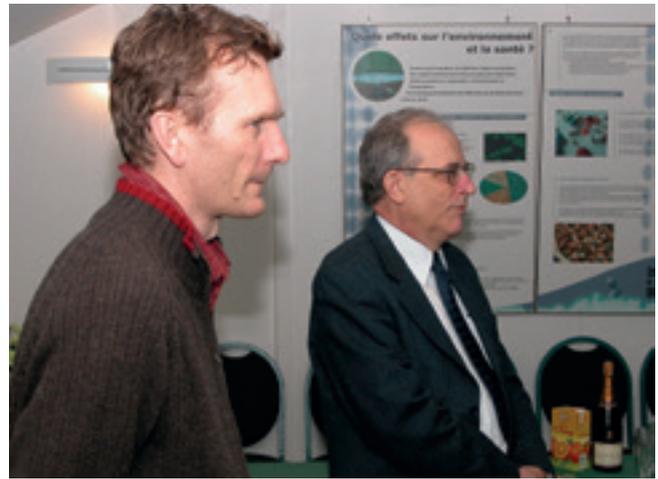
Oui, j'ai fait de mon mieux ! Mais pour moi la « cuisine administrative » était une véritable corvée. Je m'entendais bien avec les syndicats, en particulier la CGT. Les promotions du personnel n'étaient plus très satisfaisantes. Évidemment, avec de faibles moyens de promotion il devient particulièrement injuste que les personnes qui se donnent énormément de peine ne puissent pas progresser dans leur carrière. Quand dans un concours interne, il y a un poste pour 350 candidats, ce n'est plus possible, ce n'est pas de la promotion. J'ai donc eu à gérer l'insatisfaction de certaines personnes qui s'investissaient et qui n'étaient pas récompensées. Heureusement qu'elles étaient passionnées... Il y a aussi la satisfaction d'avoir lancé certains chercheurs sur certaines pistes qu'ils ont su rendre fructueuses grâce à leur intelligence. C'est le cas de Catherine Rameau qui en développant l'étude génétique de la morphologie de la plante de pois, découvrit, première mondiale, l'hormone de régulation de la ramification des plantes, ou de Mathilde Grelon et Raphaël Mercier qui partant de l'analyse de mutants de notre collection d'Arabidopsis, ont acquis au cours des vingt dernières années un leadership international sur la méiose.

AVEZ-VOUS PARTICIPÉ À DES INSTANCES EXTÉRIEURES À L'INRA ?

Oui, j'ai participé à des commissions de sélection de projets pour le Ministère de la Recherche, dans les années 1980 et 1990, puis indirectement, via Génoplante. J'ai également participé à des conseils scientifiques de laboratoires de biotechnologies végétales d'entreprises comme Sanofi ou Limagrain. Pendant sept ou huit ans, j'ai siégé à la CGB (Commission du génie biomoléculaire) qui a été remplacée en 2007 par le HCB (Haut conseil des



© Inra / Jean Weber



biotechnologies). La CGB avait mission de donner un avis sur des dossiers d'OGM pour des essais en milieu ouvert, la culture commerciale et l'importation. Ces dossiers étaient portés par des organismes publics ou privés, OGM végétaux ou non, et également de thérapie humaine impliquant des vecteurs transgéniques. L'avis portait sur les risques de dissémination dans l'environnement. C'était ensuite aux ministres en charge de l'Agriculture ou de l'Environnement d'autoriser ou non cette dissémination. L'expertise scientifique portait sur les dossiers (généralement gigantesques) de données expérimentales soumis par les demandeurs. D'ailleurs, je me demande encore pourquoi on a mis en place ce genre de commission « usine à gaz ». J'ai été le rapporteur pour la CGB du premier dossier qu'elle a eu à étudier en 1987. Il avait été soumis par les collègues de Limagrain (Biosem à l'époque). Il s'agissait de plants de tabac transformés avec un gène marqueur de la transformation, a priori sans effet sur la plante : il s'agissait de le confirmer. L'essai devait faire 15 m², y compris les plantes de bordure. J'ai lu mon rapport que je ne renierais pas aujourd'hui : en substance : « où voyez-vous un problème ? ». Les membres de la CGB ont discuté, une personne a demandé quelle assurance avait-on que ces plantes ne modifient pas l'atmosphère au-dessus du champ. Naïveté ou volonté de blocage ? Avec le recul j'opérais bien pour la seconde hypothèse.

La France a été le premier pays avec les Etats-Unis à faire des essais d'OGM au champ. Il y en avait une centaine en 1994-1995. À partir de 1996, ils ont commencé à être vandalisés. Ils sont *de facto* impossibles aujourd'hui, les destructions se portant aussi sur les essais conventionnels, dans

l'indifférence générale quand ce n'est pas avec les encouragements de certains politiques et médias.

AUJOURD'HUI, QUEL EST L'OBJET DE VOS PRÉOCCUPATIONS QUAND VOUS VENEZ ICI, DANS CE LABORATOIRE ?

Ce sont des rédactions et préparation de réunions. Avec mon confrère Bernard Dujon (professeur à Paris Sorbonne Université et à l'Institut Pasteur), nous travaillons sur la rédaction d'un livre sur le foisonnement des recherches en génétique, à la suite d'un colloque que nous avons organisé à l'Académie des sciences en 2016. Il y a des préparations de réunions à l'Académie des sciences ou à l'Académie d'agriculture : sélection de dossiers d'élections, sélection de dossiers pour des prix... des textes sur certains sujets, participation à des groupes de travail ou de réflexion.

Je préside un « collège » de terminologie et néologie, petit groupe de personnes qui travaillent au sein de l'Académie des sciences sur la définition des termes de biologie dans le cadre d'un dispositif assez complexe impliquant le Ministère de la Culture et sa Délégation à la langue française et aux langues de France et l'Académie française. Cette dernière valide ce travail qui est publié au Journal officiel. Les définitions retenues sont accessibles sur le site <http://www.culture.fr/franceterme/>. Un livret de 630 termes de vient d'être publié.

S'AGIT-IL D'UNE REDÉFINITION DE TERMES OU DE NOUVEAUX TERMES ?

L'idée est essentiellement de définir les termes nouveaux. Par exemple, nous venons de proposer quelques termes

associés à « l'édition » de gènes (*editing* en anglais). Nous proposons le terme « réécriture » pour *editing*. Pour *gene drive* nous proposons « guidage génétique » et non « forçage génétique » le forçage s'appliquant plus au fait de faire pousser des salades sous cloche... Cela ne plaît pas à tout le monde.

Je préside le conseil scientifique de l'Association française des biotechnologies végétales (AFBV) - association dite loi 1901 - qui essaie de promouvoir ou rattraper les biotechnologies végétales en France, avec Alain Deshayes actuellement président. C'est une affaire qui a été lancée il y a sept ou huit ans. Peut-on défendre la science face aux oppositions idéologiques et aux manipulations de l'opinion particulièrement dans ce domaine ?

CONCERNANT LES BIOTECHNOLOGIES ET L'OPINION PUBLIQUE, LES COMMUNICATIONS NE SONT PAS DU MÊME ORDRE : LES ANTI-OGM ONT PRISE SUR L'OPINION PUBLIQUE, ILS COMMUNIQUENT DIRECTEMENT AVEC L'OPINION PUBLIQUE, ALORS QUE L'AFBV NE VA PAS VERS LE GRAND PUBLIC. LES PRO-OGM RESTENT UN PEU ENTRE SCIENTIFIQUES, TANDIS QUE LES ANTI-OGM COMMUNIQUENT DIRECTEMENT AVEC L'OPINION PUBLIQUE...

Les anti-OGM tiennent effectivement tous les médias. Mais l'AFBV essaie de toucher du monde, la feuille est diffusée à plus de 2000 exemplaires : aux députés et sénateurs, à des responsables d'organismes, de filières. Effectivement, ce n'est pas le grand public. Son site internet peut être consulté par le grand public qui veut s'informer sur les biotechnologies végétales.

À Versailles en janvier 2006, à l'occasion de la signature d'une convention entre l'Inra/ Institut Jean-Pierre Bourgin et le Beijing Agro-Biotechnology Research Center.

À gauche : Georges Pelletier et Claire Doré, Directrice de recherche Inra.

À droite : Georges Pelletier et David Bouchez, Directeur de l'Institut Jean-Pierre Bourgin.



© Inra / Bertrand Nicolas.

Cette opposition n'est pas nouvelle. Il faut déconnecter cette opposition générale à la science de la question des OGM. Les OGM l'ont cristallisée, focalisée, mais elle est plus ancienne encore. Je me rappelle de journalistes (première chaîne de télévision) venus tourner un documentaire à Versailles sur les biotechnologies végétales, au début des années 1980. Ils me disaient alors : « De toute façon, tout ce que vous faites ne sert plus à rien et c'est plutôt dangereux. Vous êtes responsables de la surproduction en Europe, vous feriez mieux d'arrêter vos recherches ». En 2002-2003, quand j'étais à Génoplante, interviewé pour le journal télévisé Soir 3 par un journaliste qui posait des questions particulièrement incompréhensibles, de façon à me déstabiliser, ce dernier me déclarait en partant : « Merci, mais vous savez je suis contre les OGM, je suis contre ce que vous faites ». Cette opposition n'est pas nouvelle.

L'INRA RESTE DANS UN DISCOURS DE PRÉCISION SCIENTIFIQUE, DE NUANCE ET DE PRUDENCE. ALORS QUE LES POSITIONS EXTRÊMES DES ASSOCIATIONS OU DU GRAND PUBLIC SONT PLUS FACILES À COMPRENDRE ET À CAPTER PAR LES MÉDIAS...

Le discours de l'Inra doit de toute façon être très caricatural pour pouvoir être compris. Il y a aussi la recherche de scoops de la part des médias, qui font plus d'audimat avec les événements dans la rue qu'avec un discours élaboré par une équipe de recherche.

AVEZ-VOUS IDÉE DE CE QUE DEVRAIT ÊTRE L'AGRICULTURE DE DEMAIN EN FRANCE, VERS QUOI ELLE DEVRAIT ALLER ?

Depuis vingt ans la mode est le retour aux « traditions ancestrales » et son corollaire, le rejet de l'innovation par les applications de la science. Ceci est particulièrement flagrant pour la génétique des plantes cultivées. Refuge face aux progrès rapides dans les autres domaines du quotidien ? J'ai peur que l'agriculture française se retrouve distancée par rapport à celle d'autres pays voisins ou non. D'ailleurs, si j'en crois certains chiffres, il vaut mieux être allemand que français dans ce domaine. Souhaitons-nous être un pays de tourisme gastronomique seulement ? Je ne crois pas que ce soit un bon plan.

Va t'on revivre au XXI^e siècle ce que l'agriculture française a vécu au début du XX^e : une pénurie et un retard permanent accumulé vis-à-vis des agricultures des pays voisins, que ce soit l'Angleterre, l'Allemagne ou même

l'Espagne ou qui ont progressé pendant cette période. L'agriculture française, à la veille de la Seconde Guerre mondiale était en comparaison archaïque. Ceci a été induit par des politiques qui flattaient les agriculteurs certes, mais qui entretenaient leur traditionalisme. Après la guerre, ce fut l'expansion à toute vitesse pour rattraper le retard.

PENSEZ-VOUS QUE LA TRANSMISSION DE CES ÉLÉMENTS DE VOTRE CARRIÈRE PROFESSIONNELLE POURRA ÊTRE UTILE AUX AUTRES ?

Les conditions de la recherche ne sont plus les mêmes aujourd'hui. De ce fait les générations à venir pourront trouver ce témoignage folklorique. S'il peut les alerter sur les pièges de l'idéologie, ce serait déjà beaucoup.

C'EST UNE CARRIÈRE SANS REGRETS ?

La vie est ce qu'elle est ! Je ne regrette pas mon orientation Agro. Ensuite j'ai pu bénéficier de situations qui ne sont plus envisageables aujourd'hui. C'est absolument clair. Je ne sais pas si chaque fois que j'ai changé de sujet de recherche j'ai pris le bon chemin et j'ai laissé tomber le mauvais, ou réciproquement. On ne peut pas savoir, on ne réécrit pas l'histoire. Je suis satisfait d'avoir quelques réussites concrètes car j'ai plutôt une mentalité d'ingénieur que de scientifique au sens purement académique du terme. Donc je n'aurais pas été satisfait sans voir des applications de mes travaux et de ceux de mes équipes.



Georges Pelletier, qui vient de recevoir des mains de François Goulard, Ministre délégué à l'Enseignement supérieur et à la Recherche, les premiers « Lauriers d'excellence de la recherche agronomique », créés par l'Inra en 2006, prononce son allocution.

© Inra / Bertrand Nicolas.

UN RÉSULTAT MAJEUR : L'ÉLUCIDATION DE LA STÉRILITÉ MÂLE CYTOPLASMIQUE

OBTENIR DES HYBRIDES GRÂCE À LA STÉRILITÉ MÂLE CYTOPLASMIQUE

Au départ de ce travail se pose une question précise avec une visée opérationnelle pour la sélection des semences : comment produire facilement des semences hybrides entre deux lignées ? De tels hybrides, s'ils sont issus de croisements entre des lignées parentales assez éloignées génétiquement, permettent une amélioration notable de la productivité. Un procédé classique consiste à utiliser comme premier parent des plantes génétiquement « mâle stériles », dans lesquelles les étamines ne produisent pas de pollen viable, empêchant l'autofécondation. Ces individus mâles stériles, donc uniquement femelles mis en présence du parent pollinisateur, produisent les semences hybrides recherchées. De tels stérilités mâles apparaissent spontanément chez certaines espèces comme la betterave, la carotte, le maïs ou le radis par exemple. Elles peuvent provenir également de l'association après croisements du cytoplasme d'une espèce avec le génome nucléaire d'une autre, suffisamment apparentée pour que cette association soit réalisable à partir de croisements sexués. C'est par exemple le cas de la stérilité mâle utilisée pour produire les semences de tournesol. Le caractère de stérilité mâle est transmis lors de la fécondation par le cytoplasme du gamète femelle : on parle de stérilité mâle cytoplasmique.

LE CARACTÈRE DE STÉRILITÉ MÂLE CYTOPLASMIQUE SE TROUVE DANS LES MITOCHONDRIES

Dans les années 1970, on ignorait le déterminant du caractère de stérilité mâle cytoplasmique ; il pouvait se trouver dans le génome des chloroplastes, dans le génome des mitochondries, ou être apporté par un virus, comme une maladie. Pour comprendre quel compartiment était responsable de ce caractère, nous avons eu l'idée avec Geneviève Belliard de réaliser une hybridation *in vitro* dans laquelle les deux partenaires apportent leur cytoplasme. C'est possible chez les plantes en fusionnant des protoplastes, cellules dont on a retiré la paroi. En fusionnant des protoplastes de tabac normal et des protoplastes de tabac mâle-stérile dont les pétales et les étamines sont particulièrement atrophiés, nous obtinrent après régénération des plantes dont les fleurs présentent des morphologies intermédiaires entre les parents. Ces morphologies sont indépendantes des génomes chloroplastiques mais en corrélation avec les génomes mitochondriaux qui résultent de recombinaisons génétiques entre les génomes parentaux. C'est donc dans le génome des mitochondries que se trouve le caractère de stérilité mâle cytoplasmique, résultat publié dans la revue *Nature* en 1979.

DES COLZAS ET DES CHOUX MÂLE-STÉRILES

Je décidais alors de démontrer la généralité de ce phénomène en réalisant les mêmes expériences chez une autre espèce. Je choisis le colza, pour lequel les sélectionneurs manquaient de plantes mâle-stériles efficaces. Les plantes alors disponibles, des colzas ayant un cytoplasme de radis mâle-stérile (dit « Ogura »), étaient déficientes en chlorophylle car leurs chloroplastes se développent mal dès que la température baisse. De plus, elles ont des fleurs tellement atrophiées qu'elles ne produisent pas de nectar et n'attirent pas les pollinisateurs. En effet, le génome de colza ne fonctionne pas bien avec le cytoplasme du radis. Avec Madina Féral, nous avons réalisé des fusions de protoplastes entre un colza à cytoplasme de radis et un colza normal. Comme pour le tabac, nous avons obtenu des plantes à morphologies intermédiaires dont les fleurs sont nectarifères et qui de plus ont récupéré des chloroplastes fonctionnels de colza. Ces plantes et d'autres obtenus de la même façon en fusionnant des protoplastes de chou normal et de chou à cytoplasme de radis « Ogura », ont conduit, en collaboration avec l'équipe de M. Renard à Rennes et de Lionel Boulidard à Versailles, aux géniteurs de très nombreuses variétés, respectivement de colza et de chou, actuellement cultivées dans le monde.

LE GÈNE DE STÉRILITÉ MÂLE IDENTIFIÉ

À partir de ces plantes, un autre pas décisif va être franchi. Leur génome mitochondrial est une combinaison des génomes mitochondriaux de colza et de radis. D'une part nous avons éliminé peu à peu la partie « radis », tout en conservant le caractère mâle-stérile, par des fusions répétées avec des protoplastes de colza fertile. Nous avons ainsi découvert une plante instable, dont certaines fleurs sont mâle-stériles et d'autres sur des rameaux différents sont mâle-fertiles. La comparaison des génomes mitochondriaux de plantes issues de ces deux rameaux, réalisée dans mon équipe par Françoise Budar et Sandrine Bonhomme, nous ont mis sur la piste d'un seul gène, inconnu jusqu'alors. Son rôle sera confirmé par sa stricte présence dans les génomes mitochondriaux des plantes mâle-stériles et absence dans les génomes mitochondriaux des plantes mâle-fertiles obtenues dans ces expériences aussi bien de chou que de colza. Le support moléculaire de la stérilité mâle cytoplasmique chez ces espèces était ainsi identifié en première mondiale. Les analyses moléculaires permirent aussi d'identifier les régions du génome de radis éliminées chez les plantes ayant retrouvé une production nectarifère, conduisant ainsi au dépôt d'un brevet international en 1991.



© Inra / Christophe Maître.

Pose dans les serres de l'Institut Jean-Pierre Bourgin à Versailles, à l'occasion d'un tournage concernant la collection Arabidopsis.

REPÈRES

PASCALE MOLLIER*

LA BIOLOGIE CELLULAIRE À L'INRA VERSAILLES, REPÈRES SCIENTIFIQUES

118

Depuis la création de l'Inra en 1946, les chercheurs en biologie moléculaire de l'Inra Versailles ont contribué de manière continue à la connaissance du fonctionnement du végétal. Ces avancées et découvertes scientifiques ont été favorisées très tôt par le renfort intellectuel de nombreux étudiants (PCMB, Université d'Orsay, AgroParistech), ainsi que par l'insertion des chercheurs dans les réseaux scientifiques internationaux. Elles sont aussi le fruit d'intenses et fréquents échanges entre les chercheurs, au sein de petites équipes partageant régulièrement leurs résultats voire leurs moyens. Quelques-unes de leurs avancées scientifiques majeures sont présentées ici.

Foisonnantes, les voies de recherche suivies utilisent une même propriété fondamentale de la cellule végétale : la « totipotence ». Cette propriété confère à la cellule, qu'elle soit embryonnaire ou différenciée, la capacité à régénérer une plante entière si on la cultive dans des conditions favorables. Les chercheurs de l'Inra ont largement tiré parti de cette propriété, unique au règne végétal, dans la perspective d'apporter des solutions à des problèmes agronomiques. La totipotence de la cellule végétale est ainsi à la base de travaux aussi divers que l'assainissement de plantes atteintes de virose, la multiplication *in vitro*, ou encore l'utilisation de protoplastes pour hybrider des génomes ou pour obtenir des mutants.

* Pascale Mollier est rédactrice en chef du Canal Science Web dans l'Unité Communication de l'Inra.

1 LES PREMIERS JALONS DE LA CULTURE *IN VITRO* : LA CULTURE DE CELLULES ET LA RÉGÉNÉRATION DE PLANTES

Dès 1939, le botaniste, professeur à la faculté des sciences de l'université de Paris, Roger-Jean Gautheret, réalise une culture *in vitro* de cambium, la couche de cellules située sous l'écorce et dont les divisions donnent le bois.



Cals d'*Epiphyllopsis*, un cactus ornemental, collection de tissus en culture *in vitro* de Georges Morel, 1970.



Apex de dahlia débarrassé des mini-feuilles qui constituent le bourgeon apical, 1955. L'explant utilisé par Georges Morel et Claude Martin est le minuscule dôme apical, qui nécessitait la mise au point de conditions de culture spécifiques des méristèmes.

En 1952, à l'Inra de Versailles, Georges Morel, inspiré par les travaux pionniers de Gautheret, développe l'ambition agronomique de guérir des plantes infectées par des viroses (dahlia, pomme de terre...). Il suit les indications de Pierre Cornuet, pathologiste à l'Inra de Versailles, qui avait révélé que les apex de plante étaient généralement indemnes de virus. Il réussit avec Claude Martin à cultiver les cellules des méristèmes qui sont indemnes de particules virales. En 1960, Georges Morel réalise la première multiplication végétative *in vitro* de l'orchidée, dont la généralisation dans les laboratoires du monde entier conduit à l'industrialisation du procédé pour la fourniture commerciale de très nombreux cultivars d'orchidées.

2 LES HAPLOÏDES, INTÉRÊT FONDAMENTAL ET UTILISATION EN AMÉLIORATION DES PLANTES

En 1967, Jean-Pierre Bourgin, alors étudiant en DEA au laboratoire de physiologie pluricellulaire du phytotron de Gif-sur-Yvette, obtient des plantes haploïdes de tabac en cultivant dans leurs anthères des grains de pollen immature, avant la formation des deux cellules reproductrices mâles. Les publications de Jean-Pierre Bourgin sont parmi les plus citées dans le domaine pendant 40 ans.



© Inra / Jean-Pierre Bougin



© Thierry Dore

Haploïde de tabac enraciné et Champ de tabac en fleurs (Alsace).

Une plante dite « haploïde » possède dans toutes ses cellules un seul stock de chromosomes (= n chromosomes). Un caractère récessif indésirable peut donc s'y exprimer sans être masqué par le caractère dominant porté par le chromosome homologue comme chez un organisme diploïde (= $2n$ chromosomes). Il est alors possible d'identifier les caractères récessifs indésirables et de sélectionner des haploïdes performants, qui sont ensuite transformés en plantes « élite » « pures » (ou homozygotes) en doublant, à l'aide d'agents chimiques comme la colchicine, le nombre de chromosomes (haploïdes doublés à $2n$ chromosomes).

Cette nouvelle possibilité d'obtenir des haploïdes sera largement mise à profit.

En effet, le potentiel de cette méthode en amélioration des plantes est énorme et elle a donné lieu à diverses techniques largement employées de nos jours pour l'amélioration de très nombreuses espèces cultivées. Quelques exemples de variétés issues de cultures d'anthers : 1974 : F211, variété japonaise de tabac ; 1978 : Lunghua 1, variété chinoise de riz. 1987 : Florin, variété française de blé ; 1989 : Adria et Mégal, variétés d'aubergine ; 1995 : Osir, variété de piment. Citons aussi Maris Haplona, variété de colza issue d'un haploïde spontané observé au champ (1976) et Mingo, variété canadienne d'orge issue de croisements interspécifiques (1980).



© Inra / Lucette Combes-Theremin

Hybride d'asperge obtenu en croisant deux lignées homozygotes haploïdes doublés.



© Inra / Robert Dumas et Vauk

Culture d'anthers d'aubergine.

3 RECHERCHE D'UN MODÈLE VÉGÉTAL

Dans les démarches plus fondamentales, les rapides progrès des connaissances que permettent les organismes modèles comme *Escherichia coli* ou encore la drosophile ont motivé les végétalistes pour choisir une plante modèle. Les tabacs ont fourni un bon support de mise au point technique, notamment pour la recherche des conditions efficaces de cultures de protoplastes. Cependant, les tabacs sont des amphidiploïdes (addition de deux génomes diploïdes), ce qui en limite l'utilisation en génétique somatique.

Jean-Pierre Bourgin et Yves Chupeau proposent dès 1976, d'utiliser *Nicotiana Plumbaginifolia*, plante diploïde, dont les cultures de protoplastes haploïdes permettent de sélectionner de façon efficace les mutations en culture *in vitro*. Cette espèce est effectivement largement utilisée par les biologistes du domaine, notamment par l'équipe de Michel Caboche pour la sélection de mutants déficients en nitrate réductase.



© Inra / J.P. Bourgin

Plante haploïde de *Nicotiana plumbaginifolia*, qui servira de plante modèle pour de nombreux laboratoires, 1976.



© Inra - H. Hébert, Can.

Inflorescence d'*Arabidopsis thaliana*, l'arabette des dames, arabette de Thalius, fausse arabette, plante annuelle de la famille des Brassicacées dont l'habitat naturel s'étend de l'Afrique du Nord à l'Europe et à l'Asie.



© Inra / Christophe Maic

Plante expérimentale : *Arabidopsis Thaliana*.

En 1989, c'est finalement l'Arabette, *Arabidopsis thaliana*, petite crucifère dont le génome est l'un des plus petits du monde végétal, qui est proposée comme plante modèle. Les graines minuscules, ainsi que la petite taille des plantes autorisent enfin la manipulation de grandes populations de plantes. La simplicité du génome simple en facilite la caractérisation, accélérée par les rapides progrès des techniques de séquençage. Dès 2000, le génome de l'Arabette sera séquencé.

Le recours à ce modèle dans le monde entier conduit rapidement à de nombreuses et rapides avancées fondamentales dont l'utilisation se prolonge encore actuellement.

Dès 1990, les équipes du laboratoire de Biologie Cellulaire de Versailles ont très activement adopté cette espèce modèle en participant aux démarches initiales de la génomique d'*Arabidopsis*.

4 LES PROTOPLASTES : UN OUTIL DE CONNAISSANCE ET DE CRÉATION D'HYBRIDES

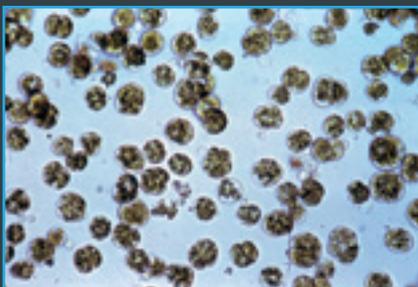


Descendance de laitues issues de culture de protoplastes, 1989.

Dès 1971, Yves Chupeau contribue à la maîtrise de la production de protoplastes chez le tabac et à la régénération de plantes à partir de ces protoplastes. Le sujet est difficile à défendre car, à l'époque, les protoplastes sont considérés comme des « monstres sans avenir ».

Les protoplastes sont des cellules végétales dont la paroi a été digérée par des enzymes. Après régénération de cette paroi, ils se divisent et forment des colonies cellulaires, à l'instar des cultures bactériennes. Et surtout, dans des conditions de culture définies, ils peuvent régénérer des plantes entières. Ces cellules sont donc une véritable aubaine dans une activité d'amélioration des plantes. En effet, les très grandes populations de protoplastes obtenues pour chaque préparation (plusieurs dizaines de millions), fournissant potentiellement autant de plantes, facilitent la sélection de mutants biochimiques générés par l'action de rayonnements ou l'action de produits chimiques sur les protoplastes.

L'absence de paroi permet d'introduire dans les protoplastes des fragments d'ADN par électroporation ou par action de poly-éthylène-glycol. L'absence de paroi permet également fusionner des protoplastes d'espèces différentes par action de ce même produit et créer ainsi de nouvelles combinaisons nucléaires (hybrides) ou d'organites cytoplasmiques, comme le fait Georges Pelletier quelques années plus tard.



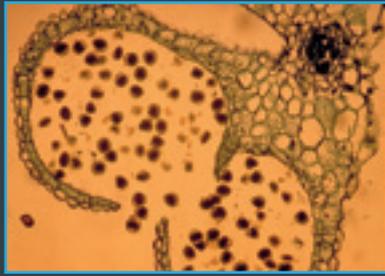
En culture *in vitro*, dans des conditions appropriées, pratiquement toutes les cellules dérivées de protoplastes de *N. tabacum xanthi* haploïde (SH6) se sont divisées, et permettront de régénérer des plantes.



Fusion de protoplastes de laitues, 1992.

5 LA STÉRILITÉ MÂLE CYTOPLASMIQUE

En 1983, Georges Pelletier obtient un colza mâle-stérile (donc uniquement femelle) en fusionnant des protoplastes. Cette avancée permet de produire à l'échelle agronomique des semences hybrides en croisant ces individus femelles par des variétés différentes, productrices de pollen, avec tous les bénéfices de l'hybridation en termes de vigueur et de performances. La première variété de colza hybride, Synergy, est inscrite en 1994 au catalogue officiel français par l'Inra et Serasem, et la plupart des colzas cultivés sont



Colza mâle fertile : les anthères contiennent des grains de pollen.

© Inra / Michel Renard.



Fleurs de colza mâle-stérile (à gauche) et mâle-fertile (à droite).

© Inra / Georges Pelletier.

aujourd'hui hybrides. Une nouvelle avancée de portée mondiale est également réalisée à Versailles, avec l'identification du gène de la stérilité mâle cytoplasmique, publiée en 1992.

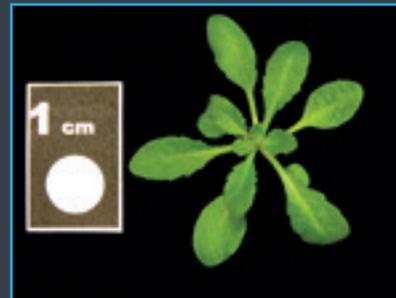
Pour obtenir un colza mâle stérile (et ultérieurement de manière similaire chez le chou), Georges Pelletier a réalisé des fusions entre des protoplastes possédant des génomes chloroplastiques et mitochondriaux de radis ou de colza. Il obtient à la fin des individus possédant un génome nucléaire de colza, des chloroplastes de colza et des mitochondries contenant le gène de stérilité mâle de radis.

6 LE MÉTABOLISME DE L'AZOTE

Dans les années 1980, des mutations créées dans des protoplastes de *Nicotiana plumbaginifolia* permettent à l'équipe de Michel Caboche d'identifier les gènes impliqués dans l'assimilation de l'azote, dont le gène de la nitrate réductase, et de les isoler. Créer une mutation dans un gène permet en effet, en observant les effets sur la plante, de déterminer la fonction de ce gène. On peut ainsi répertorier les gènes impliqués dans une fonction (par exemple, croissance, floraison) et en comprendre les mécanismes élémentaires. Leur clonage donne accès à la protéine correspondante, dont l'étude permet de mettre en évidence les interactions avec d'autres facteurs, physiques ou biologiques.

L'utilisation de mutants permet également de décrypter les mécanismes de maturation de la graine. Le Laboratoire de biologie des semences, dans la lignée de ces travaux, est devenu par la suite leader mondial sur la voie de biosynthèse des flavonoïdes, le contrôle de la maturation de la graine et la biosynthèse de l'acide abscissique (hormone ayant un rôle dans le développement et la germination des graines et la tolérance des plantes au stress).

Un des mutants du gène de la nitrate réductase est dû à l'insertion du rétrotransposon Tnt1 caractérisé par Marie-Angèle Grandbastien. Il a été démontré depuis que les éléments transposables peuvent constituer une part très importante des génomes végétaux (plus de 85% chez le blé).



© Inra / Céline Richard-Morand.



© Inra / Céline Richard-Morand.

Plantules d'*Arabidopsis thaliana* de 35 jours sur milieu enrichi en azote (en haut) et appauvri en azote (en bas).

7 LA COLLECTION DE MUTANTS D'ARABIDOPSIS THALIANA

En 1993, Georges Pelletier et Nicole Bechtold créent une collection de 60 000 mutants qui permet de couvrir, en probabilité, 95% de l'ensemble des 30 000 gènes d'*Arabidopsis* pour identifier leur fonction et les isoler.

L'obtention de cette collection est rendue possible par la mise au point d'une méthode de transformation d'*Arabidopsis* particulièrement efficace, qui consiste à immerger des plantes en fleurs dans une suspension de bactérie *Agrobacterium tumefaciens* et à forcer l'entrée de la bactérie dans les inflorescences. Cette bactérie possède la particularité de pouvoir transférer un petit fragment d'ADN dans le génome de la plante. Lorsque ce fragment d'ADN s'insère dans un gène, il crée une mutation que l'on peut observer. Mais en plus, il « marque » le gène touché et permet de l'isoler par les méthodes de génétique moléculaire. Cette méthode de transformation « *in planta* » est beaucoup plus efficace que les procédés employés jusqu'alors : jusqu'à 5 plantes transformées par plante inoculée. Ce procédé a été repris depuis pour créer d'autres collections dans le monde (plusieurs centaines de milliers de lignées). Environ 1000 lignées de Versailles ont été distribuées chaque année dans 40 pays pour les études moléculaires. Un exemple de résultats obtenus par les équipes de Versailles grâce à la collection de mutants concerne l'identification de onze gènes impliqués dans la recombinaison méiotique. La recombinaison, processus universel dans le règne vivant, consiste en l'échange de fragments chromosomiques pendant la méiose, la méiose étant la division cellulaire qui est à l'origine de la formation des gamètes (contenus dans le pollen et le sac embryonnaire chez les plantes angiospermes).



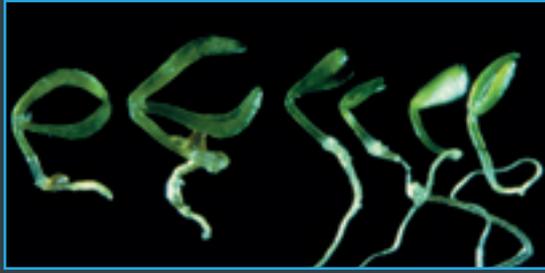
Collection de mutants d'*Arabidopsis thaliana*, dans les serres de l'Inra de Versailles, 1997.

8 EXTINCTION DE GÈNES ET ÉPIGÉNÉTIQUE

C'est en étudiant la surexpression du gène de la nitrate reductase, dans l'équipe de Michel Caboche, qu'Hervé Vaucheret met en évidence dans les années 1980 les phénomènes d'extinction de gènes et leurs mécanismes, impliquant des petits ARN qui empêchent l'expression d'un gène en détruisant l'ARN messager. Il devient par la suite un spécialiste mondial de la régulation dite « épigénétique », qui agit sur l'expression des gènes sans en modifier la séquence et qui conditionne la différenciation des cellules et la plasticité des organismes par rapport à l'environnement.



Mutant Argonaute.

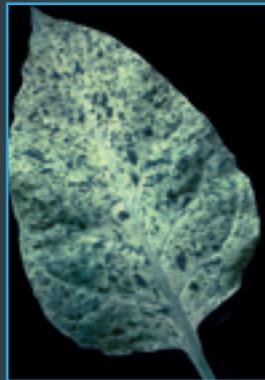


Mutant Argonaute d'*Arabidopsis thaliana*.

Les travaux d'Hervé Vaucheret recourent dans les années 2000 ceux de Catherine Bellini, qui étudie certains mutants obtenus dès 1990 par mutagenèse chimique sur les graines d'Arabette. Un mutant de développement particulier, baptisé Argonaute, mènera à l'identification d'une RNase qui détruit les transcrits cibles des petits RNA vecteurs de l'extinction, une enzyme nécessaire à l'initiation de l'extinction.

9 LES ÉLÉMENTS TRANSPOSABLES

A partir des travaux sur l'instabilité chlorophyllienne chez le tabac, initiés par Alain Deshayes à l'Inra de Dijon dans les années 1970, l'équipe de Marie-Angèle Grandbastien caractérise l'un des premiers rétro-transposons de plantes appelé Tnt1. La découverte des premiers éléments transposables végétaux a par ailleurs valu le prix Nobel de physiologie ou médecine, à l'américaine Barbara McClintock en 1983.



L'insertion de transposons dans le gène TL provoque une déficience chlorophyllienne. Cependant, ces mutations peuvent être réversibles car le transposon n'est pas stable. On observe différents modes de retour au phénotype sauvage (taille et fréquence des plages vertes) selon le moment où le transposon est excisé au cours de développement de l'apex.

Les éléments transposables sont des séquences répétées et mobiles, présentes en grande quantité dans tous les génomes. Les éléments transposables portent des gènes codant pour des enzymes qui leur permettent de se multiplier et de se déplacer de façon aléatoire dans le génome hôte, pouvant ainsi causer des mutations, délétères ou non. À ce titre, ces éléments transposables constituent un remarquable outil d'étiquetage des gènes.

En conclusion, les jalons et exemples présentés dans cette revue illustrent la puissante dynamique scientifique impulsée et soutenue dans la longue durée par les chercheurs en biologie moléculaire de Versailles. Cette dynamique, insérée dans le mouvement scientifique international, n'a cessé de s'amplifier tout au long des années 1990 et dans les années 2000, continuant à produire des avancées scientifiques remarquables à l'Inra de Versailles et dans d'autres laboratoires de l'institut.

ÉCRITS

Les textes publiés ci-après concernent deux personnalités scientifiques qui ont marqué l'histoire de la biologie cellulaire et moléculaire à l'Inra, entre la fin des années 1970 et le début des années 2000, aux côtés de Yves Chupeau, Alain Deshayes et Georges Pelletier. Bien que de natures très différentes, le récit de Michel Caboche et la notice biographique de Jean-Pierre Bourgin sont en cohérence avec les trois témoignages précédents, enrichissant et éclairant sous des aspects complémentaires la révolution biotechnologique dans le champ des productions végétales.

La publication de la notice biographique de Jean-Pierre Bourgin s'imposait presque d'elle-même tant ceux qui l'ont connu, et notamment les témoins publiés ici, accordent une importance à part à ce chercheur aux qualités scientifiques, humaines et managériales hors-normes. Ils lui reconnaissent notamment des inspirations scientifiques majeures et une contribution motrice de toute première importance pour l'ouverture des voies de recherche dans lesquelles ils se sont eux-mêmes engagés. Des investigations historiques plus approfondies seraient nécessaires pour mieux prendre la mesure de l'engagement et des résultats scientifiques de Jean-Pierre Bourgin ; mais d'ores et déjà, la très intéressante notice biographique rédigée par les Archives nationales, sur la base d'un travail déjà solide de Yves Chupeau, nous permet d'avoir accès à de précieux linéaments d'histoire qu'une exploitation systématique du fonds déposé aux Archives permettrait de compléter et d'approfondir.

Compte-tenu de ses contraintes de vie et de santé, Michel Caboche a préféré nous livrer un récit écrit de sa carrière de chercheur plutôt qu'un témoignage recueilli selon les règles habituelles d'Archorales. Le travail d'explicitation et de mise en forme qui lui a été demandé n'a pourtant pas été moins exigeant. Aidé par son épouse Marie-Claude, fort de précieux et bienveillants échanges avec Alain Deshayes, Georges Pelletier et Pascale Mollier, il s'est prêté avec attention à un travail d'édition dense réalisé par la rédaction d'Archorales.

Le long récit de Michel Caboche relate pour l'essentiel sa trajectoire scientifique, depuis sa formation et ses premiers travaux de recherche en génétique animale puis sur la biologie des plantes, jusqu'à son investissement dans la génomique végétale. Exceptionnelle par ses intuitions, ses résultats scientifiques et ses retombées, sa carrière est aussi particulièrement riche de relations scientifiques, ouvrant notamment sur une connaissance des réseaux internationaux de la recherche en biologie moléculaire. La richesse et l'importance des travaux de Michel Caboche ont été soulignés par diverses récompenses et décorations : Prix scientifique Philip Morris en 1990, Prix de la société Max Planck et de la fondation Alexander von Humboldt en 1996, accès à l'Academia Europaea en 1991, au statut de membre associé de l'Académie royale des sciences de Belgique en 1999, Chevalier de la légion d'honneur en 2010. Nul doute que les historiens des sciences, ou simplement les personnes curieuses de mieux connaître les détours, les stratégies et les alliances qui gouvernent la pensée et la pratique scientifique, trouveront dans cette contribution un matériau d'un grand intérêt pour mieux comprendre, dans l'histoire scientifique de l'Inra, les ressorts et les conditions de la révolution biotechnologique.

Que toutes celles et tous ceux qui ont contribué à la mise en forme de ces deux textes et qui ont permis leur publication soient ici vivement remerciés.



© Inra / Jean Weber.

Portrait de Michel Caboche dans son bureau à l'Inra de Versailles.

MICHEL CABOCHÉ

PARCOURS SCIENTIFIQUE D'UN BIOLOGISTE DE L'INRA

Le métier de chercheur est captivant. Il nécessite un investissement personnel maximal si on ne veut pas être devancé par les autres. Être devancé a une double conséquence : une dévaluation du travail effectué, et un sentiment d'avoir travaillé pour rien. Plus le thème de recherche est jugé de grande importance et plus il attire de nouveaux chercheurs avec lesquels il faut tantôt collaborer, tantôt entrer en compétition. Ce climat de concurrence est un puissant moteur de la recherche, mais il y a un prix à payer : il faut avoir une grande disponibilité.

Souvent, c'est la famille qui en fait les frais. Ceci a été le cas de ma propre famille et, en premier lieu, de Marie-Claude, mon épouse, qui jour après jour m'a soutenu dans ma recherche. En renonçant à mener une vie professionnelle, elle a énormément facilité mes propres changements. Elle a accepté de quitter Toulouse où nous nous plaisions beaucoup pour la banlieue parisienne. Elle a été aussi d'accord pour me suivre dans mes expatriations aux Etats-Unis et au Japon. Lorsque j'ai traversé des crises graves, Marie-Claude a été toujours là pour me redonner confiance. Les dix dernières années de ma carrière ont été particulièrement difficiles pour elle qui m'a vu écrasé sous l'effet conjugué, d'une part, d'un travail intense et frustrant car de plus en plus administratif / bureaucratique et, d'autre part, de la maladie qui s'est installée en moi. La création, à l'Inra de Versailles en 2002, de l'Unité de Recherche en Génomique Végétale (URGV) a été une réussite et, en même temps, un naufrage personnel. Ce récit commence donc par un grand MERCI à celle qui m'a suivi et soutenu dans cette aventure. Tous les deux, nous nous souviendrons également longtemps de la rencontre avec Marion Guillou quand je lui ai annoncé ma décision de prendre ma retraite, en l'informant du diagnostic médical, sans appel, qui venait d'être fait la semaine précédente. Je lui suis reconnaissant de m'avoir donné le statut de chercheur émérite qui m'a permis de rester en contact avec le monde de la recherche.

L'ÉVEIL À LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE ET L'INTÉRÊT POUR LA BIOLOGIE

LA FORMATION ET LA RECHERCHE À L'ÉCOLE POLYTECHNIQUE : L'OUVERTURE DE L'X À LA BIOLOGIE

Mon premier contact avec la recherche remonte aux événements de Mai 68, alors que je fais mes études à l'école Polytechnique que j'ai intégrée en 1966. C'était l'époque de la grande remise en question de la société et nous avons été nombreux à l'X à souhaiter faire autre chose que ce à quoi polytechnique nous préparait. « La Renault 16 à 30 ans » comme objectif professionnel ne nous motivait pas et nous étions nombreux à être attirés par la « botte recherche ». À cette époque les polytechniciens qui partaient dans l'industrie devaient payer une bonne partie des frais d'études (70 000 Francs de l'époque) et ceux qui choisissaient la voie du service public pour une durée suffisante avaient leurs frais d'étude payés par l'Etat. Cet aspect financier avait de l'importance pour un X issu de milieu modeste comme c'était mon cas, ayant grandi dans l'exploitation agricole de mon père en Picardie dans le Beauvaisis. Le choix du service public s'imposait donc et la recherche m'intéressait.

La proximité du laboratoire de physique nucléaire de Polytechnique, dirigé par le charismatique professeur Louis Leprince-Ringuet attirait quelques uns d'entre nous. Personnellement, je ne me sentais pas trop motivé par cette discipline qui nécessitait une démarche de recherche collective et l'accès, déjà à cette époque, à de grands instruments (accélérateurs de particules), ainsi qu'une spécialisation professionnelle (expérimentateur ou théoricien ?). J'avais envie d'avoir mon sujet de recherche bien à moi. Mais lequel ?

Nous étions plusieurs à avoir entendu parler de François Jacob et Jacques Monod, tous deux prix Nobel de médecine en 1965. L'idée nous est venue d'organiser un enseignement de biologie à Polytechnique. Il n'y avait jamais eu d'enseignement de ce type à l'école, probablement parce que la direction de l'X ne voyait pas bien ce qu'un jeune polytechnicien pouvait apporter à la recherche en biologie, sauf peut-être en biophysique. Nous avons donc contacté les grands biologistes dont nous avons entendu parler et à notre grande surprise quasiment tous ceux qui furent approchés acceptèrent de donner une conférence sur le sujet de leur choix. Ainsi Jacques Monod nous a initié à l'analyse génétique de régulations métaboliques dans une bactérie aboutissant au modèle de l'opéron lactose. Quand Monod a fini son exposé, il a voulu écrire la formule chimique du glucose sur le tableau noir, mais, hésitant sur la position des groupements OH de la molécule, il a fini en déclarant que ça n'avait pas d'importance. Monod voyait loin. On était dans la « high science », et ravis de ce contact direct avec un prix Nobel. Le neurobiologiste Jean-Pierre Changeux est venu lui aussi. Il nous a parlé de l'allostérie, un concept qu'il a formalisé avec Jacques Monod et Jeffries Wyman (les enzymes changent de forme en présence de certains substrats, qui de ce fait régulent leur vitesse de fonctionnement). Il y avait un peu de maths dans cette recherche et Changeux nous a fait comprendre que ce serait une orientation intéressante pour des « matheux » d'étudier les réactions catalysées par les enzymes.

Celui qui nous a le plus captivé a été François Gros, biologiste pionnier de la biologie cellulaire. Il avait l'art de tout rendre simple et limpide. Il nous a expliqué l'importance du « dogme » de la biologie moléculaire (l'ADN est copié en ARN et l'ARN à son tour traduit par les ribosomes pour faire des protéines très diverses, selon les règles du code génétique). François Gros avait la capacité d'écouter une journée de conférences sur un sujet de biologie qu'il ne connaissait pas et de résumer ce qui s'était dit comme s'il avait toujours travaillé dans ce domaine. Un autre intervenant a été Maurice Guéron, qui nous a fait visiter l'institut Pasteur et nous a initié aux outils de biophysique (ex : centrifugeuses, machines de RMN). Nous avons aussi invité Michel Gillois pour nous parler de la recherche en génétique sur les animaux à l'Inra. C'est Jean Croizé de Pourcelet qui avait rejoint Gillois pour faire des maths dans le domaine de la génétique quantitative qui nous avait mis en contact.

Alors que certains d'entre nous sont rentrés à l'institut Pasteur, comme Francis Berthelot, d'autres sont rentrés dans des laboratoires du CNRS, comme François Caron, camarade de caserne, aujourd'hui décédé, qui a étudié la paramécie, un protozoaire. Personnellement, j'étais encore hésitant, et je n'avais pas abandonné l'idée de faire de la géologie, ma passion depuis l'école primaire. Je collectionnais les oursins que je trouvais dans les champs et j'étais fasciné par la découverte de nodules de marcassite dans les carrières de craie de ma Picardie natale. Ces nodules de pyrite une fois cassés faisaient apparaître de magnifiques aiguilles de sulfure de fer et de ce fait je me suis intéressé aux cristaux.

Justement au laboratoire de chimie de l'Ecole Polytechnique dirigé par Emmanuel Grison, on faisait des travaux d'étude des cristaux et de Mai à Août 1968 j'ai réalisé un petit travail de cristallographie qui consistait à identifier la structure d'une molécule, le chloro 4 thienopyridazine, en utilisant les techniques de diffraction des rayons X sur les cristaux. Avec un traitement mathématique approprié, on convertit ces tâches en cartes de densité électronique entourant les atomes et on détermine la structure de la molécule. Pour cela, on utilisait un ordinateur IBM 1120 que l'on alimentait avec un programme informatique établi sur 4000 cartes perforées qui avaient la mauvaise habitude de se coincer en passant dans le lecteur ! Cette expérience de cristallographie m'a fait découvrir une recherche consommatrice de mathématiques, très éloignée de la collection des pierres et cristaux et j'ai donc abandonné cette orientation pour revenir à la biologie.

L'INTÉRÊT PRÉCOCE POUR LA BIOLOGIE

Enfant, je m'intéressais aussi aux animaux et aux plantes et je collectionnais aussi bien les crânes et les dents de petits animaux, que les plantes mises à sécher entre les feuilles de vieux livres que j'avais trouvés au grenier de notre maison. Cet intérêt pour les êtres vivants avait été stimulé par les travaux expérimentaux que nous faisons, dès la classe de seconde M', (scientifique avec une seule langue vivante) au lycée de Beauvais où j'ai été interne. Notre professeure de biologie, madame Méléard, nous faisait réaliser des expériences qui me passionnaient. Une expérience me revient à l'esprit. Mme Méléard avait récolté les branches d'une plante aquatique, l'élodée, qui produit des petites bulles à la base de sa tige lorsqu'elle est éclairée par la lumière. Nous avons identifié le gaz enfermé dans ces bulles (de l'oxygène qui stimule une flamme), puis nous avons déterminé quelle partie du spectre lumineux est active pour produire de l'oxygène. Nous avons ainsi été initié au processus de photosynthèse chez les plantes. Non seulement on admirait, mais on comprenait (un peu) ce qui se passait. Ainsi, les conférences de J. Monod et F. Gros sont tombées dans une oreille attentive, déjà éveillée à la biologie par une professeure pédagogue.

Ce sont les conférences que nous avons organisées en 1968 à Polytechnique qui ont éveillé mon intérêt pour la génétique, et c'est finalement cette discipline qui a été le point commun de toutes les recherches que j'ai

menées durant les quarante années de ma carrière scientifique. La génétique a ceci de particulier qu'elle permet d'analyser un processus biologique, par exemple la floraison ou la fixation de l'azote atmosphérique, sans avoir aucune connaissance de ses bases biochimiques. Avec son levier, Archimède était prêt à soulever le monde pourvu qu'on lui donne un point d'appui. Avec le levier que constitue le phénotypage de populations mutagénisées il est possible de répertorier (une partie importante) les gènes qui sont impliqués dans un processus. Les gènes sont identifiés par les pertes de fonction qu'ils occasionnent lorsqu'ils sont mutés. Ceci a été illustré de manière spectaculaire pour l'analyse de la segmentation chez la drosophile, et pour l'analyse de la structure de la fleur chez les plantes.

MES DÉBUTS DE CHERCHEUR : L'OUVERTURE DE LA GÉNÉTIQUE DE L'INRA À LA BIOLOGIE CELLULAIRE

L'INRA RECRUTE DES POLYTECHNICIENS « IGNARES EN BIOLOGIE »

Après mon stage au laboratoire d'Emmanuel Grison, Michel Gillois et Jean Croizé m'ont recontacté et convaincu de venir travailler à l'Inra. J'étais sensible aux arguments de Michel Gillois, très bon mathématicien, qui avait fait un travail important en génétique des animaux domestiques, permettant de calculer la consanguinité entre deux animaux de la même espèce. Il faut réduire au maximum cette consanguinité pour obtenir des animaux vigoureux et performants. Théorie et pratique servaient à améliorer l'élevage, ce qui me semblait un modèle de ce que je devrais faire.

Mais, Gillois avait un second domaine d'intérêt, celui de la génétique cellulaire. Il était convaincu que l'on pourrait avancer très vite en génétique en travaillant sur des cellules animales plutôt que sur des animaux entiers. Après les succès de la génétique bactérienne illustrés par le modèle de l'opéron lactose et la découverte de l'ADN support physique de l'hérédité, la communauté des biologistes moléculaire a commencé à réfléchir à la manière d'utiliser la génétique pour étudier des organismes pluricellulaires. Un obstacle important portait sur la fréquence des mutations. En bactériologie la fréquence de mutations spontanées pour un gène particulier était de l'ordre de 10^{-7} à 10^{-8} , ce qui nécessite un millilitre de culture bactérienne pour être observé/étudié. Si la fréquence de mutation des gènes était du même ordre de grandeur chez des organismes pluricellulaires tels que la souris, il fallait maintenir des populations de 10 à 100 millions d'animaux pour faire de la génétique sur cette espèce, ce qui est colossal. Deux approches permettaient de contourner ce problème. D'abord, la mutagenèse chimique qui peut multiplier par mille la fréquence de mutations. Ensuite, les cultures de cellules isolées permettent de manipuler aisément des populations de 100 000 à 10 millions de cellules. Les deux approches combinées, associées à une technique de régénération d'organismes à partir de cellules permettaient potentiellement d'analyser la fonction des gènes, tout au moins ceux qui sont exprimés en culture de cellules.



Au laboratoire de génétique cellulaire à Castanet Tolosan, au milieu des années 1970, Michel Caboche (à droite) avec Claude Chevalet, Jeanine et Nathalie Andrezza, Ginette Giffard.

C'est cette démarche qui nous a guidé, moi et trois autres camarades de promotion, Philippe Mulsant, Michel Poize et Alain Gourves, pour rejoindre à Toulouse le laboratoire Inra de génétique cellulaire dirigé par Michel Gillois. Nous pensions que de nombreuses fonctions étaient exprimées en culture de cellules, en particulier l'arsenal des gènes nécessaires aux fonctions de ménage (ex : voies de synthèse des acides aminés). Reprenant l'idée de F. Jacob (ce qui est vrai pour la souris est vrai pour l'éléphant !), ce travail de génétique cellulaire était proche conceptuellement du travail de génétique bactérienne en pleine période de découverte.

Michel Gillois avait séduit Jacques Poly, alors chef du Département de génétique animale et qui deviendra dix ans après le grand patron de l'Inra, ce dernier soutenant sans état d'âme les projets de son poulain. Un laboratoire de génétique cellulaire fut créé à Jouy-en-Josas en 1968 et la direction de l'Inra, qui avait soutenu auparavant le recrutement de Jean Croizé puis celui de Claude Chevalet, renforça son soutien au laboratoire naissant en ouvrant quatre postes d'agents contractuels scientifiques (ACS) en septembre 1968 pour nous quatre venus de Polytechnique. Ceci souleva un certain émoi à l'Inra : quatre postes étaient ouverts pour recruter des polytechniciens « complètement ignares en biologie » selon un tract syndical du Syndicat Général de la Recherche Agronomique (CFDT). Mais, une fois recrutés par l'Inra en tant qu'ACS, Michel Gillois avait un sérieux problème à résoudre : nous installer dans un laboratoire ! En attendant de voir l'Inra construire le laboratoire à Toulouse, nous avons été logés dans une sorte de clapier sur le site du CNRZ à Jouy.

En ce qui me concerne, j'avais une motivation supplémentaire : issu du monde agricole, j'avais une dette morale à rembourser à ma famille qui m'avait soutenu dans mes études pour me voir finalement quitter la ferme natale et laisser mon père sans successeur pour conduire cette ferme. En entrant à l'Inra j'avais l'impression que je pourrais être utile au monde agricole tout en réalisant mon rêve de devenir chercheur.

L'APPROFONDISSEMENT DES CONNAISSANCES EN BIOLOGIE ET L'OUVERTURE AUX APPROCHES BIOCHIMIQUES

Durant l'année scolaire 1968-1969, j'ai suivi à l'Université d'Orsay, au pas de charge, des cours de biologie qui m'ont permis d'obtenir un certificat de maîtrise de biologie structurale et métabolique, ainsi qu'un certificat de biochimie physicochimique et macromoléculaire. Les cours de Jean Claude Patte et d'Hubert Clauser étaient remarquables, par contre, Edgard Lederer nous assénait des dizaines de structures de lipides divers et variés. Je relève ceci pour dire qu'un bon scientifique n'est pas toujours un bon enseignant ; en effet, sur deux cents élèves qui suivaient ses cours à la rentrée, une quinzaine tenaient le coup jusqu'au bout ! Ces certificats obtenus, nous avons tous quatre été promus, après concours, assistants de recherche à l'Inra pour travailler au laboratoire de génétique cellulaire de Michel Gillois.

En plus des cours suivis à Orsay, j'ai effectué un travail expérimental, non pas à Jouy-en-Josas, mais à l'Inra de Versailles dans le laboratoire de Jean Mossé, qui m'a ouvert aux approches biochimiques. Jacques Landry, excellent biochimiste, m'a appris à faire de la chromatographie des protéines du sang pour en purifier certaines, dont la fêtuine. Gillois m'avait confié le soin de mettre au point des milieux de culture qui permettraient la multiplication de cellules bovines, et la fêtuine était suspectée d'être un élément nutritif approprié pour les cultures. Landry travaillait avec Thérèse Moureaux pour identifier et séparer les protéines de réserve des graines.

Ce stage terminé j'ai préparé un DEA co-dirigé par Marianne Grunberg-Manago, John Michelson et Franek Chapeville, tous trois figures de proue de la biologie moléculaire en marche à Paris. Encore me fallait-il trouver un laboratoire d'accueil pour faire ce travail de DEA.

LES VÉRITABLES DÉBUTS DE MA CARRIÈRE DE CHERCHEUR

Sur les recommandations de Chapeville, j'ai frappé à la porte du laboratoire de Guy Pétrissant installé à Jouy dans le bâtiment de physiologie de la lactation du CNRZ. Guy Pétrissant avait une carrière atypique. Après une décennie de vétérinaire dans la Creuse, il s'était présenté à l'Inra qui l'avait embauché. Il s'intéressait aux mécanismes de synthèse des protéines. C'était une figure. Il commençait sa journée par la lecture d'un classique, durant mon stage les mémoires du cardinal de Retz, dont il extrayait des passages les plus brillants qu'il recopiait sur un tableau accroché au mur du labo pour l'éducation du laboratoire. Son ironie était mordante à l'égard de ceux qui manquaient de rigueur scientifique. En collaboration avec Chapeville il avait purifié le tARN initiateur de la synthèse des protéines par les ribosomes et montré qu'il s'agissait d'une formyl-méthionine.



Michel Caboche avec, à sa droite Guy Pétrissant, qui l'accueille en 1970 pour son stage de DEA de biologie moléculaire (réalisé à l'Université Paris 6 Pierre et Marie Curie) au sein de son laboratoire Inra installé au Centre national de recherche zootechnique (CNRZ) de Jouy-en-Josas dans le bâtiment de physiologie de la lactation.

© Inra / Collection Caboche.

Il m'avait affecté un petit coin de paillasse où j'étais chargé de caractériser l'enzyme d'activation de la méthionine par liaison covalente à l'ARN de transfert approprié, prélude à l'incorporation de cet acide aminé dans la synthèse protéique. J'ai donc purifié la méthionyl-³H-ARN synthétase et constaté, à notre grand étonnement, que cette enzyme était associée à un complexe macromoléculaire, ce qui a été confirmé depuis.

Dans le climat bouillonnant des années 1950-1960 de grandes avancées ont été faites : découverte de la structure et de la fonction de l'ADN, découverte des ARN, du code génétique, etc. Tout ceci a été rassemblé dans le concept de biologie moléculaire. C'est l'époque où de grands physiciens décident de passer à la biologie. On choisit des modèles simples à étudier tels que le cycle des phages (maladies des bactéries) et on apprend à réfléchir à ces questions en faisant « des expériences par la pensée » que l'on s'efforce de valider par des travaux de biologie. Michel Gillois, intéressé par les animaux domestiques, pensait que les outils de la biologie moléculaire et cellulaire permettaient d'imaginer des approches expérimentales nouvelles et fécondes. De son côté, Yves Demarly voulait introduire les cultures de tissus et de cellules végétales dans la sélection des plantes cultivées. Ils ont réuni un petit groupe

de jeunes chercheurs avec lequel ils analysent les publications de la nouvelle science que constitue la biologie moléculaire (ce que l'on appelle aujourd'hui un « Journal Club »). Qui sont leurs élèves ? Le groupe des six polytechniciens de Michel Gillois, ainsi que Pierre Boistard, Jean Dénarié, Jean Echalié, Jean Mossé, Georges Pelletier. Ce n'est que bien longtemps après que j'ai réalisé combien ce « Journal club » nous avait apporté en nous ouvrant aux travaux pionniers du moment.

MA THÈSE AU LABORATOIRE DE GÉNÉTIQUE CELLULAIRE DE TOULOUSE (SEPTEMBRE 1970-SEPTEMBRE 1977)

L'APPRENTISSAGE DE L'ERREUR SCIENTIFIQUE

Avec Landry et Pétrissant, j'ai acquis un peu plus de rigueur que je n'en avais naturellement et j'ai découvert à cette occasion ces amoureux du travail bien fait et de la belle ouvrage que sont les biochimistes ! Chapeville était ravi de mon stage et il s'est évertué à me convaincre de venir faire ma thèse à l'Université Pierre et Marie Curie. De son côté, Gillois m'offrait l'accès à un laboratoire flambant neuf à Toulouse dans la belle région Midi-Pyrénées, assez près de la montagne et des rivières souterraines pour me convaincre.

Mon DEA en poche, je suis parti à l'Inra de Toulouse, malgré les avertissements de Chapeville, avec Claude Chevalet, Philippe Mulsant et Geneviève Echard. Marie-Claude avec qui je m'étais marié en juillet, deux mois avant notre déménagement, avait été embauchée, elle aussi, dans le laboratoire (elle a travaillé avec Geneviève Echard).

L'idée de Michel Gillois était simple : faire de la génétique sur cellules somatiques haploïdes (l'intérêt étant de repérer chez les haploïdes les mutations récessives dont les effets phénotypiques sont invisibles à l'état hétérozygote) et repasser au stade diploïde pour constituer ainsi un cycle parasexuel. Cette idée était empruntée aux travaux de Jean Nitsch et ses collaborateurs (Jean Pierre Bourgin), qui avaient mis au point l'haplo-diploïdisation chez le tabac (génération de plantes haploïdes par culture d'anthers). Pour mener à bien le projet il fallait disposer d'une technique d'haploïdisation efficace sur cellules animales. Michel Gillois et Geneviève Echard avaient observé, disaient-ils, des mitoses haploïdes consécutivement à un traitement de cultures de cellules de bovins par une molécule apparentée à un acide aminé, la para-fluoro-phenylalanine (PFP). Les travaux avaient été publiés dans les compte-rendus de l'Académie des Sciences, ce qui me faisait penser qu'ils étaient pertinents. J'ai donc commencé à cultiver des cellules animales dans la perspective d'isoler des mutants à partir de cellules normales ou haploïdes, en m'évertuant à obtenir des conditions de prolifération cellulaire à faible densité pour faciliter l'isolement de ces mutants, sans besoin de « conditionnement » des milieux de culture.

Juste avant notre départ à Toulouse, Michel Gillois a été invité à donner une conférence dans le laboratoire du CNRS de Boris Ephrussi et Mary Weiss au Centre de génétique moléculaire de Gif-sur-Yvette. Boris

Ephrussi, GW Beadle et E. Tatum avaient démontré la relation un gène/une enzyme dans les années 1930 et 1940. Michel Gillois pensait que cette conférence allait consacrer ses travaux. En fait ce fut un fiasco : l'équipe d'Ephrussi a quitté la salle de conférence sans poser une seule question, en signe de réprobation après la présentation orale que Michel Gillois a fait de ses recherches.

Quelques mois après cette visite à Gif, notre laboratoire déménageait à Toulouse. Michel Gillois avait vu grand pour créer un laboratoire de génétique cellulaire. Une aile était constituée d'équipements importants (une énorme chaudière pour produire de la vapeur pour les autoclaves, un équipement de conditionnement d'air...) et une salle de travail comportant une vingtaine de postes de travail. Il y avait aussi un labo de cytologie et deux labos de biochimie. Arrivé à Toulouse, j'ai repris les lames utilisées par Michel Gillois et Geneviève Echarde, et j'ai observé au microscope les cellules préalablement traitées à la PFP, une molécule apparentée à un acide aminé qui était sensée, d'après des observations préliminaires induire des mitoses haploïdes. J'ai repéré des mitoses incomplètes (n chromosomes pris au hasard) mais pas de mitoses haploïdes (n chromosomes, un de chaque type). Ces mitoses incomplètes résultaient probablement des chocs osmotiques qui sont effectués pour « étaler » les chromosomes en métaphase. Les lignées haploïdes n'existaient pas. Mon sujet de thèse débutait bien mal !

Le climat se tendait entre moi et Gillois pour des questions scientifiques (la désapprobation de Boris Ephrussi tournait dans ma tête). Elles se dégradaient aussi car il se sentait perdre le contrôle du laboratoire, le personnel interagissant directement avec nous pour le règlement des problèmes (nous étions tous très jeunes).

LE DÉVELOPPEMENT DE LA GÉNÉTIQUE SUR LES CELLULES ANIMALES

Malgré cela, je persistais dans l'effort de faire de la génétique sur des cellules animales. Une difficulté cependant : les cellules animales cultivées *in vitro* gardent la « mémoire » du tissu dont elles sont dérivées. Par exemple, les cellules de rein de hamster syrien gardent la capacité de fabriquer de la méthionine à partir de l'homocystéine comme le tissu de rein dont elles proviennent. Par contre les cellules épithéliales ainsi que les cultures cellulaires qui en dérivent n'ont pas cette capacité. Et pourtant leur ADN est identique. Il y a donc une différence de phénotype entre ces deux types cellulaires dont la cause n'est pas une mutation, mais une régulation différente maintenue à long terme au cours de la culture de ces cellules. Ces différences sont dites épi-génétiques, et leur existence a été attribuée à une structuration différente de l'emballage de l'ADN, par la chromatine, dans les chromosomes. Ces mécanismes épigénétiques étaient pour l'essentiel encore inconnus à cette époque. La génétique des bactéries déjà bien développée dans les années soixante-dix avait montré, par ailleurs, que des mutations affectant un gène codant pour une enzyme de synthèse d'un acide aminé provoquent des auxotrophies. Par exemple, des mutations affectant la voie de synthèse de la méthionine pouvaient rendre la bactérie auxotrophe pour cet acide aminé, c'est-à-dire incapable de se multiplier sans méthionine dans le milieu de culture. Mais, comment distinguer une mutation d'une modification épigénétique ? Je m'étais dit que le traitement de cultures de cellules avec des agents mutagènes qui modifient l'ADN sélectivement devrait accroître la fréquence de mutations par rapport aux cultures non mutagénisées, alors que des processus épigénétiques ne devraient pas être modifiés par traitement mutagène. J'ai donc mis au point une méthode d'obtention de mutations à très faible fréquence qui devrait permettre de distinguer les deux types d'événements.

Sur la base de mes premiers résultats, je décidais d'aller trouver Gérard Buttin à l'institut Pasteur pour me conseiller dans la poursuite de mon travail de thèse. Il a accepté de me rencontrer une demi-journée par trimestre pour faire le point sur mon travail, tout en laissant Michel Gillois rester mon patron de thèse officiel. J'ai pu ainsi continuer ma recherche et préserver mes relations avec Michel Gillois. Au cours de cette seconde partie de mon travail, j'ai développé de fructueuses relations avec Jean-Pierre Bachellerie, François Amalric et Jacques Hatzfeld, avec le soutien enthousiaste de leur patron, le Professeur Jean-Pierre Zalta de l'Université Paul Sabatier à Toulouse. Zalta était un pionnier de la biologie moléculaire. Il manipulait les produits radioactifs de manière peu recommandable (c'est en tout cas ce que j'ai découvert quand j'ai suivi une formation à la manipulation de la radioactivité à l'institut national des sciences et techniques nucléaires (INSTN) du Commissariat à l'énergie atomique (CEA). Ultérieurement, j'ai aussi collaboré avec Claude Labonardière qui était dans l'équipe d'Alain Paraf de l'INA Paris-Grignon. Que ce soit à Toulouse chez Zalta ou à Grignon chez Paraf, il y avait une vie scientifique joyeuse et motivante entretenue par ces deux patrons de laboratoire.

Zalta, à qui je m'étais ouvert de mes relations difficiles avec Gillois, m'avait dit que c'était pour moi une chance et une excellente formation, car ceci m'avait obligé à faire face et à prendre mon indépendance scientifique ! Voir le côté positif des choses, ne pas se replier sur ses déboires, voilà deux conseils qui m'ont servi en de nombreuses circonstances.

Finalement, j'ai soutenu ma thèse en 1977 avec Gillois et Buttin dans mon jury ! Mais pour des raisons évidentes, ni l'un ni l'autre n'ont cosigné mes publications. Je dois beaucoup à Gérard Buttin, qui m'a évité le naufrage en cours de thèse. Il a cru en ma bonne foi et il a apaisé ce qui aurait pu devenir l'occasion de querelles répétées avec Michel Gillois. De cette période sont aussi nées plusieurs amitiés durables avec J. P. Bachelier, C. Chevalet, P. Mulsant, et C. Labonnardière en particulier.

Que conclure de ce travail de thèse ? J'ai appris à induire des mutations dans des cultures de cellules somatiques et à isoler certaines classes de mutants caractérisables par des travaux de biochimie. Même si on ne pouvait pas développer un cycle parasexuel, on pouvait isoler des mutants de cellules somatiques diploïdes. Restait cependant une certaine frustration. La publication de travaux de génétique de cellules somatiques était souvent critiquée : êtes vous certain que vous avez obtenu des mutations, et pas simplement des variations somaclonales de nature épigénétique ? Pour être levé, ce doute au sujet des cellules somatiques nécessitait l'usage d'outils moléculaires. En 1975, la recherche de mutations dans les gènes en était encore à ses débuts et son emploi restreint à l'étude des bactéries.

DE TOULOUSE À VERSAILLES : DE LA GÉNÉTIQUE CELLULAIRE ANIMALE À LA BIOLOGIE CELLULAIRE VÉGÉTALE

LE CHOIX DU DOMAINE VÉGÉTAL ET DU LABORATOIRE DE BIOLOGIE CELLULAIRE (LBC)

Dans le cadre des séminaires bibliographiques organisés par Gillois et Demarly, nos collègues végétalistes nous montraient des travaux de régénération de plantes à partir de tissus, travaux qui nous faisaient rêver. La génétique sur des cellules animales se révélait à la fois captivante et frustrante : on ne pouvait pas régénérer ces cellules en animaux viables. Il était, et est encore, impossible d'obtenir un animal à partir d'une cellule. Et à l'époque, on ne disposait pas des outils moléculaires que l'on a maintenant pour contourner cette limitation. Au contraire régénérer une plante à partir d'une cellule végétale isolée était possible pour certaines espèces comme le tabac. J'ai pensé qu'il y avait plus de perspectives à travailler dans le domaine végétal où il est possible de faire de la génétique aussi bien sur cellule isolée que sur plante entière grâce au processus de régénération. Grâce à la régénération on pourrait effectuer une analyse génétique de la base d'une variation de phénotype exprimée au niveau cellulaire. Une autre grande nouvelle était que l'on pouvait fusionner deux cellules végétales de deux espèces différentes et régénérer des plantes hybrides.

Régénérer, fusionner, c'était un savoir faire existant à Versailles, dans ce qui restait du laboratoire créé par Georges Morel, emporté par une crise cardiaque en 1974. Georges Morel restera une grande figure de la recherche sur les cellules végétales. On lui doit la mise au point de cultures de méristèmes permettant



© Inra.

Georges Morel entre le professeur Edward Cocking de l'université de Nottingham (inventeur des protoplastes de plantes), et le professeur Oluf Gamborg de Saskatoon (Canada), en septembre 1972, sortant d'un restaurant à Versailles, lors du 1^{er} colloque international « Protoplastes et fusion cellulaire », présidé par Georges Morel, et organisé avec Jacques Tempé du CNRS.

d'éliminer les viroses dans les espèces multipliées par voie végétative, ainsi que la mise au point de techniques de multiplication des orchidées in vitro. On lui doit aussi le concept de transfert d'information génétique des bactéries de type *Agrobacterium* aux plantes qui sont leur cible, aboutissant à la formation de tumeurs appelées « crown gall ». Morel a eu l'intuition que les opines, qui sont des molécules marqueurs de ces tumeurs seraient révélatrices du transfert de gènes d'*Agrobacterium* à la cellule végétale. La réalité de ce transfert sera à la base de la production de plantes génétiquement modifiées, les fameux OGM.

Yves Chupeau et Jean-Pierre Bourgin, héritiers spirituels de Georges Morel, essayaient de survivre au traumatisme de son décès. Ils souhaitaient se séparer du laboratoire de Jacques Tempé. Ils ont initié le laboratoire de biologie cellulaire (LBC) avec deux autres scientifiques, Jacques Tourneur et Dominique Expert. En 1977, le LBC comprenait ces quatre scientifiques (Bourgin, Chupeau, Expert et Tourneur) et co-existait avec le laboratoire rival de Jacques Tempé. Jacques Tempé, au même titre que Yves Chupeau, était un héritier spirituel de Morel avec qui il avait découvert les opines, molécules synthétisées par les tumeurs de crown gall au bénéfice de l'Agrobactérie qui induit ces tumeurs et s'en nourrit (Jacques se plaisait à dire que la transformation par *Agrobacterium* est une colonisation génétique naturelle). Cependant, pas de communication entre les deux laboratoires, sauf pour des querelles de place. Consécutivement au décès de Georges Morel en 1974, les collègues du bâtiment auraient souhaité voir fermer le laboratoire de Bourgin et Chupeau. Malgré les démarches de Jacques Mossé en ce sens et après diverses péripéties, la direction de l'Inra ne l'a pas suivi, a nommé Jean-Pierre Bourgin directeur du LBC (à la suite de Gérard Comtesse nommé précédemment). Ainsi, sous la direction de Bourgin et Chupeau, grand intendant du petit royaume LBC, le laboratoire est devenu une terre de liberté où se sont retrouvés d'autres scientifiques qui vivaient mal là où ils avaient été affectés, venant d'autres départements de recherche que le département de Physiologie végétale auquel était rattaché le LBC. Ceux qui ont rejoint le LBC voyaient s'ouvrir de nouvelles perspectives pour développer des champs de recherche que, pour des raisons diverses, ils ne pouvaient mettre en œuvre ailleurs dans l'Inra. J'ai été le premier à frapper à la porte en 1977 et j'ai été bien reçu. Yves et Jean-Pierre m'ont accueilli à bras ouverts. Bourgin avait comme interlocuteurs le chef du département de physiologie végétale, à l'époque Claude Martin à l'Inra de Dijon, et le directeur scientifique des productions végétales, Jean Marrou.

Ma migration à Versailles a fait l'objet de discussions animées au département de Génétique animale. Bertrand Vissac qui le dirigeait voulait me garder à Toulouse et menaçait de freiner mon avancement si je n'obéissais pas. Après une discussion, arrosée d'un plein verre de whisky, avec Jacques Poly, vieux comparse et ami de Vissac, j'ai finalement été autorisé à rejoindre Versailles.

PARTICIPER À LA DYNAMIQUE SCIENTIFIQUE DU LABORATOIRE DE BIOLOGIE CELLULAIRE

Y. Chupeau et J.-P. Bourgin avaient déjà, l'un et l'autre, acquis une réputation internationale. Yves, qui avait travaillé avec Georges Morel, avait obtenu les premiers hybrides somatiques issus de la fusion de protoplastes de deux espèces différentes, aboutissant ainsi à la création de tabacs hybrides synthétiques. Quant à Jean-Pierre, lors de son diplôme d'étude approfondie (DEA) chez Jean Nitsch, il avait mis au point une technique d'obtention de plantes haploïdes à partir de cultures d'anthères de tabac. Haploïdiser une plante permettait d'en dévoiler les caractères récessifs éventuellement indésirables et la sélection d'haploïdes performants permettait, ensuite, la construction de génotypes « élites » par haploïdisation suivie d'une diploïdisation.

Jean-Pierre partageait mon intérêt pour la génétique cellulaire. D'une manière parallèle à la mienne sur cellules animales, il avait mis au point un crible sélectif (résistance à la valine) qui lui avait permis d'isoler, à partir de cultures de *N. plumbaginifolia* haploïdes, des colonies de cellules résistantes à cet acide aminé. La régénération de plantes à partir de ces colonies a permis de faire une analyse génétique des phénotypes de résistance à la valine. Ce travail démontrait qu'il était possible de faire des travaux de génétique cellulaire sur une plante de manière analogue aux travaux de génétique bactérienne.

Il y avait cependant une difficulté technique à résoudre pour permettre ces travaux : pour sélectionner une colonie mutante dans une culture de cellules, il faut que cette colonie puisse se développer sans la coopération



© Inra / Jean Weber

Jean-Pierre Bourgin, dans les années 1980, dans l'amphithéâtre du centre Inra de Versailles à l'occasion d'une journée consacrée à la présentation des travaux scientifiques des laboratoires de recherches du centre.



Michel Caboche en 1977, au laboratoire de biologie cellulaire, s'initie à la préparation de protoplastes.

© Inra.

des cellules voisines (conditionnement du milieu). Dans le règne animal des milieux permettant la croissance clonale, croissance d'une cellule isolée, et non d'un amas de cellules, avaient été mis au point. Il restait à faire la même chose pour les cultures de cellules végétales, tâche sur laquelle je me suis concentré.

J'ai eu la grosse surprise de constater que les milieux de culture établis pour cultiver des cellules végétales étaient en fait toxiques pour ces cellules cultivées à faible densité ($ex \leq 100$ cellules/ml). Cette toxicité est due à la présence d'auxine à forte concentration dans les milieux de culture usuels. J'ai pu montrer que l'emploi d'acide naphthalène acétique, une auxine synthétique et stable dans les milieux de culture à des concentrations micromolaires permet la croissance clonale des cellules mutantes. Ce résultat s'est par la suite révélé très utile pour préciser les facteurs qui contribuent à la régénération de tissus.

Ce petit travail montre que la notion de croissance clonale, qui était perçue comme importante par les chercheurs travaillant sur les cellules somatiques animales, peut l'être également pour les cellules végétales, alors que la question n'était même pas posée. Cela illustre une situation fréquente, à savoir que lorsque l'on change de domaine de recherche on peut apporter un regard neuf sur certains aspects.

Le bilan de mes deux premières années passées à Versailles, en 1978 et 1979, a été très positif. Je m'étais initié aux techniques de biologie cellulaire végétale et en particulier de régénération de plantes à partir de colonies cellulaires. Les travaux que Bourgin menait sur la résistance à la valine m'avaient convaincu de la possibilité de faire de la génétique cellulaire sur cellules végétales, en employant *N. plumbaginifolia* comme matériel d'étude. Il y avait cependant une pierre qui manquait à l'édifice. Je souhaitais pouvoir analyser les mutants issus de cribles cellulaires avec les outils de la biologie moléculaire. Il me semblait nécessaire de comparer les processus de mutations opérant au niveau plante entière avec les processus de mutations opérant in vitro en cultures de cellules afin de pouvoir répondre à la question de l'existence possible de processus de mutation spécifiques en conditions in vitro.

L'accès aux gènes permettrait d'étudier ce qui se passe, mais en 1979 ce n'était pas trivial de cloner un gène de plante et de l'étudier in vitro. Aux Etats-Unis, par exemple, les connaissances moléculaires en biologie végétale étaient encore réduites. Dans le laboratoire pionnier de Laurence Bogorad, John Bedbrook avait commencé à caractériser le génome chloroplastique des plantes en 1977 et cloné par un ADNc de la petite sous unité de la Rubisco en 1980. En France, la seule équipe qui s'efforçait de cloner et étudier des gènes de plantes était l'équipe de Jacqueline Fleck du laboratoire de virologie de Léon Hirt à l'Institut de biologie moléculaire des plantes (IBMP) du CNRS à Strasbourg qui étudiait elle aussi le gène de la Rubisco du tabac. Je me suis résolu à faire un stage postdoctoral qui me permettrait d'acquérir un savoir faire en biologie moléculaire. Je décidais donc de partir aux Etats-Unis.

POST DOCTORAT AUX ETATS-UNIS : APPRENDRE LES TECHNIQUES DE BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

En Septembre 1979, j'ai quitté Versailles pour rejoindre le laboratoire de Karl Gordon Lark à l'Université d'Utah à Salt Lake City. Cette université visait l'excellence en essayant de recruter les meilleurs scientifiques. Ainsi, dans le bâtiment de biologie où je travaillais se trouvait le laboratoire de Ray Gesteland, ancien directeur adjoint de Cold Spring Harbor Laboratory, financé par la prestigieuse fondation Howard Hughes ainsi que les laboratoires réputés de Bruno Oliveira et John Roth. Le laboratoire de Gordon m'avait attiré. Gordon avait fait des travaux de premier plan sur la réplication de l'ADN chez *E. Coli* et sa régulation par la disponibilité des nutriments. Dans son laboratoire, il y avait plusieurs équipes travaillant sur ce thème et une nouvelle équipe étudiait la réplication de l'ADN dans des cellules végétales. De ce fait, les techniques de biologie moléculaire mises au point sur les bactéries pouvaient être utilisées pour les travaux sur les plantes. Gordon de son côté était intéressé par mes « fraîches » connaissances en biologie cellulaire végétale. À mon arrivée nous avons eu d'emblée une discussion serrée. Gordon me voyait dans le laboratoire comme le biologiste cellulaire de service mais, de mon côté, je voulais apprendre les nouvelles techniques de biologie moléculaire. Il a accepté que je fasse du moléculaire quand j'ai fait valoir le fait que mon financement postdoctoral était assuré par l'Inra et que si nécessaire je pourrais avec mon salaire aller travailler dans un autre laboratoire du bâtiment, celui de Ray Gesteland. Finalement, Gordon a été content de me garder comme biologiste moléculaire débutant dans son laboratoire. L'ambiance du labo était unique. Nous étions trois postdocs, Gerd Weber venu d'Allemagne, Ruth Roman, mexicaine et moi. En janvier 1980, l'équipe s'est élargie avec l'arrivée de trois postdocs chinois.

Dans le laboratoire de K.G. Lark, j'ai surtout collaboré avec Ruth Roman. Pour elle, la réussite de sa recherche conditionnait l'obtention d'un poste d'enseignant chercheur à l'Université de Mexico, situation bien différente de la mienne déjà sur poste Inra. Pour étudier la réplication de l'ADN dans des cellules végétales, il nous

fallait extraire cet ADN après incorporation de bases nucléotidiques marquées et l'analyser. Extraire l'ADN de cellules végétales cultivées en suspension n'est pas aisé car ces cellules sont très difficiles à casser. Pour des raisons de facilité d'extraction de l'ADN, nous avons donc choisi de travailler avec des noyaux de cellules de soja que Ruth m'a appris à purifier à partir de préparation de protoplastes. Ces noyaux étaient incubés avec des bases nucléotidiques marquées (au ^{32}P ou au tritium) durant une période assez courte (30 min).

De ce travail nous avons conclu que plusieurs mécanismes de réplication sont à l'œuvre lorsqu'une cellule végétale réplique son ADN. Ces résultats nouveaux ont été publiés dans les Proceedings of the National Academy of Sciences (PNAS) et bien accueillis. Malheureusement, ce modèle d'étude (cellules de soja en culture) n'était pas adapté à une analyse génétique (les cellules de soja cultivées in vitro ne peuvent pas être régénérées en plantes viables, de plus elles ont un génome complexe issu d'une tétraploïdisation récente). Bien que les cultures en suspension de cellules de soja se soient révélées adaptées à des approches biochimiques, ce modèle expérimental n'était pas idéal. Outre leur génome complexe, elles ne constituent donc pas un modèle d'étude adapté à une analyse génétique. Tout au long de ma carrière scientifique, j'ai appris à anticiper les avantages et les difficultés qui résultent du choix d'un modèle expérimental.

LE RETOUR EN FRANCE : IMPORTER LES COMPÉTENCES EN BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

A mon retour des Etats-Unis, en 1980, j'ai rejoint la petite équipe de Bourgin et Chupeau qui m'avait accueilli trois ans plus tôt, apportant des compétences nouvelles en biologie moléculaire, attestées par la présence du « Maniatis » livre de chevet des biologistes moléculaires dans ma petite bibliothèque. Mais que faire muni de ces connaissances nouvelles ? Jean-Pierre continuait son projet de génétique cellulaire sur la résistance à la valine. Une nouvelle recrue, Annie Marion-Poll est venue en thèse avec Jean-Pierre et j'ai d'abord suivi son travail avec lui. Après mûre réflexion, je me suis décidé à étudier la voie d'assimilation du nitrate, fonction essentielle dans le règne végétal. J'avais été le spectateur d'un thésard malchanceux du laboratoire de Ray Gesteland, qui étudiait sans grand succès l'assimilation du nitrate dans des cellules de soja que K. G. Lark lui avait passé. Je pouvais faire mieux !

La réalisation de ce projet devait s'étaler sur une période de quelques huit années, il a impliqué le recrutement de plusieurs chercheurs au laboratoire et engendré de nombreuses collaborations. Bien que cette aventure ne se soit pas déroulée de manière linéaire, trois phases distinctes peuvent être distinguées : l'isolement et la caractérisation de mutants nitrate réductase chez *Nicotiana plumbaginifolia* ; le clonage du gène de la nitrate réductase (Nia) chez la même espèce ; et l'étude de la régulation du gène Nia chez *Nicotiana plumbaginifolia* et la tomate.



À l'Institut du Tabac de Bergerac au début des années 1980, réunion scientifique avec la SEITA, Michel Caboche avec, à sa gauche, un étudiant et René Delon Directeur de L'institut de Bergerac.

ETUDE DU MÉTABOLISME AZOTÉ CHEZ *NICOTIANA PLUMBAGINIFOLIA* : ISOLEMENT ET CARACTÉRISATION DE MUTANTS NITRATE RÉDUCTASE DÉFICIENTS

Le modèle d'étude *Nicotiana plumbaginifolia* mis au point par Jean-Pierre me semblait idéal pour lancer un projet d'étude du métabolisme azoté. Avec l'aide de Annie Marion-Poll, nous avons rapidement mis au point un crible de sélection de colonies cellulaires résistantes au chlorate dérivées de protoplastes haploïdes de *N. plumbaginifolia*. Ce crible était conçu pour permettre la croissance clonale des colonies survivant à l'application du chlorate. Cette résistance au chlorate résultait de l'absence d'activité nitrate reductase, enzyme qui convertit le chlorate en chlorite, une molécule qui détruit les chloroplastes et tue les cellules. Les colonies résistantes au chlorate étaient testées sur trois milieux différents : le milieu sélectif contenant du chlorate ; un milieu de culture contenant du nitrate comme seule source azotée ; un milieu de culture témoin contenant de l'azote réduit (succinate d'ammonium). La résistance au chlorate se révélait associée à l'incapacité d'utiliser le nitrate tout en gardant l'aptitude à utiliser l'ammonium. Les colonies résistantes pouvaient être régénérées sur le milieu contenant du succinate d'ammonium.

Les plantes ainsi régénérées à partir de colonies résistantes au chlorate ne peuvent pas se développer sur leurs propres racines, même en présence d'ammonium. Restait à faire leur analyse génétique. Nous avons dû utiliser un subterfuge pour passer ces plantes résistantes au chlorate en serre et les faire fleurir, condition indispensable pour des études génétiques. Elles ne se développaient pas sur leurs racines, même en présence d'ammonium et nous avons dû greffer ces plantes sur des porte greffes de *N. tabacum*. Jacques Goujaud, technicien de serre remarquable, a apporté une aide précieuse en effectuant des dizaines de greffes nécessaires à ces travaux. De cette manière il était possible d'obtenir des rameaux fleuris à partir des greffes et d'être certains que ce ne sont pas des rejets du porte greffe qui ont poussé. L'analyse des autofécondations et des fécondations croisées par *N. plumbaginifolia* « sauvage » a montré que les plantes chlorate résistantes transmettent l'incapacité à utiliser le nitrate dans leur descendance comme un marqueur génétique récessif. Les graines chlorate résistantes semées sur nitrate seul développent des plantules albinos, ce qui indique un étroit couplage entre photosynthèse et assimilation du nitrate. Un grand nombre de mutants ont été obtenus et caractérisés.

Jérôme Gabard et Frédérique Pelsy ont croisé deux à deux ces divers mutants pour établir les groupes de complémentation. S'ils sont affectés sur le même gène les graines issues des croisements seront, comme les parents, incapables de pousser sur nitrate. Ainsi nous avons constitué sept groupes de complémentation

différents dont la nature biochimique restait à préciser. Un criblage supplémentaire de mutants dans une population M2 de graines mutagénisées de *N. Plumbaginifolia* a permis de compléter cette collection. Les mutants étaient sélectionnés sur la base d'un phénotype chlorotique sur nitrate, supprimé par transfert sur succinate d'ammonium. Plus tard, un criblage de même type a permis d'isoler des mutants NR-de tomate.

Thérèse Moureaux et Chistian Meyer ont mis au point les dosages de l'activité nitrate reductase (NR) et leurs analyses biochimiques ont montré que tous les mutants étaient, comme attendus, déficients pour l'activité NR. Comment expliquer un tel résultat ? En fait, pour être fonctionnelle, la NR doit comporter un cofacteur dans sa structure, cofacteur qui intervient dans la réaction catalysée par la NR. Ce cofacteur appelé MoCo comporte un atome de molybdène qui joue un rôle clef dans la réduction du nitrate en nitrite par la NR. Ce MoCo est aussi nécessaire à d'autres enzymes (Ex : l'ABA aldehyde oxydase intervenant dans la synthèse de l'acide abscissique). De ce fait, les mutants de MoCo sont à la fois déficients pour la NR mais aussi pour la synthèse d'ABA, ce qui les rend hypersensibles à la déshydratation (l'ABA contrôle la fermeture des stomates des feuilles lorsqu'elles manquent d'eau) et difficiles à cultiver en serre même greffés. Six gènes différents interviennent dans la voie de biosynthèse du MoCo.

Les travaux récents de Ralph Mendel ont permis d'élucider la fonction biochimique précise de ces gènes. Nous sommes entrés en contact avec Andreas Muller et Ralph Mendel lorsque nous avons caractérisé nos premiers mutants NR car nous savions qu'Andreas Muller avait obtenu un (double) mutant NR de tabac.

Andreas Muller et Ralph Mendel travaillaient en Allemagne de l'Est, à Gatersleben, et je leur ai rendu visite pour échanger nos expériences et nos graines de mutants ! Ils ne pouvaient pas venir en Europe de l'Ouest et nos

Travail de greffage permettant d'étudier les mutants déficients pour la nitrate réductase (NR), réalisé en serre par Jacques Goujaud sur le site de l'Inra de Versailles, dans les années 1990.



© Inra/Jean Weber.



© Inra.

visites étaient un grand événement pour eux comme pour nous. Andreas avait pris le risque de continuer à faire de la génétique, science interdite dans le bloc de l'est où les idées de Lyssenko régnaient encore en 1982. Pionnier de la génétique d'*Arabidopsis*, Andreas parlant de mutant disait avec un fort accent allemand « one is no one », ce qui veut dire que la sagesse du généticien est de ne caractériser un gène que si on dispose de deux mutants différents affectés dans ce même gène. Il peut se révéler que certains mutants soient de structure très complexe (ex : délétions, translocations, etc...) et difficiles à analyser.

Une des observations intrigantes du travail d'analyse génétique était la présence de phénomènes de complémentation intragénique au locus du gène de structure de la NR (*Nia*). Les travaux de biochimie et d'immunochimie développés au sein de notre équipe par Pierre Rouzé et sa thésarde Isabelle Chérel ont permis d'expliquer ce phénomène. Pierre, en association avec Jeanne Grosclaude, avait utilisé des préparations de NR de maïs purifiées pour obtenir des anticorps monoclonaux reconnaissant différents domaines de cette enzyme (appelés épitopes). Un des monoclonaux avait la propriété d'abolir la réaction catalysée par la NR (conversion du nitrate en nitrite). En présence de ce monoclonal, l'enzyme restait cependant capable d'effectuer des réactions d'oxydoréduction de substrats synthétiques. Nous avons pu analyser les fonctions conservées dans les NR de différents mutants, et montrer que la structure chimérique de la NR lui permet de reconstituer une chaîne complète de transfert d'électrons à partir de deux mutants affectés dans deux domaines catalytiques différents. Ainsi, une cascade de transfert d'électrons complète est reconstituée en faisant passer les électrons d'une sous unité de l'enzyme à l'autre. Ce résultat illustre la puissance de l'outil génétique pour analyser une réaction catalytique complexe.

À gauche : pot à la bibliothèque de physiologie végétale à Versailles, bâtiment 2. Sur la table, des plants de *Nicotiana plumbaginifolia*. De gauche à droite, Pierre Rouzé, Marie France Dorbe, Michel Caboche, Francisco Pinto, Claire Zehnacker, Pierre Carol, Isabelle Chérel.

À droite : bibliothèque de physiologie végétale à Versailles, bâtiment 2. De gauche à droite, Pierre Rouzé, Michel Caboche, Jacques Tourneur et Claire Zehnacker.



Jean-François Morot-Gaudry, du laboratoire Métabolisme et nutrition des plantes, avec Michel Caboche, lors de l'inauguration, en 1988, de nouveaux laboratoires au 2^{ème} étage du bâtiment B au centre Inra de Versailles.

ETUDE DU MÉTABOLISME AZOTÉ CHEZ *NICOTIANA PLUMBAGINIFOLIA* : CLONAGE DU GÈNE NIA, DE LA NITRATE RÉDUCTASE

Parallèlement à ces travaux de biochimie, j'ai initié avec Bernard Commère un travail de biologie moléculaire visant à cloner le gène de la nitrate reductase. Bernard avait appris à purifier des ARN messagers par immunoprécipitation dans le laboratoire de Claude Gigot à l'IBMP à Strasbourg. Pour réaliser cette expérience, il nous fallait disposer d'un anticorps dirigé contre la NR. Pierre Rouzé, Isabelle Cherel et Thérèse Moureaux nous ont apporté les anticorps dont nous avons besoin. Bien que disposant des anticorps nécessaires à la purification de ribosomes engagés dans la synthèse de NR, l'entreprise s'est révélée délicate du fait du peu d'abondance du transcrite de la NR dans les tissus de tabac. Par contre, cette approche s'est révélée fructueuse pour cloner la glutamate synthase et la glutamine synthétase.

J'ai changé de stratégie pour la NR. Aux Etats-Unis, Ron Davis avait développé un système de clonage de gènes basé sur l'emploi de λ gt11, un vecteur d'expression phagique. Ce système de clonage dans un vecteur phagique était beaucoup plus performant que les vecteurs plasmidiques usuellement utilisés. Ce vecteur comporte un site de clonage dans lequel un fragment d'ADNc peut être inséré. Cet insert sera transcrit et traduit au cours d'un cycle d'infection du phage. Le site de clonage peut être utilisé pour cloner une préparation d'ADNc totaux (mélange de nombreux ADNc), chaque phage recombinant donnant lieu à une plaque dans laquelle un ADNc particulier est exprimé.

Disposant d'un anticorps dirigé contre une protéine d'intérêt particulière il devient possible, par immunochimie, de déceler avec l'anticorps le phage recombinant qui exprime cette protéine, et d'en extraire l'ADNc qui code pour la protéine étudiée. J'ai été me former dans un laboratoire du CEA, chez André Sentenac qui depuis peu avait utilisé cet outil chez la levure, et j'ai rapporté le savoir-faire à Versailles. Pour m'aider, un postdoc américain, Roger Calza est venu dans notre équipe grâce au soutien financier de l'Inra. Roger venait d'Idaho et considérait sa venue en France comme une aventure à gros risques (dans le dictionnaire français-anglais qu'il avait emporté, il n'avait pas trouvé la traduction de « tooth paste » en Français, il était donc venu avec un stock de dentifrice d'une année, convaincu de l'absence de ce produit en France). Roger avait l'expérience de purification d'ARN messagers et de production d'ADN complémentaires. Son expérience nous a été très utile.

Eric Huttner, un jeune thésard est venu compléter notre petite équipe, ainsi que Jocelyne Kronenberger dont les qualités d'ingénieur ne se sont jamais démenties. Tous deux ont appris à utiliser le vecteur d'expression et à gérer la partie microbiologique du projet. En six mois nous avons réussi à mettre la main sur un phage recombinant exprimant un morceau de la NR. La fréquence de ce type de clones dans la banque était faible, de 1/3000. Le choix de la stratégie s'est donc révélé primordial. À ce stade du projet, Eric Huttner et Roger Calza faisaient la course à qui serait le premier pour le succès ! Cependant, ils n'étaient pas seuls à devoir être remerciés car la qualité des anticorps employés a été déterminante dans la réussite du projet. Finalement, c'est à Michel Vincentz que le séquençage des inserts des clones recombinants a été confié. En association avec Pierre Rouzé, il a décelé dans la séquence des clones analysés la présence d'une séquence de cytochrome b5 et de cytochrome b5 reductase, signatures attendues dans la séquence de la NR. Ce travail clef de notre équipe a été publié dans *Molecular Genetics and Genomics* (MGG), en 1987, c'est-à-dire six années après le démarrage du projet, et quelque mois après l'équipe de Howard Goodman (du Boston General Hospital), avec laquelle nous étions en concurrence. Contrairement à cette équipe, nous avons une importante ressource génétique et biochimique à exploiter par la suite, et le laboratoire est ainsi devenu mondialement reconnu pour ses travaux sur l'assimilation du nitrate.

ETUDE DU MÉTABOLISME AZOTÉ CHEZ *NICOTIANA PLUMBAGINIFOLIA* ET CHEZ LA TOMATE : UNE RÉGULATION SOPHISTIQUÉE...

Les gènes Nia de la tomate et du tabac ont ensuite été clonés, ce qui a diversifié et facilité les approches permettant l'étude des différents niveaux de régulation de la NR. Ce travail, exaltant mais complexe, a été une œuvre collective qui a impliqué plusieurs chercheurs, ingénieurs et techniciens du laboratoire, ainsi que des thésards et des post-doc, mais il a aussi entraîné plusieurs collaborations.

L'identification d'un ADNc de la NR a permis d'analyser les divers niveaux de régulation auxquels est soumise l'expression de cette enzyme, grâce à la technique de « northern blot ». Le nitrate s'est confirmé, ainsi que la lumière, être inducteur de l'expression du transcrite de la NR. Deux routes peuvent conduire du signal lumineux à l'induction de la NR. Via la photosynthèse qui génère des sucres dans les tissus chlorophylliens, et via les réponses photomorphogénétiques qui mettent en jeu les photorécepteurs (Phytochromes, cryptochromes, etc...). Lee Pratt et Marie-Michèle Cordonnier ont été des pionniers de la purification et de l'étude biochimique des phytochromes à l'Université d'Athènes en Géorgie (Etats-Unis). Pour faciliter nos travaux

de physiologie, Françoise Vedele a cloné une nitrate réductase de tomate. Une collaboration avec le laboratoire de Maarten Koornneef nous a donné accès à des mutants de phytochrome et des mutants NR- de tomate. Lee et Marie-Michèle venus en séjour sabbatique au LBC ont confirmé le rôle des phytochromes dans l'expression de la NR chez la tomate. Les mutants NR affectés dans la fonctionnalité de l'apoenzyme ont été analysés par Christian Meyer, Pierre Rouzé, Isabelle Cherel, Thérèse Moureaux et Sylvie Pouteau. Ils ont montré que l'enzyme est constituée de trois domaines catalytiques interagissant pour convertir le nitrate en nitrite. Les mutants ponctuels de NR surproduisent le transcrite de l'apoenzyme tout comme des plantes traitées par le tungstate chez lesquelles une NR non fonctionnelle est produite (travaux de Ming de Deng). Ces observations montrent que l'expression de la NR est réprimée par l'accumulation d'azote réduit. Michel Vincentz a de son côté montré que la disponibilité d'une source carbonée (ex : saccharose) induit l'expression de l'enzyme. C'est donc l'équilibre source carbonée/azote réduit qui contrôle la voie d'assimilation. Michel Vincentz a montré que ces régulations peuvent être abolies sans compromettre la survie de la plante en remplaçant le gène *Nia* par un construit exprimant constitutivement le messenger du gène *Nia* (35S NR). Fabienne Galangeau, Ming de Deng et Françoise Vedele ont mis en évidence l'expression circadienne du transcrite de la NR chez des plantes cultivées soumises à un cycle jour-nuit. Ces régulations ont été retrouvées aussi dans la tomate. Cette expression circadienne du transcrite de la NR « prépare » la plante à assimiler le nitrate lorsqu'elle reçoit de la lumière.

Hervé Vaucheret a effectué un travail de thèse remarquable en clonant les deux gènes *Nia* homéologues du tabac (son travail sera à nouveau évoqué plus loin dans le paragraphe décrivant les techniques de clonage de gènes). Par la suite, il a utilisé les techniques de gènes rapporteurs pour caractériser la régulation transcriptionnelle des gènes *Nia*. Le travail a été compliqué par une forte fréquence de construits inactifs dans les transgéniques étudiés. Sur la base de ces observations, Hervé a suspecté puis démontré l'existence de mécanismes épigénétiques de « silencing » le conduisant à un ensemble de découvertes de premier plan dans ce domaine émergent. Avec Hervé Vaucheret, nous partageons le goût pour les approches génétiques et nous nous comprenons bien. Il a rapidement pris son indépendance. Ayant cloné un gène *Nia* de tomate, Marie France Dorbe et Françoise Vedele ont pu compléter efficacement un mutant *Nia* de *N. plumbaginifolia* par transfert direct de gènes.

L'apoenzyme de la NR s'est révélée être soumise à une régulation post transcriptionnelle dont Laurent Nussaume a montré qu'elle fait intervenir un mécanisme réversible de phosphorylation de la partie N terminale de l'enzyme. Laurent est un scientifique bouillonnant d'idées et il fait une belle carrière au CEA.

141



© Inra / Jean Weber.

Exposé de Michel Caboché en novembre 1991, lors de la visite au Laboratoire de biologie cellulaire de Federico Mayor, directeur général de l'Unesco, et de ses collaborateurs en visite à l'Inra de Versailles.

Il a soutenu deux thèses, l'une en France au LBC et l'autre en Angleterre au John Innes Institute. Durant cette même période, nous avons cloné le gène de nitrite réductase de tabac. À nouveau, Hervé Vaucheret a observé des phénomènes de « silencing » en étudiant des tabacs porteurs d'un construit anti sens de la nitrite réductase NiR. Au cours de sa thèse, Jean-Denis Faure a montré que la NiR était co-régulée avec la nitrite réductase au niveau transcriptionnel. De son côté, Patrice Crété a étudié l'expression de la nitrite réductase (au niveau de la protéine). Il a montré que la lumière intervient dans un processus post-transcriptionnel de régulation de l'expression de la nitrite réductase. Une collaboration avec les équipes de Mark Stitt et Hiromichi Morikawa a montré le rôle signalétique du nitrate accumulé dans la tige et producteur de NO. En parallèle à ces travaux, Françoise Vedele a étudié la famille des transporteurs de nitrate, elle aussi co-régulée avec la NR. Certains des gènes de la voie de biosynthèse du cofacteur à Molybdène (gènes *Cnx*) ont été étudiés à Versailles par Tine Hoff, posdoc venue du Danemark.

Avec la réorganisation du LBC en 1998, l'équipe NR a constitué avec les collègues du laboratoire du métabolisme une nouvelle unité de Nutrition azotée des plantes (NAP). Françoise Vedele en a assuré la direction au sein de ce qui deviendra plus tard, après les années 2000, l'Institut Jean-Pierre Bourgin. Elle s'est concentrée sur le transport et la régulation du métabolisme azoté. Ce n'était pas un travail facile que de créer une unité cohérente au niveau des axes de recherche avec des scientifiques de divers horizons, pour certains depuis une trentaine d'années sur leur sujet favori. Françoise a réussi dans son entreprise et le recrutement d'Anne Krapp a confirmé le pouvoir d'attraction de cette unité en concurrence avec l'Inra de Montpellier.

Pour l'ensemble de ce travail, j'ai reçu le prix Philip Morris en 1990, peu après le colloque de Bombannes (Gironde) organisé par Frédérique Pelsy. Ce prix concrétisait le succès d'une entreprise engagée en 1982 pour étudier de manière moderne une fonction importante chez une plante. Ce travail initié sur *N. plumbaginifolia* a été poursuivi sur la tomate, puis sur *Arabidopsis* reflétant à lui seul les différentes phases de réflexion qui ont eu cours au sein du LBC au fil des ans sur différents sujets. Divers projets de biotechnologie ont été initiés sur cette voie d'assimilation du nitrate, ce qui nous a obligé à faire des dépôts de brevet, une pratique encouragée par l'Inra. Ces brevets n'ont pas abouti à des applications, mais ils ont au moins permis à l'équipe NR d'obtenir des contrats de partenariat industriel dans le cadre des appels d'offre de la Commission européenne.

LA TRANSFORMATION GÉNÉTIQUE DES PLANTES

L'analyse moléculaire de la fonction d'un gène comprend plusieurs étapes. Dès les années 1970, les gènes de bactéries étaient identifiés par mutation, clonés et séquencés. Leur analyse fonctionnelle reposait ensuite sur l'emploi de techniques de modification de ces gènes, en particulier la mutagenèse dirigée, suivie de leur réintroduction par transformation génétique dans la bactérie d'où ces gènes provenaient. La transposition de ces méthodes d'analyse des gènes bactériens aux gènes eucaryotes a pris du temps. La levure faisait exception et il a été possible d'exploiter le processus de recombinaison homologue dans *Sacharomyces cerevisiae* pour étudier les gènes de cette espèce. Les cellules de mammifères étaient plus récalcitrantes et on utilisait une méthode barbare pour les transformer, qui consistait à faire avaler aux cellules des fragments d'ADN précipités au phosphate de calcium. Dans le règne végétal en 1980 il n'y avait encore aucune technique permettant de transférer un gène cloné dans une plante, bien qu'un grand espoir reposait sur l'utilisation d'une bactérie, *Agrobacterium tumefaciens*, dont il avait été postulé par Georges Morel qu'elle transférait un ou plusieurs de ses gènes à la cellule végétale. Cette cellule ainsi transformée devenait une cellule tumorale (appelée « crown gall »), capable de proliférer sans apport d'auxine ou de cytokinine.

LE COLLOQUE DE LIÈGE SUR LA TRANSFORMATION GÉNÉTIQUE.

En 1977, le professeur L. Ledoux a organisé à Liège (Belgique) un colloque sur la transformation génétique des plantes auquel j'ai eu la chance de pouvoir participer. Ledoux y expliquait comment il injectait du plasmide de *E. Coli* dans la tige d'*Arabidopsis* et obtenait ainsi des descendants transgéniques. Rob Schilperoort montrait des photos, peu convaincantes, de tissus végétaux inoculés par *Agrobacterium* dans lesquels il voyait la bactérie transférer quelque chose à la cellule. D. Hess trempait du pollen de *Petunia* dans des préparations de plasmide pour obtenir des transgéniques par pollinisation. Finalement, ce colloque m'a donné l'impression que les travaux présentés n'étaient pas solides et que pour utiliser *Agrobacterium* il valait mieux être un bon microbiologiste, ce que je n'étais pas.

Jeff Schell étudiait les phages d'*Agrobacterium* dont il suspectait un rôle dans la transformation des cellules de crown gall tout comme nos collègues de Versailles Jacques Tourneur et Dominique Expert. Jeff Schell

collaborait aussi avec Marc Van Montagu et tous deux avaient découvert les mégaplasmides d'*Agrobacterium* dont ils démontrèrent par la suite qu'ils sont porteurs des gènes de virulence de la bactérie qui lui permet de injecter l'ADN-T (T pour transféré) dans le génome de la cellule végétale. Cet ADN-T portait des gènes d'oncogénicité qui rendent tumorales les cellules végétales injectées. En 1980, Jeff et Marc ont mis au point une *Agrobactérie* « désarmée » capable de transférer son ADN-T, celui-ci ayant été préalablement délété des gènes d'oncogénicité qu'il porte et ces derniers étant remplacés par un gène de résistance à la kanamycine qui sera utile à la sélection de cellules puis de plantes transgéniques.

Francine Casse-Delbart, excellente microbiologiste du bâtiment de pathologie de Versailles, plutôt que suivre à Toulouse le groupe qui travaillait sur la fixation de l'azote, a préféré rejoindre le laboratoire de biologie cellulaire pour y animer une équipe étudiant *Agrobacterium* ; équipe constituée entre autres de Lise Jouanin, Christophe Robaglia, David Bouchez et Mark Tepfer, le frère de David. David Tepfer avait été embauché par l'Inra pour travailler dans l'équipe de Jacques Tempé. Ils s'étaient beaucoup intéressés à *Agrobacterium rhizogenes* qui génère des racines transgéniques que l'on peut multiplier très facilement. À partir de ces « hairy roots », on était capable de régénérer des plantes fertiles mais très perturbées dans leur développement. Jacques Tempé a quitté Versailles pour Orsay mais David, lui restait à Versailles où la direction de l'Inra lui construisait un laboratoire propre.

Jacques et David ont collaboré avec Marydell Chilton, venue du laboratoire de Eugène Nester (Pullman, Washington) pour faire les expériences décisives (Expérience de type Southern) montrant que *A. rhizogenes* injectait un morceau de son mégaplasmide dans les « hairy roots » que cette bactérie provoque quand elle infecte une plante. Marydell avait réquisitionné tout le laboratoire de Jacques Tempé pour faire ses expériences. Au LBC, Lise Jouanin et Françoise Vilaine ont identifié un fragment du plasmide Ri qui porte les oncogènes d'*Agrobacterium rhizogenes*. Par la suite David Tepfer a continué le projet sur les hairy roots.

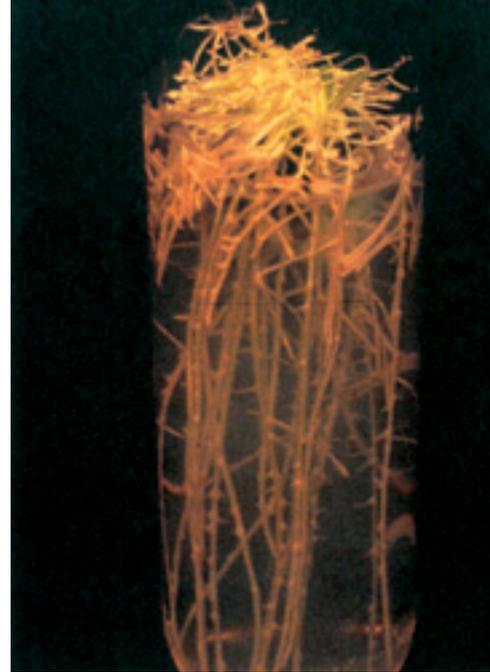
C'est aussi à cette époque que j'ai travaillé avec Marie Lacruz, ma dévouée secrétaire. Elle m'a aidé à démarrer les programmes de recherche sur le nitrate, la transgénèse, le développement d'*Arabidopsis*, la biologie des semences et le démarrage de géoplane.

LES LIPOSOMES VECTEURS DE TRANSFORMATION DES PROTOPLASTES DE PLANTES

De mon côté, j'ai décidé de développer une technique de transfert direct de gènes qui, à mes yeux, aurait comme avantage de ne pas reposer sur l'emploi de vecteurs porteurs d'oncogènes. Un an après mon retour des USA, j'ai suivi des cours sur la transformation génétique des eucaryotes, cours organisé par Rob Fraley, Mario Capecchi et J. Cooper au Cold Spring Harbor Laboratory (Etats-Unis), la Mecque de la biologie moléculaire. Cooper nous a initié au clonage d'oncogènes, Capecchi à la transformation par microinjection et Fraley à la transformation à l'aide de liposomes. Rob Fraley, issu du biomédical, est devenu par la suite grand patron de Monsanto, la société qui domine le marché des OGM ! Mario qui a développé la technique de production de souris Knock out chez les mammifères a reçu en 2007 (avec Martin Evans et Oliver Smithies) le prix Nobel de physiologie ou médecine. Je ne pouvais pas être à meilleure école !

J'ai tout d'abord essayé d'adopter les techniques efficaces sur cellules de mammifères aux cultures de cellules végétales. Si la microinjection avait fait ses preuves sur les cellules animales, sur protoplastes végétaux, elle s'est révélée être un cauchemard. Les protoplastes se comportaient comme des sphères dépourvues de rigidité que les aiguilles de verres perçaient de part en part. À l'institut de recherche sur le cancer de Villejuif, Miroslav Hill qui recherchait les oncogènes présents dans des cellules transformées par le virus du sarcome de Rous (RSV) m'a conseillé d'employer une technique de transfection à l'aide d'ADN précipité avec du phosphate de calcium. J'ai essayé de transférer des protoplastes, ce qui n'a donné aucun résultat convaincant, probablement faute d'endocytose. C'est finalement la technique de préparation de liposomes, acquise dans le laboratoire de Jean-Marc Ducruet de l'Inra à Dijon, qui s'est avérée efficace.

Nous avons développé ce projet à six : Alain Deshayes venu du laboratoire de mutagenèse de l'Inra de Dijon, Pierre Rouzé venu du laboratoire de virologie de Paraf à l'INA Paris-Grignon, Philippe Guerche et Catherine Bellini, tous deux thésards, et Marie-France Dorbe technicienne d'A. Deshayes. Dans un premier temps, j'ai collaboré avec Pierre Rouzé pour optimiser l'infection de protoplastes de tabac par des liposomes chargés d'ARN du virus de la mosaïque du tabac (TMV), en détectant les protoplastes transfectés grâce à un anticorps contre la protéine virale. Puis, nous avons considérablement augmenté l'efficacité de la transfection en induisant la fusion des liposomes chargés d'ARN viral avec les protoplastes par traitement au PEG, agent de fusion de protoplastes bien connu. Cette technique efficace pour transférer des ARN pourrait-elle être aussi utilisée pour transférer de l'ADN ? Pour tester cette hypothèse, j'ai travaillé avec Alain Deshayes qui a conçu un vecteur plasmidique porteur d'un gène de résistance à la kanamycine fourni par l'équipe de Marc Van Montagu.



© Inra / Jean Weber.

David Tepfer, dans les années 1980 à l'Inra Versailles, montre une plante régénérée à partir d'une culture in vitro d'un hairy root induit par *Agrobacterium rhizogenes*.

Après fusion de liposomes chargés de plasmides avec des protoplastes de tabac, j'ai obtenu mes premières colonies résistantes à la kanamycine. La transformation a été ensuite améliorée par Philippe Guerche en perfectionnant la méthode d'électroporation puis en l'adaptant à d'autres espèces végétales. Catherine Bellini a de son côté effectué une analyse génétique des transgéniques et montré que dans la majorité des transgéniques obtenus le marqueur de résistance à la kanamycine était transmis comme un marqueur mendélien monogénique et dominant. Restait à confirmer que les transgéniques avaient bien intégré le gène de résistance à la kanamycine dans leur génome. Nos premiers essais donnaient des résultats troublants : on retrouvait bien des gènes de résistance à la kanamycine, mais leur structure était différente de celle du gène employé au départ. En fait, ces gènes de résistance étaient présents dans les bactéries de l'environnement des transgéniques. Le gène de résistance utilisé pour ces expériences a été retrouvé dans les transformants gardés sous forme de boutures en cultures stériles. Catherine a aussi observé les premières plantes dans lesquelles le marqueur introduit était « silencé » sans que nous réalisions bien de quoi il s'agissait. Ceci sera compris plus tard par Hervé Vaucheret.

Les procédés de transformation ont par la suite été diversifiés et améliorés, et aussi adaptés à d'autres espèces végétales. Nombreux sont les projets développés à Versailles, qui ont fait usage des techniques de transfert direct de gènes dans des buts de recherche ou d'applications biotechnologiques. Notons, en particulier, les travaux d'expression transitoire qui visent à étudier les promoteurs des gènes. Dans ce domaine de la transformation génétique le LBC était leader incontesté en France. Des collaborations industrielles ont vu le jour, en particulier avec Monica Gervais et Jean Michel Lemoullec de la société Roussel-Uclaf. Par la suite nous avons collaboré avec Georges Freyssinet de Rhone Poulenc, ce qui a abouti à des partenariats dans le cadre de BIOAVENIR, un programme où Rhone Poulenc recevait de l'argent du ministère de la recherche, qu'il utilisait pour soutenir les programmes de recherche publics qui lui plaisaient, dans le cadre de contrats contraignants en matière de publication, non sans amertume du côté public.

LES DÉBUTS DU CLONAGE ET DE LA CARACTÉRISATION DES GÈNES

Depuis les travaux pionniers de Thomas Hunt Morgan, la génétique a été utilisée pour identifier les gènes qui contribuent à une fonction biologique. Ce n'est qu'après la découverte de l'ADN qu'il est devenu possible d'associer à un gène une séquence ADN qui le caractérise. Mais comment accéder à cette séquence ? Parmi les nombreuses méthodes utilisables, j'ai illustré comment nous avons identifié un morceau de la séquence ADNc de la nitrate reductase. Un ADNc est une copie ADN d'un ARN messager mais pas le gène qui code pour cet ARN messager. Une découverte fondamentale de la biologie moléculaire, « le dogme », est l'enchaînement de deux étapes pour aboutir à la production d'une protéine à partir d'un gène, selon le schéma suivant :



On peut accéder à la séquence d'un gène de manière indirecte, en identifiant d'abord la séquence de l'ARN messager pour lequel il code, puis en recherchant le gène lui-même dans le génome par des techniques d'hybridation. C'est ce que nous avons fait pour cloner le gène *Nia* de la nitrate réductase. La taille d'un gène est très petite par rapport à celle d'un génome entier et la remontée du transcrite au gène était techniquement délicate dans les années 1980, comparable à la recherche d'une aiguille dans une botte de foin.

Pour ce qui concerne le gène *Nia*, c'est à Hervé Vaucheret, thésard aidé de Jocelyne Kronenberger, technicienne hors pair, que j'ai confié cette tâche. Après avoir construit une banque de fragments du génome du tabac dans un vecteur phagique, banque criblée avec une sonde cDNA radioactive, issue du messager du gène *Nia* Hervé a identifié les deux gènes *Nia* présents dans le génome du tabac. Disposant des techniques de transfert de gènes mises au point à Versailles (transfert direct et transformation par une agrobactérie « désarmée »), il a essayé de compléter un mutant de nitrate réductase de *N. plumbaginifolia* avec son gène de nitrate réductase cloné. Il y est parvenu avec difficulté : une petite partie des transgéniques obtenus étaient devenus capables d'utiliser le nitrate comme source azotée, ce qui confirmait que le gène cloné était bien un gène *Nia*, mais la fréquence de complémentation était très faible. Il a ensuite construit des gènes rapporteurs de gènes *Nia*, en l'occurrence constitués du promoteur du gène de la nitrate réductase fusionné à la séquence codante d'une enzyme, la β -glucuronidase (GUS). De telles constructions introduites dans la plante permettent de visualiser où s'exprime un gène de la plante. L'enzyme GUS produite dans un tissu où le gène s'exprime est révélée par la fourniture d'un substrat incolore qui est converti en pigment bleu par l'enzyme. À nouveau, une petite partie seulement des transgéniques ayant intégré le gène rapporteur ont exprimé ce rapporteur



© Inra / Jean Weber.

à un niveau décelable (de l'ordre de 5 %) et inducible par fourniture de nitrate. L'absence d'expression de la majorité des transgéniques obtenus était à nouveau intrigante.

La nitrite réductase est une enzyme qui réduit le nitrite en ammonium et il était intéressant de voir si elle serait co-réglée avec la NR qui contribue à la même voie métabolique. Des gènes de nitrite réductase ont été clonés par Hervé Vaucheret et Jocelyne Kronenberger et, à nouveau, des gènes rapporteurs de la nitrite réductase ont été construits et insérés dans le génome du tabac. L'analyse de ces transgéniques a donné à nouveau des résultats inattendus, en particulier l'observation de phénomènes d'extinction des gènes aussi bien résidents qu'introduits par transformation génétique. Hervé Vaucheret a compris qu'il avait affaire de manière répétée à un phénomène nouveau, d'inactivation épigénétique des gènes. Ainsi a-t-il débuté une grande aventure intellectuelle qui l'a rendu mondialement célèbre, aboutissant à la mise en évidence du rôle fondamental des petits ARN dans les régulations épigénétiques chez les eucaryotes.

Nos travaux menés sur les gènes de nitrate réductase et de nitrite réductase représentent une approche classique du clonage de gènes qui codent pour des enzymes ou des protéines que l'on peut purifier. Mais il existe de nombreux gènes qui codent des protéines totalement inconnues. Il faut d'autres approches pour les cloner. Une de ces approches, l'étiquetage, dérive des travaux de Barbara Mc Intosh. Généticienne du maïs, elle a mis en évidence des gènes « mutateurs » qui donnent aux mutations qu'ils induisent un caractère instable. Le caractère instable est comme un petit drapeau qui distingue le mutant identifié de toutes les autres mutations que peut renfermer un génome. Avec l'émergence de la biologie moléculaire, il est devenu possible d'identifier physiquement ces mutateurs dénommés transposons, et de les utiliser comme drapeaux/étiquettes moléculaires pour « pêcher » les gènes qu'ils inactivent en s'insérant dans leur séquence. Trois éléments, Ac, Spm et Mu, ont été identifiés au niveau moléculaire et on a pu les introduire dans le génome de diverses plantes pour y induire des mutations instables. À Versailles, Annie Marion-Poll a introduit un élément Ac fourni par Barbara Baker du Max Planck Institute for Plant Breeding Research (MPIZ) de Cologne dans le génome de *N. plumbaginifolia*. Annie a pu observer des mutations affectant la sensibilité des plantes à la deshydratation dans la descendance de plantes porteuses de Ac dans leur génome. Avec Elena Marin, sa thésarde, elle a cloné le gène de l'ABA aldehyde oxydase, une des étapes de la voie de biosynthèse de cette hormone. Le gène avait été muté par l'insertion de Ac dans sa séquence. Il a été isolé en utilisant Ac, de séquence connue comme sonde moléculaire. C'était un beau résultat (qu'Annie Marion-Poll a présenté à diverses conférences internationales). Cependant il nous semblait que si nous isolions un élément mutateur déjà présent dans le génome du tabac, celui-ci serait plus efficace que Ac pour induire des mutations. Que ce soit le maïs (ou le muflier étudié par Heinz Saedler), ce sont les transposons résidents dans les génomes de ces espèces qui ont été le mieux exploités. Les efforts déployés pour utiliser Ac/Ds en système hétérologue par de nombreux laboratoires ont abouti à des succès limités.

LA DÉCOUVERTE DE TNT1, RÉTROTRANSPONSON FONCTIONNEL DU TABAC

Avant de rejoindre Versailles, Alain Deshayes s'était intéressé aux instabilités génétiques du tabac. Il avait étudié une mutation instable chlorophyllienne appelée TI. Il considérait cette mutation TI comme indicatrice de la présence d'un élément mutateur dans ce tabac. Alain a proposé à Marie-Angèle Grandbastien de venir à Versailles faire sa thèse sur ce sujet afin de confirmer l'existence d'un tel élément, de le cloner puis de le caractériser. C'est sur ce projet que Marie-Angèle a obtenu une bourse de thèse.

Pour débiter ce travail il a été proposé d'utiliser le système de sélection de protoplastes résistants à la Valine, mis au point par Jean-Pierre Burgin, pour tester l'hypothèse qu'avec le mutant instable TI, la fréquence de colonies résistantes à la valine serait augmentée de manière significative. L'idée étant ensuite de « piéger » cet élément transposable dans le gène *Nia* du tabac que nous avions le projet de cloner et qui servirait de sonde pour le cloner. Il fallait une bonne dose d'optimisme pour mener un tel travail !

Marie-Angèle a tout d'abord construit un génotype de tabac haploïde porteur de TI et hétérozygote pour une mutation d'un des deux gènes *Nia*. De ce fait, le tabac obtenu ne possède qu'un seul gène *Nia* fonctionnel, et des mutations récessives *Nia* ont un phénotype NR déficient. Par la suite, Marie-Angèle a sélectionné des mutants NR dans ce génotype haploïde selon la technique mise au point chez *N. plumbaginifolia*.

Pour leur caractérisation moléculaire, Marie-Angèle Grandbastien a travaillé avec un post doc suisse, Albert Spielmann, qui avait une bonne expérience de la biologie moléculaire. Comme Hervé Vaucheret, ils ont construit une banque de fragments génomiques du génotype NR dans le phage λ . En utilisant une sonde ADNc de NR pour cribler la banque, ils ont obtenu des gènes *Nia* dont l'analyse a montré qu'ils avaient été mutés par insertion d'un gros fragment d'ADN. S'agissait-il d'homologues des mutateurs du maïs ? Non ! Le séquençage de cet insert d'ADN dans la NR a révélé des homologues de séquence avec les rétrovirus animaux mais aussi Ty, un élément génétique mutateur de la levure qui génère des copies par reverse transcription, copies qui s'insèrent dans le génome et provoquent des mutations. Cet élément génétique, appelé *Tnt1* est un élément transposable d'un type différent des mutateurs de B. McClintock qui peuvent s'exciser du site où ils sont insérés et de ce fait induire une réversion du phénotype mutant qu'ils induisent. *Tnt1* au contraire produit des copies qui s'insèrent de manière irréversible dans des sites nouveaux du génome. Ils provoquent donc des mutations stables et leur accumulation fait « grossir » les génomes. La structure moléculaire de *Tnt1* s'apparente à celle d'un rétrotransposon. Notre rétrotransposon *Tnt1* est un des rares transposons fonctionnels isolés ! Sylvie Pouteau a identifié le transcrite de *Tnt1* (un ARN de 5,5 kb très difficile à mettre en évidence du fait de sa taille et de sa concentration faible), confirmant la fonctionnalité de ce mutateur. Ce travail publié dans la revue *Nature* a eu un fort impact dans la communauté scientifique.

Les travaux complémentaires de Sylvie Pouteau ont montré que l'insertion de *Tnt1* provoquait des perturbations de la transcription dans les gènes cibles. Les travaux de Marie-Angèle Grandbastien et ceux de ses concurrents ont montré que les génomes de plantes (et d'animaux) sont « bourrés » de rétrotransposons de divers types. Ainsi, Christian Meyer a identifié de nouvelles classes de rétrotransposons chez *N. plumbaginifolia*. *Tnt1* néanmoins s'est révélé difficile à utiliser. Hélène Lucas, venue de Clermont-Ferrand, a réussi à introduire et à faire fonctionner *Tnt1* chez *Arabidopsis*, tout en constatant une rapide inactivation du rétrotransposon dans la plante receveuse. C'est finalement chez la luzerne que notre collègue Pascal Ratet de l'Institut des Sciences du Végétal au CNRS de Gif-sur-Yvette, a pu exploiter *Tnt1* pour des travaux d'étiquetage de gènes chez une légumineuse. Marie-Angèle Grandbastien a poursuivi ses travaux sur les rétrotransposons et étudié leur rôle dans le fonctionnement des génomes de plantes. Malgré les succès d'Annie Marion-Poll et de Marie-Angèle nous n'étions pas arrivés à mettre au point un système d'étiquetage des gènes performants pour étudier le tabac ou *N. plumbaginifolia*. Ceci nous a amenés à remettre en question le choix de *N. plumbaginifolia* comme modèle expérimental. De plus, une méthode efficace de production de mutants d'insertion par Agroinfiltration est venue conforter le choix d'*Arabidopsis* par la suite.

LA BIOLOGIE DU DÉVELOPPEMENT AU LABORATOIRE DE BIOLOGIE CELLULAIRE

LES LIMITES DU MODÈLE NICOTIANA PLUMBAGINIFOLIA

Mes travaux sur la croissance clonale de cellules dérivées de protoplastes m'avaient fait découvrir l'importance de deux classes de molécules : les auxines et les cytokinines. Toutes deux sont des phytohormones impérativement nécessaires à la multiplication de cellules végétales en culture. De plus, pour l'auxine il n'en fallait

pollen. Les plantes capables de raciner, issues du croisement, sont des haploïdes dérivés d'un gamète mâle. On peut donc ainsi faire du transfert de cytoplasme par cette méthode. Ce fut là ma première collaboration avec Georges.

Jean-François Muller avec qui j'ai travaillé, était un expérimentateur doué. Il avait développé la dissection des méristèmes sous la direction de Georges Morel. Chez *N. plumbaginifolia* il a obtenu des colonies résistantes à l'ANA, analogue cytotoxique de l'auxine, qu'il a régénéré. Elles avaient toutes un double phénotype : enroulement marqué des feuilles et fertilité réduite. J'ai collaboré avec l'équipe de Jean Guern à l'ISV pour effectuer leur caractérisation électrophysiologique. Le mutant racinaire montrait une modification importante des doses d'auxine induisant la dépolarisation membranaire.

Rémy Bitoun et Philippe Rousselin sont venus en thèse poursuivre le travail engagé avec quelques surprises au bout du chemin : trois mutants auxine-résistants isolés par des stratégies différentes se sont finalement révélés ADH déficients ABA déficients. L'ABA est une hormone de stress. Il est vraisemblable que le stress causé par une dose excessive d'auxine induit la production d'ABA et le blocage de la croissance. Ceci nous a amenés à collaborer avec l'équipe d'Emile Miginiac (Université Paris 6) sur ces mutants ABA déficients (50,95) et sur d'autres projets (caractérisation de mutants de phytochrome chez *N. plumbaginifolia* (83,94), Yvan Kraepiel travaillant à l'interface des deux équipes. Marc Jullien, Professeur à l'INA P-G et Michel Laloue, scientifique CNRS du laboratoire de Jean Guern ont rejoint le petit groupe qui travaillait sur l'auxine. Les connaissances de Michel Laloue dans le domaine du métabolisme des cytokinines et son projet d'identifier un récepteur de cytokinines nous ont stimulés à initier en complément une approche de génétique pour étudier le mode d'action des cytokinines. Jean-Denis Faure a effectué une thèse sur ce sujet. Il a identifié trois classes de mutants résistants à la zeatine et perturbés dans le métabolisme azoté. Les cytokinines intervenant dans les relations source puits, ces mutants semblaient s'en rattacher. À ce stade nous avions une préoccupation collective grandissante : *N. plumbaginifolia* choisi pour sa commodité d'emploi en culture *in vitro*/biologie cellulaire était une spécialité de Versailles. Très peu d'équipes étrangères l'avaient choisi comme modèle. Rester sur le modèle *N. plumbaginifolia* avait ses attraits. En particulier sur tous les travaux menés sur cette espèce émanant de Versailles, il y avait peu de concurrence avec d'autres laboratoires et donc peu de problèmes de publications.

LA CONSTRUCTION D'UNE ÉQUIPE GAGNANTE AUTOUR D'UNE NOUVELLE PLANTE MODÈLE : *ARABIDOPSIS THALIANA*

Alors que les approches moléculaires étaient en train d'exploser chez les végétaux, la publication d'une carte RFLP du génome d'*Arabidopsis* en 1988 fut pour moi un avertissement. Des cartes RFLP étaient élaborées sur diverses espèces cultivées à des fins d'amélioration des plantes. Mais surtout, ces cartes permettent de localiser avec précision les gènes identifiés dans cette espèce et d'engager des approches de clonage positionnel pour les isoler. Le premier gène d'*Arabidopsis* cloné par cette approche est *Abi 3* identifié par Jérôme Giraudat, en 1992, dans le laboratoire de H. Goodman. Or, chez *N. plumbaginifolia* nous n'avions même pas de carte



Plantules *Arabidopsis* semis *in vitro*, Inra Versailles.

© Inra / Jean Weber.

L'équipe scientifique travaillant sur Arabidopsis à Versailles en 1995. De droite à gauche, C. Camilleri, D. Bouchez, J. Kronenberger, T. Desnos, M. Lacruz, M. Caboche, J. Anselem, H. Hofte, H. Chiapello, J. Traas, E. Gendreau, T. Desprez, B. Courtial, Y.H. Feiler, M. Delarue.



génétique détaillée des gènes déjà identifiés et nous ne pouvions pas faire de clonage positionnel faute d'outils nécessaires. Mais, ce qui m'a décidé à utiliser Arabidopsis, c'est le fait que la taille du génome d'Arabidopsis s'est révélée être une des plus petites du règne végétale, alors que celle du génome de *N. plumbaginifolia* était très grande. En 1990, nous avons donc commencé à introduire cette espèce modèle à Versailles. Bien qu'elle ait des limites notoires en biologie cellulaire, elle s'est révélée, avec le temps, un outil fantastique pour faire l'étude génétique d'une plante. Cette évolution ne s'est toutefois pas faite sans quelques difficultés d'adaptation.

Parti d'une équipe de taille réduite, le LBC a accueilli, formé puis recruté de jeunes collègues à l'issue de leur thèse. Annie Marion-Poll et Marie-Angèle Grandbastien sont arrivés tout d'abord, Christian Meyer, Christophe Robaglia, David Bouchez ensuite. Une dynamique était créée. Pourquoi cette arrivée en masse ? Le laboratoire avait une situation de monopole en matière de transgénèse et, par exemple, nos collègues de l'IBMP Strasbourg et de l'Institut de biologie des plantes (IBP) de l'université d'Orsay nous enviaient cette expertise. Par ailleurs les travaux sur la transgénèse, sur la NR, sur la stérilité mâle cytoplasmique et sur l'étiquetage de gènes avaient impressionné les dirigeants de l'Inra. Jean Marrou, directeur scientifique des productions végétales à l'Inra, en particulier venait régulièrement au LBC faire aveu d'inculture moléculaire et nous demandait d'expliquer l'intérêt agronomique des progrès faits en biologie moléculaire végétale au LBC. En une décennie les effectifs sont passés de la dizaine à la soixantaine de personnes, et la venue de postdocs de l'étranger est devenue régulière.

En 1990, j'ai proposé de créer une nouvelle équipe étudiant Arabidopsis dans le laboratoire, équipe qui d'une part apprendrait à utiliser les ressources génomiques de cette espèce, et si possible apporterait sa propre contribution à la création ces nouvelles ressources. D'autre part je prévoyais d'utiliser ce savoir faire pour étudier une fonction importante en biologie végétale. La demande de création d'une équipe Arabidopsis à l'Inra pouvait sembler une provocation. Pourquoi étudier une mauvaise herbe plutôt qu'une plante cultivée ? En France seule l'équipe de Bernard Lescure en faisait usage à Toulouse et sous forme de cultures de cellules. J'ai pu convaincre Alain Coléno, qui avait succédé à Jean Marrou comme directeur scientifique des productions végétales, de l'intérêt d'un tel projet qui nous mettrait en contact/concurrence avec les meilleures équipes travaillant sur cette espèce modèle. Plutôt que de reconvertir tout le laboratoire sur ce nouveau projet, l'idée était de convier quelques collègues du LBC à rejoindre l'équipe en formation et demander un fort soutien de la direction en créant des postes de scientifiques. Le démarrage de ce projet a coïncidé avec une réorganisation du bâtiment et l'installation de l'équipe Arabidopsis au sous sol de ce bâtiment.

Dès 1990, nous avons donc commencé à introduire cette espèce modèle à Versailles, non sans difficultés d'ailleurs. Ce n'est pas sans regrets que nous avons abandonné le modèle de biologie cellulaire que constituent les protoplastes haploïdes de *N. plumbaginifolia*, modèle développé par Jean-Pierre Bourgin et Yves Chupeau.

ni trop/ni trop peu. Elle était cytotoxique à des concentrations faibles (1 μM). J'ai étudié le mécanisme par lequel les cellules, lorsqu'elles sont présentes à une concentration élevée dans le milieu de culture, sont capables d'inactiver l'auxine par conjugaison avec certains acides aminés.

Ceci m'a amené à collaborer avec Jean-Jacques Leguay (qui revenait de postdoc au laboratoire de K. Gordon Lark à l'Université d'Utah à Salt Lake City où il avait pris ma suite), et Gabriel Aranda un chimiste de l'école polytechnique. Aranda utilisait un mutagène puissant, l'EMS, comme solvant organique. Nous avons fait une étude structure/cytotoxicité sur un assez grand nombre d'analogues de l'IAA, l'auxine « naturelle » dont certains sont très cytotoxiques (ex : l'ANA) et d'autres non (ex : piclorame). Avec Annie Marion-Poll, nous avons poursuivi l'étude des relations auxine/acides aminés. Comme l'auxine est une molécule intervenant dans de nombreux processus physiologiques, il me semblait important d'identifier le rôle physiologique de la fonction cible de la cytotoxicité. Mon approche a été de sélectionner des mutants résistants à l'auxine en culture à faible densité. Chez *N. tabacum*, j'ai obtenu des lignées cellulaires résistantes à l'ANA qui après régénération avaient un phénotype de déficience racinaire et de ce fait étaient multipliées par greffage. Ces mutants Racine-déficients (*Rac*) ont trouvé un usage biotechnologique.

Georges Pelletier, lui aussi arrivé au laboratoire pour poursuivre ses travaux sur la stérilité mâle cytoplasmique (CMS Ogura), a proposé d'utiliser un homozygote *Rac* pour le croiser avec un tabac normal donneur de



Plantules *Arabidopsis Thaliana*, Inra Versailles.

© Inra / Collection Caboiche.

Il s'était avéré bien adapté à l'étude du métabolisme du nitrate, mais *Arabidopsis* malgré ses limites notoires en biologie cellulaire s'est révélé un outil fantastique pour faire l'étude génétique d'une plante. Frédérique Pelsy et Jacques Goujaud (puis Catherine Bellini) ont dû résoudre des problèmes de climats (serres très chaudes et trop humides utilisées pour cultiver *Arabidopsis*) et se débarrasser de larves d'insectes présentes dans le terreau qui grignotaient les racines des plantules ! Dès 1992, nous étions en état de marche, capables de faire des mutagénèses de graines à l'EMS et de produire les populations M2 nécessaires à nos criblages, non pas sur cultures de cellules comme chez *N. plumbaginifolia*, mais sur semis et criblages de plantes entières.

J'ai choisi d'étudier le développement de l'hypocotyle de la plantule d'*Arabidopsis*. Nous savions déjà que l'élongation de l'hypocotyle est régulée par la lumière, via les phytochromes, et que diverses hormones (auxine, éthylène, gibbérellines, etc...) interviennent dans ce processus pourtant d'apparence simple. En plus de l'engagement de Catherine Bellini, David Bouchez, Pierre Rouzé et Véronique Santoni sur ce nouveau projet, j'ai obtenu de l'Inra un poste de CR1 qui a permis le recrutement de Herman Hofte. Herman n'était pas un débutant. Il avait travaillé à Gand dans le laboratoire de Marc Van Montagu et il avait fait un très bon travail de recherche sur les aquaporines (protéines qui transportent l'eau) chez Martin Chrispeels à San Diego. Au même concours de recrutement j'ai récupéré un poste supplémentaire attribué à Jan Traas. Jan n'avait pas le CV d'Herman, mais il avait d'excellentes connaissances en cytologie et s'intéressait au cytosquelette depuis des années. Enfin Véronique Santoni est venue apporter ses compétences en biochimie et analyse 2D des protéines. C'est avec ce petit noyau de scientifiques que nous avons démarré le projet, ce qui a coïncidé avec une réorganisation du bâtiment et l'installation de l'équipe *Arabidopsis* au sous-sol de ce bâtiment.

BÂTIR UN PROJET SCIENTIFIQUE AUTOUR DE L'ÉLONGATION DE L'HYPOCOTYLE D'ARABIDOPSIS

Le développement de la plantule après sa germination est radicalement différent selon qu'il a lieu en présence de lumière (photomorphogenèse) ou en absence de lumière (skotomorphogenèse). Le concept clef du projet hypocotyle est la mutagénèse à saturation, démarche conçue et mise en œuvre par Christiane Nusslein-Volhard pour étudier le développement de la drosophile. L'idée est d'inventorier tous les gènes qui contribuent à une fonction, de façon à disposer de plusieurs allèles mutants pour chaque gène. Une analyse des groupes de complémentation des mutants identifiés, et leurs relations de dominance permet de constituer au moins en partie le réseau des régulations affectant le processus. L'étape suivante est de cloner tous les gènes et d'étudier l'expression spatio-temporelle des protéines pour lesquelles ils codent, ainsi que leurs interactions. Ce type d'approche a permis d'identifier de nombreuses voies de signalisation du développement. Le pionnier de cette démarche expérimentale dans le domaine végétal est Gerd Jurgens qui a étudié l'embryogénèse d'*Arabidopsis*.

Pour initier cette étude de l'hypocotyle il nous a fallu faire un travail de description du mécanisme d'élongation, et du processus d'endoréduplication de l'ADN qui l'accompagne dans chaque cellule. C'est Emmanuel Gendreau, supervisé par Herman Hofte et Jan Traas, qui a montré le rôle des phytochromes dans ce processus d'endoréduplication. Pour effectuer ce type d'étude il a fallu doter l'équipe de Jan Traas d'équipements performants en cytologie. L'opportunité d'un prix de la fondation Alexander Von Humboldt qui m'a été décerné avec le soutien de Jeff Schell du Max Planck Institut de Cologne et nous a permis d'acquérir les équipements nécessaires.

Un premier objectif a été de mettre au point une technique de visualisation des coupes fixées au métacrylate. En effectuant cet inventaire des gènes dont la mutation provoque un défaut de fonctionnement de l'hypocotyle, nous avons pu constituer des groupes de mutants ayant un phénotype apparenté et analyser leur allélisme éventuel. Ainsi les mutants dé-étiolés/fusca ont des morphologies proches et interviennent dans des voies de signalisation communes. Les mutants montrant un hypocotyle déformé ont été rapidement suspectés par Herman Hofte d'être, au moins pour partie d'entre eux, des mutants de paroi. D'autres classes mimaient des traitements hormonaux, etc. Ce travail de criblage était effectué sur une population M2 de plantes mutagénisées à l'EMS.

Nos études sur les gènes impliqués dans les processus d'élongation de l'hypocotyle ont également induits d'autres projets. Ainsi, un projet d'étude du fonctionnement du méristème apical a été initié et a conduit à un travail de modélisation de son fonctionnement ; de même, une petite équipe a été créée pour l'étude de l'induction florale. Il faut également évoquer dès à présent le travail entrepris par le groupe de Georges Pelletier afin d'établir une collection de mutants d'*Arabidopsis* par insertion de l'ADN-T après infection par *Agrobacterium*. Le principe de cette méthode est d'inoculer par infiltration une *agrobactérie*

porteuse d'un gène de résistance à un herbicide, le Basta. Une collection de 50000 mutants d'insertion ADN-T a ainsi été constituée par l'équipe de Georges et maintenue en serre. C'est une ressource formidable car elle permet (souvent mais pas toujours) d'identifier le gène responsable de la mutation visuellement observée dans la collection.

J'ai eu un grand plaisir à effectuer avec Catherine Bellini les criblages visuels de ces mutants d'hypocotyle. Nous étions stupéfaits par la diversité des morphologies des mutants que nous observions. Ce fut pour moi un des plus forts moments de ma carrière scientifique. Nous avons caractérisé en détail plusieurs de ces mutants dont certains étaient, de plus, étiquetés.

QUELQUES DÉCOUVERTES

SuperRoot (Sur 1) est un mutant récessif dont l'hypocotyle se couvre de racines adventives semblables aux « hairy roots » induits par *Agrobacterium rhizogenes*. Marianne Delarue et Catherine Bellini ont effectué sa caractérisation. C'est un surproducteur d'auxine et on peut mimer son phénotype en incubant un hypocotyle de type sauvage sur un milieu contenant une auxine. Sur 1 est une porte d'entrée à l'étude du métabolisme de l'auxine chez les crucifères. Sur2 isolé par Marianne Delarue, a un phénotype proche de Sur1 et contribue à la même fonction.

Procuste (Prc 1) est un mutant spécifiquement déficient pour l'élongation de son hypocotyle à l'obscurité (105). Thierry Desnos, thésard de Herman s'est investi à fond dans sa caractérisation. Le mutant prouve que le processus d'élongation est régi par au moins deux voies de signalisation distinctes à la lumière et à l'obscurité. Le gène procuste code pour une cellulose synthétase, membre d'une famille multigénique aux fonctions diverses. Herman a par la suite axé ses recherches sur la biogénèse de la paroi, domaine dans lequel il est maintenant mondialement réputé.

Ton 1 est un mutant nain au phénotype spectaculaire. La plante à fleur ne dépasse pas 2 cm de haut ! Jan Traas a montré que ce mutant ne fait plus de bande de pré-prophase, une des étapes du cycle cellulaire chez les plantes qui positionne les plans de division cellulaire et oriente la croissance de la plante. De ce fait le lignage cellulaire est perturbé dans tous les tissus de la plante. Malgré cela *Ton 1* fabrique tous les organes d'une plante. Ceci apporte la preuve que chez les plantes la genèse des organes n'est pas déterminée par le lignage cellulaire mais par la position des cellules les unes par rapport aux autres. Ce travail publié dans *Nature* a contribué à la renommée du LBC. L'analyse moléculaire de *Tonneau* a été effectuée par Philippe Nacry sous la direction de David Bouchez. Ce fut un travail ardu car le mutant *Ton 1* était issu d'un remaniement complexe du génome. Philippe de plus s'est fait voler sa sacoche de mobylette avec le manuscrit de sa thèse, quelques semaines avant sa soutenance. David et Martine Pastuglia poursuivent ces travaux qui apportent des informations précieuses sur les mécanismes imbriqués de la division et de l'élongation cellulaire chez les plantes.

Pasticcino (Pas 1, 2 et 3). Ces mutants sont issus d'un criblage similaire à celui qui nous avait permis d'isoler les mutants *Zea* de réponse aux cytokinines mutants identifiés chez *N. plumbaginifolia*. Paola Vittorioso a effectué un postdoc sous la direction de Catherine Bellini pour caractériser ces mutants hypersensibles aux cytokinines à qui elle a donné le nom de gâteaux italiens. Jean-Denis Faure au retour de son postdoc aux USA a caractérisé ces mutants au niveau moléculaire et il a montré qu'ils identifiaient une voie de signalisation nouvelle chez les plantes, la voie des sphingolipides (intervenant dans le transport de l'auxine et la morphogénèse).

Argonaute (Ago 1), qui est certainement le plus connu des mutants identifiés au LBC chez *Arabidopsis (Ago1)*. Avec des feuilles cylindriques dépourvues de limbe ce mutant évoque les plantes du carbonifère. Catherine Bellini lui trouvait ressemblance à une petite pieuvre nommée Argonaute, d'où le nom choisi, pour ce mutant, sans rapport à la mythologie grecque. En plus de sa morphologie ce mutant manifeste une résistance énorme aux auxines de synthèse telles que le piclorame. Argonaute a été cloné par David, et le travail correspondant publié dans *EMBO J*. Par la suite Hervé Vaucheret a découvert que ce mutant était allélique à l'un des mutants affectés dans les mécanismes de silencing, qu'il étudiait lui aussi au LBC. La protéine Argonaute est la RNase qui détruit les transcrits cibles des petits ARN vecteurs du « silencing ». Deux équipes du même laboratoire étudiaient le même gène sans le savoir ! Ceci illustre la pléiotropie des fonctions dans lesquelles un même gène peut être impliqué. Nous en verrons d'autres exemples. En parallèle à ce travail de Hervé sur les mécanismes de silencing, Catherine Bellini a étudié le rôle de l'auxine dans la formation des racines adventives. Elle a mis en évidence le rôle d'Argonaute dans la formation de ces racines et à cette occasion initié une collaboration avec Goran Sandberg à l'Université d'Umea en Suède. D'autres gènes ont été découverts, mais restent à étudier (Ex Mutants Cristal). Pour compléter ce tableau, il faut aussi mentionner le démarrage d'un projet d'étude du fonctionnement du méristème apical, projet conduit par Jan Traas et Parick Laufs, son thésard. Certains gènes du cycle cellulaire ont été caractérisés à cette occasion par Heidi Feiler. Ce projet a donné naissance à un travail de modélisation du fonctionnement du méristème apical travail qui a suscité un grand intérêt dans la communauté scientifique et certainement contribué à sa nomination comme directeur du laboratoire LPRD à la suite de Christian Dumas à l'ENS de Lyon.

Une dernière initiative a été la création d'une équipe de recherche sur le développement d'Arabidopsis : avec Yves Chupeau, nous nous sommes efforcés de convaincre Sylvie Pouteau et Valérie Gaudin à créer une petite équipe étudiant l'induction florale. Après divers rebondissements il reste de cette initiative un projet conduit par Valérie qui a identifié des mutants précoces affectés dans le gène Lhp1 qui s'est révélé avoir un rôle central dans le fonctionnement de la chromatine.

La présentation de ces divers thèmes de recherche illustre l'activité intense qui s'est construite sur le modèle Arabidopsis au LBC dans les années 1990. Le travail de caractérisation des mutants a donné lieu à des découvertes importantes sur le développement de l'hypocotyle et permis, au cours de cette période 1996-1999, de nombreuses publications dans des revues internationales. Et, au delà de la renommée du laboratoire qui s'est trouvé renforcée, plusieurs scientifiques ont acquis, à cette occasion, une réputation mondiale. Cependant, quelle que soit la satisfaction et la fierté du travail accompli, je dois reconnaître qu'au départ nous avions une double crainte.

D'une part, nous craignons de perdre le soutien de la direction de l'Inra qui nous jugerait trop fondamentalistes. Mais force est de constater que sur ce point, nous avons été régulièrement soutenus par la direction de l'Inra, Alain Coléno en particulier. D'autre part, nous redoutions de ne pas être compétitifs avec les laboratoires universitaires étudiant Arabidopsis un peu partout sur la planète. Sur ce point nous avons prouvé notre capacité à publier dans les meilleurs revues et nous occupons une place mondialement reconnue dans divers domaines. Reste préoccupante la taille de certaines des équipes, trop petites à mon avis pour garder longtemps une capacité de leader. Le projet d'étude de l'élongation de l'hypocotyle sur lequel nous avons bâti notre projet scientifique s'est émietté en petits groupes dirigés chacun par un chercheur sur poste Inra ou CNRS, réduisant ainsi notre force de frappe. La contrepartie de cet émiettement, c'est la diversité des approches qui permet à ceux qui viennent au LBC d'avoir une vue large et attractive de ce qu'est la biologie végétale.

LE DÉVELOPPEMENT DE LA GÉNOMIQUE D'ARABIDOPSIS EN FRANCE ET AU LBC

LES DÉBUTS : LA PRODUCTION D'EXPRESSED SEQUENCED TAGS (EST)

La génomique est un ensemble de technologies qui permettent de faire une étude systématique des gènes présents dans un génome et de leur fonction. Un événement important marque la montée de la génomique au niveau mondial. En 1992, Craig Venter publie un article dans la revue Nature présentant une liste de 2 672 EST issus d'ADNc de transcrits du cerveau humain (EST : Expressed Sequenced Tags). Son travail a consisté à séquencer systématiquement les inserts d'une banque d'ADNc construite dans un plasmide bactérien. Cette démarche systématique lui a permis d'identifier 2 500 gènes « nouveaux » avec un minimum de travail.

Les travaux de génomique sur les plantes ont commencé à se développer au cours des années 1990, dans le sillage des travaux menés sur le génome humain. Aux Etats-Unis, ces travaux ont bénéficié du soutien politique du Sénat renouvelé année après année. Paradoxalement, ce n'est pas l'USDA (United States Department of Agriculture,) mais la National Science Foundation des USA (NSF) qui a été chargée de promouvoir ce développement de la génomique végétale.

En France nous avons suivi l'exemple de Craig Venter, relayé par les travaux de Charles Auffray au Généthon. Nous avons décidé à Versailles de nous associer à quelques laboratoires travaillant sur Arabidopsis pour effectuer un travail similaire de production d'EST. Chaque laboratoire a construit une banque ADNc de ses tissus favoris et en a effectué le séquençage systématique. En 1993, notre groupement de recherche (GDR Arabidopsis comprenant neuf équipes, financé par le CNRS) publiait un inventaire de 1 152 gènes (non redondants), dans lequel chaque équipe a par la suite trouvé son bonheur (en l'occurrence un gène intéressant à étudier dans le cadre de leur thème de recherche).

C'est aussi à l'occasion de ce projet EST que le LBC, en l'occurrence Pierre Rouzé associé à Alain Charpentreau de l'Inra Toulouse a développé une base de données de séquences EST consultable sur le web. Ce travail représentait une première mondiale sur Arabidopsis, et de nombreux laboratoires ont repris par la suite notre démarche, en particulier Tom Newman et Chris Somerville. Des approches bioinformatiques ont été développées pour analyser ces ressources en gènes séquencés. La disponibilité de cDNA répertoriés nous a incités à faire quelques essais de puces a ADN. Il y avait une suspicion internationale à notre sujet, nos collègues craignant une rétention d'information (pas d'accès aux séquences et/ou aux clones) et il a effectivement fallu faire pression sur certains collègues français pour qu'ils acceptent de donner accès à leurs ressources.

LE SÉQUENÇAGE DES GÉNOMES VÉGÉTAUX (YAC)

En 1996, un consortium international coordonné par André Goffeau, biologiste de l'Université catholique de Louvain, a publié dans la revue *Science* la séquence complète du génome de la levure. Ce travail a réellement ouvert la voie à l'inventaire systématique des gènes d'un être vivant (avant même le séquençage intégral du génome d'une bactérie *Helicobacter pylori*, séquencé par l'équipe de Craig Venter en 1997). C'est en particulier le génome humain qui est devenu la nouvelle priorité internationale de séquençage génomique, mais les végétalistes se sont eux aussi organisés pour étudier et séquencer intégralement le génome d'une plante, l'Arabette des dames, *Arabidopsis thaliana*. (Programme intitulé "Multinational Coordinated *Arabidopsis thaliana* Genome Research Project"). En particulier un soutien au séquençage de son génome est initié dès 1995 (création de l'AGI, *Arabidopsis* Genome Initiative). Comme chez la levure le principe du séquençage était d'effectuer l'opération en deux temps. Une première étape consistait à effectuer une couverture complète du génome à l'aide de fragments génomiques clonés chevauchants. Ces clones chevauchants étaient propagés après clonage/insertion dans un vecteur levure, dit YAC (Yeast Artificial Chromosome). Ils comportaient des inserts d'une taille de 50 à 500 kilobases. Par la suite chaque clone était séquencé en « Shot Gun » et les séquences obtenues étaient assemblées en utilisant le logiciel BLAST pour déterminer leurs chevauchements. Nos concurrents n'ont pas été très soigneux et leurs banques YAC comportaient une grande proportion d'inserts chimériques (deux morceaux d'ADN provenant de deux chromosomes différents dans un même clone) qui ne s'assemblaient pas correctement créant ainsi beaucoup de confusion.

Le GREG (Groupement de recherches et d'études sur les génomes créé par Piotr Slominski, directeur du Centre de Génétique Moléculaire du CNRS à Gif-sur-Yvette de 1971 à 1991) a été la première initiative nationale de recherche sur les génomes, et c'est dans ce cadre que nous avons pu obtenir le soutien de projets sur les génomes végétaux, en particulier la construction et l'organisation d'une banque YAC couvrant le génome d'*Arabidopsis*. Ce programme GREG était trop beau pour durer (ses détracteurs critiquaient le gaspillage de crédits) et il a été clôturé en 1996, peu après mon départ en année sabbatique au Japon, au RIKEN, à l'automne 1996. Le GREG était très novateur dans son fonctionnement. Il procédait par appel d'offres et les projets soumis pouvaient inclure des fonds pour embaucher des Contrats à durée déterminée. Un comité d'expertise international sélectionnait les projets.

C'est dans ce contexte que j'ai constitué et coordonné un consortium de cinq laboratoires dont le but était de réaliser une carte physique du génome d'*Arabidopsis*, préalable à son séquençage et à son utilisation pour des projets de marche chromosomique. Les équipes de Jérôme Giraudat, Michel Delseny, Michel Dron, Claude Gigot, Bernard Lescure Jean-Claude Kader et Régis Mache se sont associées pour mener à bien ce travail. L'équipe de Daniel Cohen du CEPH (Centre d'Etude de Polymorphisme Humain), experte dans la technique YAC a été approvisionnée en ADN d'*Arabidopsis* de très haut poids moléculaire, isolé à partir de protoplastes. Une banque de 1 150 clones YAC dont les inserts ont une taille moyenne de 450 kb et comportant seulement 5% de clones chimériques a été construite. Les clones YAC ont été assemblés par cartographie d'EST selon la technique de PCR dans les cinq laboratoires partenaires. Une fois le génome couvert, les inserts clonés et séquencés ont fourni les séquences assurant la couverture de ce génome.

Le travail basé sur EST et sur le séquençage YAK a présenté un pas important dans la génomique des végétaux.

LA COLLECTION DE MUTANTS D'INSERTION DANS LE GÉNOME D'*ARABIDOPSIS* (ADN-T)

Parmi les projets de génomique développés à Versailles, la création d'une collection de mutants d'insertion dans le génome d'*Arabidopsis* a suscité un grand intérêt de la communauté internationale. L'histoire commence avec l'idée de Kenneth A. Feldman d'incuber des graines d'*Arabidopsis* avec une agrobactérie porteuse d'un gène de résistance à un antibiotique. Ken affirmait obtenir à faible fréquence des transgéniques dans la descendance des graines imbibées transgéniques qu'il sélectionnait à l'aide d'un antibiotique. Lors d'un voyage aux Etats-Unis, en 1995, j'ai visité quelques laboratoires à réputation sulfureuse pour me faire une opinion de leur travail. À Urbana Champaign j'ai vu la tentative d'obtenir des transgéniques de maïs en traitant du pollen par un plasmide, mais le résultat n'était pas convaincant. À l'université de Cornell, John Sanford développait la biolistique. Un de ses étudiants utilisait un canon à particules pour envoyer des billes couvertes de plasmide dans des pelures d'oignon et révéler l'expression de GUS aux points d'impact. Ça ne m'a pas paru sérieux, bien à tort, car la biolistique est toujours employée contrairement aux liposomes ! J'ai rendu visite à Ken qui travaillait chez Zoecon, une start up californienne. Il m'a présenté son travail, mettant en évidence un processus de transformation « in planta » nouveau. Virginia Walcott prédisait "If he is wrong, his scientific life is dead !" La technique d'incubation des graines avait donné des résultats, et ceci seulement

dans son laboratoire, et de manière irrégulière. Il avait de cette manière, obtenu des dizaines de milliers de transgéniques dont certains montraient des mutations liées au marqueur de transformation/sélection. L'accès à cette ressource était bloqué par Zococon . . . sauf accord de propriété industrielle donnant tous les droits à cette firme. J'étais convaincu par le travail de Ken.

A mon retour des Etats-Unis, nous avons constitué un petit groupe de réflexion (David Bouchez, Georges Pelletier, Nicole Bechtold, Jeff Ellis alors en séjour sabbatique au LBC et moi). David a tout d'abord construit

SÉJOUR SABBATIQUE AU RIKEN (JAPON), SEPTEMBRE 1996 – AOÛT 1997

En 1995, face aux difficultés rencontrées pour la création et l'installation du laboratoire de biologie des semences, j'ai souhaité prendre une année sabbatique pour approfondir mes connaissances dans divers domaines et réfléchir à la poursuite de mes recherches, voire à de nouvelles orientations. J'ai tout d'abord frappé à la porte du laboratoire de Jerry Fink, généticien de la levure *S. Cerevisiae*. Jerry et ses collègues s'intéressaient à la biosynthèse de l'auxine à partir du tryptophane chez les plantes, la levure étant utilisée pour reconstruire cette voie de biosynthèse. Son laboratoire était installé à l'institut Whitehead, à Boston. Je pensais venir avec mes enfants, mais les frais d'étude étaient très élevés, et j'ai renoncé à ce projet, Jerry n'ayant pas de bourse à me proposer pour résoudre ce problème.

J'ai par ailleurs été invité à un colloque au Japon organisé par Roland Douce au mont Hiei pour célébrer les travaux pionniers du Professeur Akazawa. C'est ainsi que j'ai découvert les programmes de recherches du RIKEN appelés International RIKEN frontier programs. Mais pourquoi ce « Frontier program » ? Les frontier programs avaient pour but de désenclaver la recherche au Japon où la majorité des équipes fonctionnaient en circuit fermé (langue Japonaise, langue principale des laboratoires, absence d'expérience internationale des scientifiques recrutés, consanguinité). Dans les laboratoires du Frontier program, la langue principale était l'anglais, plus de 50% des effectifs était non Japonais, et l'ensemble des personnels était sous contrat de type Cdd.

Un de ces programmes établi à Tokyo portait sur l'étude des plantes. Il était dirigé par deux scientifiques de renommée internationale : d'une part Dick Kendrick, ami de Maarten Koornneef, et intéressé par les processus de photomorphogénèse impliquant les phytochromes chez la tomate et, d'autre part, Yuji Kamiya intéressé par les gibbérellines, leur synthèse et leur mode d'action chez *Arabidopsis* et la tomate. L'un et l'autre étaient supervisés par le Professeur Nobutaka Takahaschi, découvreur de la voie de biosynthèse des gibbérellines. De fait ils avaient une liberté totale de choix de leurs recherches.

Finalement, j'ai choisi de prendre mon année sabbatique au Laboratory for photoperception and signal transduction dirigé par le Professeur Dick Kendrick. J'ai bénéficié d'un contrat de « visiting professor » de l'« Eminent scientist invitation program ». Mon intérêt scientifique était de pouvoir travailler sur un thème en rapport avec l'un des programmes de recherche développés à Versailles sur l'élongation de l'hypocotyle. Au RIKEN Wakoshi on travaillait sur les gibbérellines, les brassinostéroïdes, et la modulation de l'hypocotyle par la lumière, trois domaines se rattachant aux mécanismes d'élongation. Je me suis installé à Wakoshi le 1^{er} Septembre 1996 jusqu'au 31 Août 1997. Durant mon séjour, je me suis remis à la paillasse. Si j'ai choisi de travailler chez Dick Kendrick, c'est en particulier pour m'initier à l'étude de la photomorphogénèse chez les plantes.

Dans un premier temps j'ai voulu valider l'identité d'une série de mutants au phénotype supernain, isolés à Versailles. Un test de complémentation par fourniture de brassinostéroïdes synthétisés par des collègues argentins s'était révélé négatif, et par ailleurs les mutants étaient insensibles aux GAs (gibbereline). J'ai collaboré avec un collègue du RIKEN, le Dr Fujiyoka. Ce dernier m'a approvisionné en brassinostéroïdes qui se sont révélés capables de réverser le nanisme des mutants que j'avais ramenés de Versailles. Il m'a fallu de la diplomatie car Fujiyoka travaillait par ailleurs avec Joanne Chory au Salt Institute (San Diego aux Etats-Unis). J'ai raté de peu l'identification génétique de la voie de biosynthèse des brassinostéroïdes. Sylvère Pagant a poursuivi ce travail de caractérisation en venant faire un séjour au RIKEN.

Disposant de sondes moléculaires pour mesurer le niveau d'expression de gènes de biosynthèse des gibbérellines et des brassinostéroïdes, j'ai étudié le couplage de ces deux voies de biosynthèse. Une mutation de la voie de synthèse des GAs (*ga1*, *ga4*) provoque une forte augmentation de l'expression de ces gènes de biosynthèse des GAs. Ceci peut être expliqué par un mécanisme de dérepression de la voie en l'absence du produit final. De même une mutation de la voie de biosynthèse des brassinostéroïdes (Ex : *det2*, *cpd*) provoque une forte augmentation de l'expression de ces gènes de biosynthèse des brassinostéroïdes. Cependant il n'y a pas de couplage entre les deux voies : une mutation de la voie de synthèse des GAs n'induit pas la surexpression de gènes de la voie des brassinostéroïdes, et réciproquement. Les deux classes de molécules n'ont pas des effets redondants.

J'ai été ravi de faire de la biologie moléculaire au RIKEN (clonage dans un vecteur bactérien, PCR, northern blot, interrogation de bases de données, Fasta et Blast, etc.), ce que je n'avais plus le temps de faire à Versailles. Mon séjour s'est agréablement complété avec la visite de nombreux laboratoires universitaires où j'ai été invité à donner des conférences sur nos travaux à Versailles.

un vecteur *Agrobacterium* conférant la résistance à un herbicide, le Basta, plus commode d'emploi qu'une résistance à un antibiotique. David a réussi à reproduire les expériences de Feldman et à augmenter les fréquences de transgéniques obtenus. L'ADN-T du vecteur comportait un piège à promoteur à l'extrémité de l'ADN-T, en l'occurrence une séquence codante GUS dépourvue de promoteur. Feldman avait montré que les transformants étaient tous hétérozygotes pour l'insertion d'ADN-T, ce qui était peu compatible avec le transfert d'ADN dans la graine. David Bouchez inocula des plantes entières après recepage et améliora encore la fréquence de transformants.

C'est finalement Georges Pelletier et Nicole Bechtold qui ont eu l'idée d'aller un peu plus loin en recherchant des transgéniques dans les descendances de plantes inoculées par infiltration d'inflorescences. À notre grand étonnement, l'analyse des transgéniques montrait quelque fois des remaniements diaboliques. Cette approche permit d'obtenir, en moyenne, une centaine de transgéniques par plante agroinfiltrée, soit une centaine de fois plus que l'inoculation de graines. Toutes les conditions étaient réunies pour générer une collection de mutants d'insertion. Pour la réaliser il fallait des serres et du personnel, ce qui venait d'être donné à Georges Pelletier, nommé directeur du laboratoire de génétique de Versailles. Une collection de plus de 50 000 lignées d'insertion a été créée par l'équipe de Georges installée dans les nouveaux locaux du département Génétique et amélioration des plantes (GAP) à Versailles.

Pour exploiter au mieux cette collection, en 1995, un nouveau GDR Arabidopsis a été constitué sur le thème de l'analyse fonctionnelle du génome d'Arabidopsis, incluant des équipes de l'Inra et du CNRS et coordonnée par Georges Pelletier et Michel Delseny. Le programme a stimulé de manière efficace la création de nombreux projets initiés par la découverte d'un gène « étiqueté », et ceci à une fréquence moyenne de 20 % des phénotypes mutés étiquetés. Il faudra attendre Génoplante pour exploiter la collection par une approche dite de « génétique reverse » qui va de la séquence du gène au phénotype muté et à la fonction.

Nous avons obtenu une couverture de 94 % du génome par cette technique. Sur cette base l'assemblage des séquences génomiques d'Arabidopsis a été considérablement simplifié et la banque YAC-CIC a été mondialement utilisée par les travaux de clonage positionnel et par le séquençage contribuant ainsi à la renommée du laboratoire de biologie cellulaire. Plusieurs laboratoires du CNRS, dans la foulée, ont contribué au séquençage d'*Arabidopsis*. Nous avons choisi à Versailles de promouvoir la participation du Génomscope comme partenaire français et de travailler sur l'annotation de ce génome séquencé.

A ce stade, nos collègues de l'industrie ne voyaient pas d'intérêt à utiliser la collection ADN-T, sauf la nouvelle start up « Crop Design » qui a collaboré avec le Laboratoire de biologie cellulaire pour identifier des gènes du cycle cellulaire. Du côté de la recherche, la direction de la valorisation de l'Inra n'a pas considéré la possibilité de breveter cette technologie révolutionnaire, mais a mis un certain nombre de contraintes sur la distribution des lignées produites à Versailles ce qui n'a pas été apprécié par la communauté internationale de recherche sur Arabidopsis.

LE LABORATOIRE DE BIOLOGIE DES SEMENCES (LBS) AU SEIN DE L'INA PARIS-GRIGNON (1996 - 1998)

UN PROJET SCIENTIFIQUE AMBITIEUX MAIS UN ÉCHEC IMMOBILIER

À Versailles, au LBC ma situation était inconfortable depuis le décès de Jean-Pierre Bourgin survenu en 1994. Nous étions deux à être prêts à prendre la succession de Jean-Pierre, Yves Chupeau, dans la logique de gestionnaire qu'il avait eu jusque là, et moi-même qui m'étais investi dans la création d'équipes nouvelles au sein du LBC et dans divers projets où je jouais le rôle de porte parole du laboratoire (Programmes Cadre 4, 5 et 6 de la Commission européenne, AMICA, Programme de biologie du développement du MRT, GDR Arabidopsis, TAIR, etc.). Yves Chupeau tenait beaucoup à prendre la direction du LBC, certainement par fidélité à la mémoire de Jean-Pierre. Bien que beaucoup au LBC souhaitaient que je succède à Jean-Pierre, j'ai renoncé à engager une bataille avec Yves sur cette question. Avec le recul des années, Yves Chupeau était certainement un meilleur directeur que moi pour répondre aux exigences administratives de l'Inra. Un autre chemin s'est ouvert pour moi.

En 1995, j'ai été sollicité par Paul Vialle, à l'époque directeur de l'INA Paris-Grignon, pour prendre un poste de professeur dans cette école d'ingénieurs renommée. Sa proposition me semblait intéressante à condition d'associer ce poste à la création d'un nouveau laboratoire sur le site de l'INA, laboratoire qui serait pour les étudiants une vitrine de la recherche agronomique. Marc Jullien, professeur du département de biologie de l'INA m'a fortement encouragé à prendre cette responsabilité. L'école avait été longtemps un établissement qui donnait naissance à des vocations scientifiques, mais ces dernières années les élèves avaient boudé les

métiers de la recherche. Nombreux étaient ceux qui à cette époque choisissaient de travailler au Crédit agricole ou dans les chambres d'agriculture. En prenant le poste de professeur consultant, j'espérais susciter des vocations de chercheurs parmi les étudiants. Ayant pris mes fonctions, il me fallait choisir une nouvelle thématique de recherche, plutôt que de « racoler » une des équipes de LBC et de ce fait affaiblir ce que j'avais contribué à construire. Depuis la fermeture du laboratoire des protéines créée par Jean Mossé à Versailles il n'y avait plus de laboratoire travaillant sur la biologie de la graine à l'Inra, thème de recherche essentiel pour un institut d'enseignement dédié à la recherche agronomique. J'ai donc décidé de créer un laboratoire d'étude des graines, intitulé laboratoire de biologie des semences. Il fallait constituer une équipe sur ce thème et créer des locaux de recherche à l'INA pour l'accueillir. En attendant de disposer de ces locaux, l'équipe s'est constituée provisoirement sur Versailles. J'ai eu la chance de recruter Loïc Lepiniec à son retour de post doc à Gand dans le laboratoire de Dirk Inzé. C'est avec lui que j'ai bâti la nouvelle équipe.

Notre projet visait à utiliser la collection de mutants d'insertion ADN-T générée par la technique Versaillaise d'Agroinfiltration. 50 000 lignées avaient été produites et multipliées dans le laboratoire de génétique dirigé par Georges Pelletier. Loïc Lepiniec a entrepris l'inventaire des lignées ségrégeant des mutants affectés dans la graine. Le criblage était très vaste au départ et incluait les mutants embryons léthaux, les mutants déficients pour le remplissage des graines, les mutants de structure et de couleur de l'enveloppe de la graine etc.. Bertrand Dubreucq qui est venu en thèse dans notre équipe avant d'être affecté à l'Inra de Bordeaux (où il n'est finalement pas parti !) a effectué un premier crible identifiant les mutants défectifs pour la germination. Au cours d'un séjour dans le laboratoire de Maarten Kornneeff il a aussi caractérisé des lignées T-DNA dans lesquelles l'insertion s'était produite de telle manière que la séquence GUS située à l'extrémité de l'ADN-T se retrouve placée sous le contrôle d'un promoteur de la plante (technique de trappe à promoteurs) et exprimée dans un des tissus de la graine. De tels promoteurs sont utiles pour caractériser le développement de la graine et par exemple pour révéler l'absence d'un tissu particulier chez un mutant de la graine. Bien qu'aidés par une technicienne et un ingénieur, la tâche était immense, et à vrai dire trop vaste. J'ai demandé à Loïc Lepiniec de renoncer à étudier les mutants affectés dans l'embryogénèse pour ne garder que les mutants de remplissage, ainsi que les mutants affectés dans l'enveloppe de la graine. Il a fini par s'y résoudre devant l'ampleur du travail à accomplir.

Deux recrutements importants ont converti ce qui était au départ une nouvelle équipe du LBC en laboratoire autonome. Anne Marie Lescure, Directeur de recherches du CNRS, qui travaillait à Grenoble dans le laboratoire de Régis Mache a souhaité se rapprocher de sa famille en région parisienne et je lui ai proposé de rejoindre le LBS. Elle apportait avec elle un projet d'étude de la phytase du maïs, enzyme impliquée dans la mobilisation des réserves en phosphore de la graine à sa germination. Je lui ai demandé si elle accepterait de co-diriger avec moi le nouveau laboratoire, ce qu'elle a bien voulu faire. Sa venue à Versailles a fait le bonheur de tous au LBS. À sa retraite, Annie Marion-Poll prendra sa succession.

Stabilisé en effectifs et dans ses thèmes de recherche en 1999, le LBS n'a pas, en revanche, vu aboutir le projet de création des locaux de recherche du LBS au sein de l'INA P-G. Un projet architectural important devait aboutir à la rénovation complète du département de biologie de l'INA et à la création de 1500 m² de laboratoires. L'INA était maître d'œuvre et recevait un soutien de l'Inra. Le projet s'est révélé beaucoup plus difficile à réaliser que prévu... et s'est soldé par un échec. Cet échec est dû à un défaut majeur de traçabilité de l'utilisation des fonds Inra versés à l'INA pour la réalisation du projet. Une fois les fonds versés par l'Inra, il s'est avéré que l'INA manquait probablement des fonds nécessaires à sa propre contribution aux travaux, a demandé à l'Inra une « rallonge » augmentant au fil des mois jusqu'à atteindre plusieurs millions de Francs. La direction de l'INA avait certainement jugé, à tort, que je n'oserais jamais arrêter ce projet et que mes bonnes relations avec le directeur général de l'INA permettraient d'obtenir tous les fonds nécessaires, y compris pour des travaux autres que ceux prévus pour l'implantation du laboratoire. Je me suis senti utilisé comme otage par l'INA dans cette opération et ceci m'a amené à renoncer à réaliser cette implantation. De ce fait les équipes du LBS sont restées sur le site de Versailles et travaillent dans des conditions difficiles faute de place suffisante malgré les efforts de réorganisations effectuées. Un projet de réimplantation des laboratoires sur le site de Versailles dans le bâtiment des sciences du sol est resté à l'étude année après année.

Cette situation qui a perduré a créée au fil des années a suscité des ressentiments justifiés chez nos collègues du LBC, et ce n'est qu'à la création de l'Institut Jean-Pierre Bourgin en 2004 que cette source de conflit a été définitivement supprimée, du fait d'une réorganisation générale des différentes équipes de biologie végétale à Versailles. Cinq ans après sa création en 1995, le laboratoire de biologie des semences comprenait dix chercheurs du fait de la venue de collègues de divers laboratoires : Christine Rochat et Jean-Pierre Boutin du laboratoire de nutrition azotée des plantes ; Annie Marion-Poll ; Anne-Marie Galle, chercheur Inra venue de l'université Paris VII) et, enfin, Philippe Grappin enseignant chercheur travaillant avec Marc Jullien à l'INA P-G.

LES RÉUSSITES SCIENTIFIQUES DU LBS

Les recherches menées au LBS avaient pour objectif d'étudier les mécanismes de développement et de remplissage de la graine ainsi que les processus de dormance et de germination. Quatre axes de recherche y ont été développés, regroupés en deux thèmes, depuis sa réorganisation conjointe avec l'unité de Nutrition azotée des plantes et le LBS à la fin de 1999. Dans ces différents thèmes de recherche, le laboratoire de biologie des semences a acquis une excellente réputation en France. Sur certains projets, il est devenu leader mondial (voie de biosynthèse des flavonoïdes, contrôle transcriptionnel de la maturation de la graine, biosynthèse de l'ABA). Mon seul regret est que j'aurais aimé élargir les recherches du LBS sur les graines à une espèce de grande culture, céréale de préférence.

CONTRÔLE DU REMPLISSAGE DE LA GRAINE

Ce thème a été développé par Bertrand Dubreucq et Sébastien Baud (jeune et brillant chercheur exposant son travail de manière limpide) et Nathalie Berger. Une centaine de mutants affectés dans le développement et/ou le remplissage de la graine sont caractérisés en collaboration avec cinq autres équipes. Ces mutants issus de la collection de lignées ADN-T ont donné accès à divers gènes d'intérêt pour l'accumulation de réserves dans les graines. Par exemple la caractérisation d'un mutant embryon léthal a permis d'identifier une classe de gènes intervenant dans la glycosylation des protéines de réserve et leur accumulation dans les corps protéiques.

Afin de focaliser les recherches sur les régulateurs du développement et remplissage de la graine, une étude systématique a été entreprise pour identifier des facteurs de transcription exprimés dans la graine et étudier leur fonction par une approche de génétique reverse. Des approches génétiques (e.g. simple et double hybride) et biochimiques (coprécipitation) ont été également développées pour identifier des cibles et des partenaires de ces protéines. Actuellement 4 mutants de facteurs de transcription affectés dans le développement / le remplissage de la graine sont en cours de caractérisation par la petite équipe de Bertrand Dubreucq (rôles de *Lec2*, *Fus 2*, *Abi 3*, et *Wri 1* dans l'accumulation des réserves. *Wri 1* s'est révélé spécifiquement impliqué dans la synthèse et le stockage des réserves lipidiques (travaux de Sébastien Baud)

MÉTABOLISME ET RÉSERVES LIPIDIQUES DE LA GRAINE

Développé par Christine Rochat, Martine Miquel, Jean-Pierre Boutin, Jean-Marc Routaboul et Sébastien Baud, ce thème porte plus particulièrement l'accumulation des réserves carbonées (glucides et lipides) au cours du développement de la graine d'*Arabidopsis*. Des études ciblées visent à étudier l'expression spatio-temporelle d'enzymes et de transporteurs intervenant dans les voies métaboliques mises en place au cours du développement de la graine pour la synthèse et le stockage des réserves carbonées. Des travaux d'analyse fonctionnelle des gènes correspondants portent sur leur caractérisation biochimique et cytologique. Ainsi, la Diacyl Glycérol Acyl Transférase et l'Acétyl CoA carboxylase (ACCase) ont été identifiées au niveau moléculaire. Cette dernière enzyme est la cible des mutations *Pas 3* identifiées par le groupe de Jean Denis Faure (LBC-INA).

Les lipides sont stockés sous forme d'oléosomes, véritables réservoirs à triglycérides. La surface de ces oléosomes est tapissée de protéines particulières, les oléosines, dont une partie est hydrophile et l'autre hydrophobe. Martine Miquel étudie le mécanisme par lequel la taille des oléosomes est contrôlée par les oléosines disponibles.

ETUDE DE LA VOIE DE SYNTHÈSE DES FLAVONOÏDES EXPRIMÉE DANS L'ENVELOPPE DE LA GRAINE

Sur ce thème Nathalie Nesi et Isabelle Debeaujon ont identifié de nombreux gènes intervenant dans cette voie de biosynthèse qui joue un rôle essentiel dans la qualité des produits végétaux (antioxydants, tannins, pigments, etc.) et Jean-Marc Routaboul a développé les outils analytiques (Spectrométrie de masse en particulier) nécessaires à l'identification de ces flavonoïdes.

L'enveloppe de la graine est aussi étudiée au sein de l'équipe, car elle est le siège de processus physiologiques importants (transport des métabolites vers l'embryon en particulier) et sa composition constitue au même titre que les réserves accumulées dans l'embryon, une des composantes de sa qualité. L'équipe étudie en particulier l'accumulation des flavonoïdes dans l'enveloppe de la graine, et caractérise les gènes impliqués dans le contrôle de leur biosynthèse. Divers gènes « transparent testa » contribuant à cette voie de biosynthèse ont été identifiés, dont trois gènes régulateurs et deux enzymes impliquées dans les étapes aval de la voie de biosynthèse.

Jean-Marc Routaboul a développé les outils analytiques (Spectrométrie de masse en particulier) nécessaires à l'identification de ces flavonoïdes en collaboration avec l'équipe de Jacques Einhorn (Inra Versailles Phytopharmacie) et celle de Véronique Cheyrier (Inra Montpellier, département de Transformation des produits végétaux).

ETUDE DE LA DORMANCE ET DE LA GERMINATION DE LA GRAINE

Le rôle de l'ABA dans la dormance des graines et la synthèse de cette hormone sont étudiés par Annie Marion-Poll, Helen North, Anne Frey et plusieurs thésards. L'acide abscissique (ABA) est une hormone végétale qui joue un rôle déterminant dans le développement et la germination des graines et dans la tolérance des plantes aux stress. L'analyse moléculaire de la voie de biosynthèse de l'ABA, liée à celle des caroténoïdes dont cette hormone dérive, et l'étude de sa régulation présentent de multiples intérêts et constituent l'axe majeur de recherche de cette équipe. L'expression du gène de la zéaxantine époxydase a ainsi été analysée en détail afin d'évaluer sa contribution à la régulation de la synthèse d'ABA lors d'un stress hydrique et au cours du développement des graines. L'équipe étudie également d'autres étapes de conversion des caroténoïdes précurseurs de l'ABA, en particulier la synthèse de néoxanthine et son clivage en xanthoxine. Un nouveau thème a été récemment développé par Helen North. Il porte sur l'étude du mucilage de la graine (rôle et biosynthèse).

Marc Jullien et Philippe Grappin étudient les processus physiologiques qui accompagnent la levée de dormance et la germination des graines. En particulier Philippe Grappin a découvert et analysé les processus de réparation des protéines au cours du stockage des graines, un des résultats marquants.

Des approches protéomiques menées par Loïc Rajou complètent cette démarche. Ces approches consistent à réaliser des cartes protéiques par électrophorèse 2D, isolement des spots et analyse/identification en spectrométrie de masse MALDI TOF des produits de digestion tryptique. 350 protéines ont été repérées et identifiées sur les gels sur la base de leur séquence partielle. Un grand nombre d'entre elles montrent des variations quantitatives spécifiques du caractère dormant.

L'étude de la phytase porte sur la mobilisation des réserves minérales, thème initialement développé par Anne Marie Lescure et Sébastien Maugeness, et arrêté avec le départ à la retraite d'Anne-Marie.

Au terme de cette aventure, je ne mentionnerais qu'un seul regret, de nature scientifique, celui de ne pas avoir pu élargir les recherches du LBS sur les graines à une espèce de grande culture, céréale de préférence. En effet, au final, malgré les conditions matérielles initiales peu favorables le laboratoire de biologie des semences a acquis une excellente réputation en France, ce qu'attestent ses nombreuses publications. Sur certains projets il est même devenu leader mondial (voie de biosynthèse des flavonoïdes, contrôle transcriptionnel de la maturation de la graine, biosynthèse de l'ABA). Si l'implantation du LBS à l'INA P.-G. n'a pas abouti, toutefois il s'est fait à Versailles de la science de bon niveau.

LA RÉORGANISATION DES RECHERCHES EN BIOLOGIE VÉGÉTALE À VERSAILLES

Les conditions de travail ne s'étaient pas fondamentalement améliorées durant mon absence et il fallu attendre l'année de mon retour du Japon, 1998, pour que soit mise en œuvre une nouvelle réorganisation, à laquelle j'ai contribué, de la recherche dans le bâtiment de biologie végétale de l'Inra de Versailles. L'objectif était d'aboutir à une meilleure lisibilité de l'organisation de la recherche effectuée au laboratoire du métabolisme (LM), au laboratoire de biologie cellulaire (LBC) et au laboratoire de biologie des semences (LBS).

En effet, des thèmes de recherche développés au LBC dans le domaine du métabolisme du nitrate par Christian Meyer, Françoise Vedele et H.N Truong pouvaient avoir une synergie avec les travaux développés sur le métabolisme de l'ammonium par Bertrand Hirel au laboratoire du métabolisme. Il a donc été décidé de rattacher l'équipe travaillant sur le métabolisme du nitrate au LM et d'implanter cette équipe dans les locaux du LM. Par ailleurs l'équipe d'Annie Marion-Poll travaillant sur le métabolisme de l'ABA et son rôle dans la dormance de la graine, et l'équipe de Christine Rochat et Jean-Pierre Boutin étudiant le métabolisme carboné de la graine et son remplissage en amidon ont rejoint le LBS. Cette réorganisation aboutit à renforcer le thème « métabolisme azoté » du LM et étoffer le LBS en y adjoignant deux équipes travaillant sur la graine.

Le LBC a aussi de ce fait renforcé son identité dans le domaine de la biologie du développement. Cette réorganisation a été appréciée du Département de biologie. Un nouveau thème de recherche sur le phloème a été mis en place (Sylvie Dinant et Jean-Christophe Palauqui). L'équipe d'Herman Höfte initialement axée sur les mécanismes d'élongation s'est focalisée sur l'étude de la synthèse de la paroi et de la cellulose en particulier. L'équipe de Jan Traas a été renforcée afin d'atteindre une masse critique pour l'étude du fonctionnement du méristème apical. Une négociation avec la nouvelle société « Crop Design » a abouti à un partenariat de cette société avec les équipes de David Bouchez (identification de knock out dans des gènes de cycles

cellulaires) et l'équipe de Jan Traas (fonctionnement du méristème apical dans des mutants de gènes de cycle cellulaire).

A partir de Juillet 1999, mes nouvelles charges m'ont amené à renoncer à suivre les programmes de recherche développées au LBC, faute de disponibilité. Les travaux de biologie du développement que j'avais initié dès 1985 avec Jean-François Muller (mutants hormonaux de Nicotianées affectés dans le développement racinaire ou foliaire) représentent aujourd'hui une activité majeure du laboratoire qui est devenu l'un des plus importants sites de recherche en biologie du développement végétal de notre pays, en compétition avec le LBDP de l'ENS de Lyon.

LE PROGRAMME GÉNOPLANTE : ÉTENDRE L'ÉTUDE DU GÉNOME AUX PRINCIPALES PLANTES CULTIVÉES

LA GENÈSE D'UN PROGRAMME SCIENTIFIQUE AMBITIEUX DANS LE CONTEXTE INTERNATIONAL DES ANNÉES 1990

La deuxième moitié des années 1990 a été marquée par l'essor des approches génomiques appliquée aux plantes cultivées. L'essor de la génomique dans le domaine végétal est, nous l'avons vu, axé sur l'étude du génome d'*Arabidopsis*. Il restait à faire bénéficier les plantes cultivées de cet essor. En 1997 la National Science Foundation élargit son soutien à la génomique des plantes cultivées telles que le maïs, la tomate, le soja, etc. Elle lance un programme d'inventaires EST sur trente espèces végétales cultivées avec un budget de 320 millions de dollars attribué à ce programme. Des entreprises comme Monsanto et Syngenta lancent leurs projets avec la perspective de breveter les gènes d'intérêt susceptibles d'une application en amélioration des plantes. La NSF est stimulée dans son effort par l'annonce faite par Monsanto, en 1997, de séquencer le génome d'*Arabidopsis* (travail effectué par sa filiale Cereon, en concurrence avec l'*Arabidopsis* Genome Initiative). Dès 1995, la création au Japon du Rice Genome Project pour séquencer le génome du riz laisse planer un doute sur l'accès public à cette nouvelle ressource. De leur côté, les sociétés Monsanto et Syngenta entreprennent aussi le séquençage du riz pour en breveter les gènes. Une course est engagée entre chercheurs du secteur public et firmes privées.

A ce stade, il faut faire le point sur l'état des recherches sur les génomes de plantes cultivées en France, et en particulier à l'Inra durant les années 1990. À titre d'exemple, Pto est un gène de résistance au pathogène *Pseudomonas syringae* identifié chez la tomate à l'Inra d'Avignon. En 1993 le laboratoire de Steve Tanksley aux USA clone ce gène Pto. Cette identification basée sur la technique de clonage positionnel est un exploit, plusieurs années de travail ayant été nécessaires pour aboutir. Il est aussi intéressant de noter que ce fut le premier gène de résistance aux maladies isolé chez une plante malgré la puissance du modèle d'*Arabidopsis*. J'avais effectué à mon retour du Japon une enquête sur les gènes considérés par l'Inra comme présentant un grand intérêt scientifique/agronomique. Cette enquête montrait qu'il y avait un nombre important de cibles agronomiques qui comme Pto mériteraient d'être identifiées au niveau moléculaire, donnant ainsi accès à leur fonction et à leurs orthologues dans d'autres espèces. Michel Dron avait obtenu un crédit d'un million de francs pour réaliser ce type de projet, mais faute d'infrastructures de génomique disponibles ce programme a échoué. Pour les autres cibles de biotechnologies végétales, à l'exception de la mise au point de techniques de transformation, le département de Génétique et d'amélioration des Plantes (DGAP) était distancé et l'essentiel de son savoir faire restait axé sur l'analyse QTL associé à l'utilisation des RFLP. Il n'y avait pas de projet de génomique en ce qui concernait les plantes de grande culture. De plus, il y avait au département de Génétique et amélioration des plantes (DGAP) une certaine défiance à l'égard de ces approches moléculaires jugées inadaptées à l'analyse de caractères quantitatifs.



© Inra / Collection Caboiche.

Michel Caboiche avec, à sa droite, Kendrick Dick (spécialiste de la photomorphogénèse chez la tomate aux Pays-Bas), pendant le séjour au RIKEN (Wakoshi) au Japon en 1996, lors d'une cérémonie du thé.

UN PARTENARIAT PUBLIC/PRIVÉ NOVATEUR

Du côté privé l'anxiété grandit, force est de constater que très peu de travaux de la recherche publique portent sur la génomique des plantes cultivées. La crainte de voir les gènes de plante brevetés en série aux Etats-Unis pousse nos collègues de l'industrie à s'organiser. Une société de biotechnologie, Biogemma, filiale de Limagrain et Pau-Euralys, est créée. Le 22 Juillet 1997, une réunion historique est organisée au siège de Rhône Poulenc. Alain Godard et Pascal Housset y accueillent Pierre PAGESSE, président de Limagrain, Paul VIALLE, directeur général de l'Inra, Guy RIBA, directeur scientifique à l'Inra, Michel Debrand, Pierre Cathala et moi-même qui avait dû faire le voyage depuis le Japon.

La décision est prise d'unir les efforts publics et privés pour développer un programme national de Génomique végétale. On prévoit de collaborer pour analyser les génomes du Blé, du Riz, du Maïs, du Colza et d'exploiter la collection ADN-T pour identifier des gènes « d'intérêt agronomique ». Le 15 Octobre 1997 au siège de Biogemma, on convient de constituer un Groupement d'intérêt scientifique (GIS) ou un Groupement d'intérêt économique (GIE) « Biotechnologie des grandes cultures » qui soutiendra les objectifs communs des partenaires. Un nom est cherché pour ce GIE, ce sera GENOPLANTE, sur la proposition de Renaud Leblond, directeur du marketing stratégique et de la communication chez Limagrain agro-industrie. De nombreuses réunions seront nécessaires pour monter ce programme de génomique. Une réunion à l'hôtel Méridien Montparnasse est organisée en Octobre 1997. À cette réunion, on commence à bâtir l'organisation d'un programme de génomique qui pourrait inclure les objectifs suivants : machines à étiquetage de gènes chez Arabidopsis et Maïs ; analyse QTL chez le blé ; alliance sur le génome du riz avec le Japon ; recherche de cibles herbicides ; identification de gènes intervenant dans la digestibilité des parois ; identification de gènes de résistance aux pathogènes.

Divers points délicats sont aussi soulevés : Bases de données : une publique/une privée, ou une publique-privée ? les microsatellites d'Agrogène obtenus chez le blé sont-ils accessibles ? Des partenariats de l'Inra avec l'entreprise de sélection SERASEM, et Crop design sont-ils compatibles ?

L'implication de Limagrain, Pau-Euralis, Unigrain, Sofiprotéol et Rhône Poulenc se précise du côté du secteur industriel. Pierre PAGESSE se révélera être un avocat de Génoplante aussi bien pour aplanir les difficultés entre partenaires que pour plaider la cause de Génoplante auprès des pouvoirs publics. Du côté public, Paul Vialle engage l'Inra dans le programme Génoplante dont il comprend l'importance pour son institut, malgré les



© Inra.

De nombreux scientifiques, français et étrangers, de haut niveau se sont retrouvés à la Conférence Jacques Monod « Signal transduction in embryogenesis and early development of Plant », qui s'est déroulée du 29 mai au 2 juin 1995 à Aussois (Savoie). Entre autres, Michel Caboche (en bas au centre, pull vert), Michel Delseny, Jacques Joyard, Hélène Barbier Brygoo, Jerome Giraudat, Dominique Job, Martin Kreis, Raoul Ranjeva, Martine Devic, Dao Zhou, Anne-Marie-Lescure, Martine Gonneau, Loïc Lepiniec, Michel Laloue, Michel Herzog et Yves Henri. Parmi, les chercheurs étrangers, notamment Anthony Trewavas, David Meinke, John Harada, Winslow Briggs, Gerd Jurgens, Phil Benfey, Pere Puigdomenech, Maarten Koornneef, Saco de Vries, Erwin Heberle-Bors, Alistair M. Heterington et Kenneth A. Feldman.

oppositions internes. Sur son invitation, le CIRAD et l'ORSTOM rejoignent Génoplante, mais le CNRS hésite encore. On réfléchit aussi aux infrastructures de recherche nécessaires. Chez Limagrain/Biogemma on constitue une équipe de Génomique. Coté public on prend conscience d'un besoin en laboratoires dédiés à la génomique, laboratoires qu'il faudrait donc créer. Côté ministère de la recherche Claude Allègre, Ministre de l'Éducation nationale, de la Recherche et de la Technologie, en fonction depuis l'été 1997, prend conscience des enjeux de la génomique. Tandis que Paul Vialle informe le ministre de l'initiative en cours pour étudier les génomes des plantes, Alain Hénaut, son conseiller, le sensibilise notamment à l'importance de la bioinformatique pour soutenir ces recherches. Durant cette période, le ministère de la recherche lance des programmes incitatifs par création d'une Action Incitative Programmée génome (novembre 1997) qui inclut, en fait, une grosse part d'analyse fonctionnelle des gènes. Un budget de 200 MF est alloué aux génomes végétaux. Cette annonce stimule la mise en place du programme Génoplante qui sera présenté au ministère comme un ensemble déjà construit et évalué, plutôt qu'une soumission de projet dispersés.

En Janvier 1998, Renaud Leblond et Patricia Wattenberg, directrice du service juridique de l'Inra, sont chargés de préparer un premier projet de statut juridique du programme, qui sera soumis pour avis au ministère. Ce programme est axé sur la génomique végétale, les programmes de biotechnologie aboutissant à la production d'Organismes génétiquement modifiés (OGM) n'étant pas inclus par prudence, bien que l'intérêt de ces techniques ne fasse pas de doute chez les partenaires. En effet, l'hostilité aux OGM est devenue générale avec les assauts de GreenPeace et des faucheurs de la Confédération paysanne conduite par José Bové. L'ORSTOM et le CNRS rejoignent le groupe de travail, mais ni Nestlé ni Syngenta qui pourtant frappent à la porte. En effet, les partenaires publics et privés partagent une vision très nationale du programme (il faut lutter contre la mainmise des multinationales, et de Monsanto en particulier).

En Février 1998, une réunion donne naissance, d'une part au comité stratégique (CS) du GIS, qui comptera onze membres (cinq privés et six publics, dont le CNRS), et d'autre part à une Directoire opérationnel qui comptera également onze membres (6 privés et cinq publics). La réunion est présidée par Jean Claude Sabin, président de Sofiprotéol. Le comité stratégique comprendra Claude Lescoffit (président du comité exécutif de Biogemma), Bernard Desprez (Bioplante), Francis Gallibert (CNRS), Gérard Pascal (Inra), P. Querre (IRD), Alain Weil (CIRAD), P. Thilousborde (Sofiprotéol), Guy Riba (Inra) et les trois fondateurs de Génoplante Alain Godard (RP), Pierre Pagesse (Limagrain) et Paul Vialle (Inra). Paul Vialle sera nommé président de ce CS, qui se donne pour mission de mettre en place un programme national de génomique végétale d'ici l'été 1998. Il nomme le directoire opérationnel constitué de Philippe Evrard, directeur financier de l'Inra, M. Delseny (CNRS), P. Dumas de Vaux (Inra), Michel Dron (CNRS) et moi-même. Côté privé le directoire comprend M. Boucly (Pau-Euralys), M. Debrand (Biogemma), P. Cossu (Limagrain), Georges Freyssinet (directeur scientifique de Rhône-Poulenc), A. Dini (Rhône-Poulenc) et Bernard Desprez (invité). J'accepte de prendre la direction du Directoire Opérationnel qui va mettre en place le programme.

MA PRISE DE RESPONSABILITÉ DANS LA MISE EN ŒUVRE DE GÉNOPLANTE

Le contenu de Génoplante est esquissé au cours des mois qui suivent. Deux types de programmes seront menés, avec un statut juridique différent : un programme « technologique » incluant les travaux menés sur espèces modèles et un programme « espèces de grande culture ». Le directoire opérationnel est chargé de mettre en place ces deux programmes qu'il construira sur la base d'appels d'offre. Ces programmes sont bâtis et suivis par différents comités thématiques dont les membres sont pour moitié du secteur public et, pour moitié, du secteur privé. Cinq comités sont thématiques génériques/technologiques : analyse fonctionnelle du génome d'Arabidopsis ; bioinformatique ; nouveaux outils d'analyse des génomes ; génomique du riz ; cibles importantes chez les plantes cultivées. Les autres comités thématiques concernent des espèces : blé ; maïs ; colza ; pois ; tournesol.

A ce stade beaucoup reste à faire pour transformer le projet de GIS en un programme validé scientifiquement, agréé par tous les partenaires sur une base juridique commune. Une réunion est organisée les 3 et 4 Septembre 1998 à l'IFOCAP (Institut de Formation des Cadres Paysans) à Draveil par Limagrain, pour préciser la structure juridique, le mode de fonctionnement de Génoplante et les programmes de recherche. Divers types de statuts juridiques sont comparés. On choisit un mode de gestion en Sociétés En Participation (SEP) des différents programmes de recherche et on effectue un premier chiffrage du projet (un milliard de Francs sur cinq ans, salaires inclus). En fait, il faudra attendre l'automne 2001 pour que, en association au GIS Génoplante, une structure juridique de type SAS, appelée Génoplante Valor, soit créée. Cette structure assurera le dépôt et la gestion des brevets ainsi que les SEP qui étayent le programme et fixent les droits d'entrée des partenaires dans ces différents programmes.

Le 28 Avril 1998 au cabinet du premier ministre, Lionel Jospin, on confirme la volonté du gouvernement d'assurer un soutien financier au programme. La création de Génoplante coïncide avec le souci du ministère de soutenir le développement d'une industrie dans le domaine de la génomique, en particulier à Evry. Ce programme est présenté au conseil scientifique des programmes génome du ministère qui le valide. Le ministère de l'agriculture apporte aussi son soutien à Génoplante. Une conférence de presse est organisée le 23 Février 1999 à l'occasion de la signature du contrat de collaboration entre les partenaires au siège de l'Inra. Claude Allègre intervient à cette réunion pour confirmer son soutien au programme. Mais, ce n'est que quelques mois plus tard, en mai 1999, que Dominique Laborde est recrutée par l'Inra pour assurer l'administration de Génoplante. Il était temps ! Elle a eu la volonté nécessaire pour empêcher l'enlisement de projets quelle qu'en soit la cause (technique, juridique, politique, y compris les blocages provoqués par la mauvaise foi de certains participants !). Il aura donc fallu près de deux ans pour que la structure Génoplante surmonte les risques d'enlisement et que soient applanies l'essentielle des tensions entre les participants. Mais l'aventure Génoplante restera un exemple d'initiative public-privé réussie.

Un premier appel d'offre Génoplante est lancé le 30 Mars 1999. Les projets soumis sont évalués par les comités thématiques. Leur contenu final et leurs financements sont actés par le comité stratégique sur proposition du directoire opérationnel en Juillet 1999. Une réunion est organisée à Dourdan le 13 Septembre 1999 pour faire se rencontrer les coordinateurs des programmes et les membres des comités thématiques. Le démarrage effectif des programmes Génoplante, phase 1 s'échelonna de Février 1999 pour les programmes « Espèces » démarrés avant l'heure, à Janvier 2000 pour les programmes « Génériques », démarrés lorsque les fonds nécessaires auront été rendus disponibles. Cette première phase de programmes était prévue pour deux ans. Le coût global de ce premier programme Génoplante est estimé à 520 MF sur deux ans. Il se constitue de 94 projets de recherche mobilisant 150 ETP de jeunes scientifiques et ingénieurs recrutés sur contrat en plus de 250 chercheurs ETP/an sur poste impliqués dans ces programmes. Un premier colloque est organisé à Montpellier à la Grande Motte du 25 au 27 Septembre 2000 où sont présentés les différents programmes et les résultats obtenus. Il prend l'aspect d'un colloque de prise de contacts entre partenaires des projets. 350 personnes impliquées dans les programmes peuvent se rencontrer et prendre connaissance des programmes en cours. Un second colloque, qui présentera le bilan de la phase I se tiendra du 1er au 3 Octobre 2001 au Futuroscope de Poitiers.

Pour évaluer les résultats du programme Génoplante un conseil scientifique est créé et validé par le comité stratégique et le ministère de la recherche. Il est constitué d'experts internationaux reconnus (Président : Francesco Salamini ; Membres : Mark Stitt, Amos Bairoch, Takuji Sasaki, Javier Paz-Ares, Dani Zamir, Mark Lathrop et Jean-Pierre Décor). Il se réunit du 4 au 6 Octobre 2000, et ses conclusions sont élogieuses « Genoplante is the most important plant genome program in Europe. The Scientific Board's evaluation of what was presented is very positive. ». Un programme nommé GABI est créé en Allemagne sur le modèle de Génoplante et des accords de collaboration scientifique sont signés entre les deux pays dans le domaine de la génomique végétale. Bientôt un troisième partenaire, l'Espagne, viendra compléter le dispositif et donner une envergure européenne à ces programmes de génomique. Des appels d'offre trilatéraux seront lancés à intervalles réguliers, au rythme des programmes nationaux. Ces programmes trilatéraux seront par la suite intégrés au programme Européen « ERA Net for plant genomics ». Une concertation avec la NSF est aussi mise en place où Mary Clutter devait rencontrer régulièrement le Président de l'Inra et le président du Directoire de Génoplante pour une information mutuelle sur les objectifs des programmes de génomique végétale des deux pays.

A la fin de la première phase de Génoplante, début 2002, je quitte mes fonctions de président du directoire opérationnel de Génoplante et Georges Pelletier me succède dans cette lourde tâche. À la même époque il devient nécessaire de créer un poste de coordinateur scientifique des programmes. Dominique Job, du CNRS prend cette responsabilité de coordination. Il travaille en lien étroit avec le Directoire opérationnel et par ailleurs me succède pour représenter Génoplante à l'ERA Net. De mon côté, tout en continuant d'assurer la direction de l'Unité de Recherche en Génomique Végétale, j'ai participé à la mise en place de la plateforme technologique « Plant for the Future » de la CEE, qui sera (peut être) par la suite une source d'inspiration des programmes du FW7 de la DG12.

Cet essor du programme Génoplante montre que nous n'avons pas perdu notre temps à le mettre en place. Plus tard, l'Agence Nationale de Recherche (ANR) n'a eu de cesse de gommer tout ce qui fait du programme Génoplante un programme qui répond à une demande particulière, celle du secteur semencier, un des rares secteurs économiques à rester créateur de richesses pour notre pays (qui est troisième producteur de semences derrière les USA et la Chine). Génoplante a produit des résultats expérimentaux de qualité (par exemple, séquence de la vigne), formé des stagiaires à la génomique (par exemple, experts en Bioinformatique), produit des brevets (par exemple Rfo) et permis la création de startup (AELRED).

L'IMPLANTATION D'UN LABORATOIRE DE GÉNOMIQUE VÉGÉTALE SUR LE SITE DE LA GÉNOPOLE D'EVRY EN 1999

UNE DÉCISION STRATÉGIQUE POUR L'INRA



© Genopole.

En parallèle au « montage » de Génoplante, les partenaires se préparent à mettre en place les infrastructures de recherche nécessaires. Chez Limagrain/Biogemma on constitue une équipe de Génomique, « RHOBIO », qui s'installe sur le site de la Génopole d'Evry. Le laboratoire sera dirigé par Rick De Rose. On contacte des sociétés de biotechnologie pour sous-traiter certains programmes. Sur le maïs en particulier, un important contrat est signé avec la société CELERA aux USA pour la production d'EST et l'analyse du transcriptome.

Côté public on prend conscience d'un besoin en laboratoires dédiés à la génomique, laboratoires qu'il faudrait donc renforcer ou créer. Le CIRAD renforce sa plateforme génomique à Montpellier pour y développer les programmes riz. La direction de l'Inra examine le projet d'implantation d'un nouveau laboratoire de Génomique végétale. Nos collègues du secteur privé nous proposaient de nous donner accès aux outils de génomique qu'ils prévoient de développer dans le laboratoire RHOBIO et de faire éventuellement de cette plateforme un laboratoire mixte public-privé. La proposition était séduisante mais dangereuse. Il était clair, par exemple, que nous n'aurions accès à ces outils que dans la mesure où ils seraient employés pour l'étude des espèces « prioritaires » de Génoplante (Blé, maïs, riz, colza, pois). Nous avions de notre côté de nombreux

Inauguration de l'Unité de recherche en génomique végétale (URGV) en avril 2002 au Genopole d'Evry, en avril 2002. Michel Caboche et, à sa gauche, Bernard Pau, directeur du département des Sciences de la vie du CNRS, Bertrand Hervieu, président de l'Inra, Marion Guillou, directrice générale de l'Inra, et Pierre Tambourin, directeur général du Genopole.

163



© Genopole.

La directrice générale de l'Inra, Marion Guillou, Bernard Pau du CNRS et Michel Caboche, en discussion avec des chercheurs et personnels de l'URGV, dont Harry Belcram (au centre), en avril 2002 au Genopole d'Ivry.



La ministre déléguée à la Recherche et aux Nouvelles technologies, Claudie Haigneré, en visite au Genopole d'Evry à l'URGV, en mars 2003, accueilli par Michel Caboche. Sur la photo de gauche ils sont entourés, à leur droite de Pierre Tambourin, et à leur gauche de Serge Dassault et de André Syrota, directeur des sciences du vivant au CEA. Sur la photo de droite, ils écoutent Vincent Colot, un chargé de recherche du CNRS accueilli au sein de l'URGV.



© Genopole.

objectifs qui ne concernaient pas l'une des cinq espèces élues par Génoplante. Plus grave à mes yeux : qu'en serait-il de l'accès aux outils de RHOBIO pour une collaboration hors Génoplante, par exemple avec des laboratoires universitaires étrangers. Aurions-nous la liberté d'opérer ?

Rapidement, avec Paul Vialle, nous sommes arrivés à la conclusion qu'il était impératif de créer un ou plusieurs laboratoires de génomiques à l'Inra pour disposer d'une liberté d'opérer complète en génomique végétale. En effet, nous avions des objectifs qui ne concernaient pas l'une des cinq espèces élues par Génoplante, nous ne voulions pas être contraints dans le développement de collaborations hors de génoplante avec des laboratoires universitaires étrangers, et enfin, nous redoutions que RHOBIO nous fasse payer au prix fort l'accès aux outils des prestataires de services de génomique.

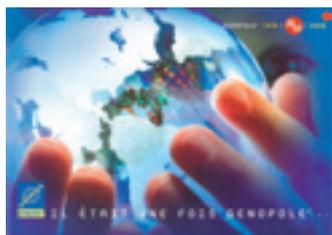
Ainsi, en Juillet 1998 Paul Vialle décide la création de l'Unité de Recherche en Génomique Végétale (URGV) sur le site de la Génopole à Evry. Pierre Tambourin, avec le soutien du Département de l'Essonne et de la ville d'Evry avait créé le Génopole, à proximité donc du laboratoire de génomique humaine financé par Téléthon, le Généthon dont la réputation scientifique n'était plus à faire. Par ailleurs, la Génopole avait attiré sur le site de nombreuses start-up de biotechnologies. La Génopole d'Evry était donc un lieu très attractif pour la création de l'URGV dont j'ai été nommé directeur, en cumul pendant un temps avec mes fonctions de président du directoire opérationnel de Génoplante.

LA CRÉATION DE L'UNITÉ DE RECHERCHE EN GÉNOMIQUE VÉGÉTALE (URGV)

A l'Inra, nous avons saisi l'opportunité de locaux disponibles pour établir un laboratoire de génomique végétale sur le site du Génomoscope. Cette implantation a été décidée en Juillet 1998 et le laboratoire a été fonctionnel dès la fin de l'année 1999, ce qui est exceptionnel pour un organisme public. Associé à la création du laboratoire un important effort de recrutement a été effectué en 1998 et 1999, soit en mobilité au sein de l'Inra (huit personnes) soit en ouverture de postes de scientifiques, ingénieurs et techniciens (treize personnes en Janvier 2000). Nous avons bénéficié du soutien actif du ministère de la Recherche, qui a fléchi la majorité des postes de scientifiques et ingénieurs sur l'URGV, l'Inra apportant les postes de techniciens.

Pierre Tambourin va faciliter ces deux implantations. Pour l'Inra, Jean-Paul Michel et Philippe Evrard suivent l'opération URGV. Dix millions de francs sont investis dans la création du laboratoire (moitié ministère, moitié Génopole). Il faudra moins d'une année pour mettre en place l'infrastructure nécessaire, les équipements étant échelonnés dans le temps.

Je me suis attaché à recruter des coordinateurs de projets qui prendraient ma suite pour coordonner les projets dont le financement serait assuré. Il fallait évidemment que l'expertise de ces coordinateurs soit adaptée aux programmes à développer, ce qui n'était pas évident au départ, très peu de scientifiques ayant une connaissance des approches de génomique. La qualité des scientifiques qui le constituent, plus que toute autre chose, fait la valeur d'un laboratoire, et j'ai dépensé beaucoup d'énergie pour identifier et recruter les chefs de projet de l'URGV. Le niveau de recrutement choisi était celui de CRI (chargé de recherche de première classe) en jargon Inra. Ce niveau requiert une thèse et une expérience internationale de recherche de type « postdoc » dans un laboratoire réputé. De plus une autonomie de recherche attestée par des publications



© Genopole.

En 2003, après cinq années d'existence, Genopole édite une brochure présentant ses principaux acquis et ses grandes orientations scientifiques pour le futur : « il était une fois Genopole... 1998-2008 ».

était un aspect important du CV des candidats. Cette autonomie n'est pas impérative pour les recrutements de type Chargé de recherches (CR1), qui sont faits habituellement à l'Inra et au CNRS. Pour moi, l'autonomie de recherche était un critère décisif. Pour évaluer cette autonomie, ce qui est difficile, j'ai demandé aux candidats éventuels de venir à l'URGV et de donner une conférence sur leur activité de recherche. Au début l'auditoire était limité mais déjà suffisant pour que le conférencier invité justifie les conclusions de ses travaux et expose ses domaines d'intérêt. Il a fallu écorner la règle stupide qui voulait que le directeur d'un laboratoire ne siège pas dans le jury de recrutement d'un futur collaborateur. C'est ainsi que j'ai pu recruter Abdelhafid Bendahmane, Boulos Chalhoub et Pierre Hilson. Par ailleurs, j'ai négocié la venue à Evry de trois chercheurs ayant déjà un poste permanent CR1 ou DR2, Ian Small, Alain Lecharny et Vincent Colot. Ian Small, seul « transfuge » issu de Versailles (Station de Génétique) nous rejoindra en 2003.

J'avais souhaité, comme pour la création du LBS, ne pas le faire en détruisant des équipes que j'avais souvent contribué à créer à Versailles, en récupérant leur coordinateur. Dans le contexte de la recherche et de la formation de personnes compétentes en génomique le ministre de la recherche, Claude Allègre, a attribué à l'Inra plusieurs postes d'ingénieurs et de scientifiques sous réserve qu'ils soient informaticiens ou bioinformaticiens. La même proposition avait été faite au CNRS qui par un tour de passe passe a reconverti ces postes en postes de biologistes ce qui a rendu furieux Claude Allègre qui a réaffecté ces postes à l'Inra. Quatre postes informatiques ont été affectés à l'URGV ainsi que trois autres postes en biologie. Au total en une année une douzaine de postes permanents ont été ouverts et pourvus, créant certainement un sentiment d'envie dans de nombreux laboratoires du département Génétique et Amélioration des Plantes (GAP) en attente de postes permanents depuis des années. Notons aussi quelques recrutements et réaffectations pour des scientifiques CNRS (Alain Lecharny, Vincent Colot) grâce au soutien du département des sciences de la vie (Jacqueline Godet). Le MENRT a fléchi la majorité des postes de scientifiques et ingénieurs sur l'URGV, et en particulier les postes bio informatiques, l'Inra apportant les postes de techniciens. Première recrue : Françoise Gélis qui assurera l'administration du laboratoire, suivie par Dominique Laborde après sa démission.

LA DIFFICILE GESTION ADMINISTRATIVE DE LA RECHERCHE

Lorsque la décision a été prise de créer l'URGV à Evry, j'étais installé à Versailles au sous-sol du bâtiment de biologie cellulaire avec Marie Lacruz ma fidèle secrétaire. Cette organisation avait ses limites. Marie était censée travailler pour le LBS et non pour le futur laboratoire. Après avoir recruté Dominique Laborde pour gérer Génoplante, le besoin d'un secrétariat pour l'URGV s'est rapidement fait sentir. Après plusieurs essais infructueux le département de génétique et d'amélioration des plantes m'a proposé de recruter Sabine Desbouis. J'avais besoin d'un administratif de haut niveau pour faire tourner le laboratoire et un poste d'ingénieur a été finalement ouvert à l'URGV, poste sur lequel a été affectée Françoise Gélis venue de l'administration centrale de l'Inra de Paris. Nous avons constitué un binôme efficace et nous avons été heureux de travailler ensemble pour mettre en marche le laboratoire. Françoise était un peu affolée de gérer le budget et les recrutements qui se succédaient à un rythme trépidant, et complètement inhabituel pour elle ! Très soucieuse du respect des règles administratives, elle voyait s'accumuler ordres de mission, procédures de recrutement, budget et dépenses du laboratoire, contrats de recherche et paiement de loyers (l'URGV a depuis sa création un statut de locataire qui a été source d'incompréhension entre la direction de l'Inra et le département GAP). En effet le département se voyait prélever le montant du loyer de l'URGV sur son budget, qui était normalement utilisé pour financer des actions de recherche. Après deux années de travail intense, Françoise a quitté l'URGV pour une autre aventure après m'avoir aidé à recruter son successeur, Arnaud Charpentier à qui j'ai donné le titre et les fonctions de directeur administratif du laboratoire. Il excellait dans les montages administratifs et financiers de contrats divers et variés (recrutements de personnels, contrats européens, Génoplante...). Les contrats Commission européenne étaient de ce point de vue un sommet dans l'art de faire compliqué ce qui pourrait être simple. Une troisième recrue, Jessica Maciel, assurait la gestion financière du laboratoire. L'URGV a fonctionné avec ce trio administratif dont je dépendais totalement pour faire tourner le laboratoire.

À l'URGV je me suis senti incompetent dans le domaine de l'administration du laboratoire, demandant à mes collègues d'exécuter des procédures que je ne savais pas moi-même mettre en œuvre. Sentiment étrange d'avoir un pouvoir non justifié par une formation que je n'ai jamais eu le temps de recevoir, du fait du rythme effréné de la vie à l'URGV. Cette vie effrénée reposait à ses débuts sur des contraintes que je me suis imposées pour créer le laboratoire. Une façon simple de commencer aurait été de demander à l'Inra de me donner un financement de l'ensemble des programmes de démarrage. C'est ce que j'ai fait pour acquérir les équipements de base nécessaires à un laboratoire (autoclave, chambres de culture, salle blanche, congélateurs à -70°C , serveur informatique...). Pour financer les équipements nécessaires à la réalisation de programmes de

génomique, il m'apparaissait impératif que ces achats soient justifiés par une évaluation scientifique de la qualité des programmes qui en feraient usage. Pour être clair, je voulais éviter dans la mesure du possible les errements des financements des programmes Génopoles attribués sans programmes de recherche et à la tête du client. Pour créer et développer le Génoscope, Jean Weissenbach a rencontré le même type de problème et c'est la création d'un conseil scientifique, dirigé par Jean-Marc Egly, qui a validé ses projets et appels d'offres.

Mon collègue Ian Small a ensuite été pressenti pour me succéder à la direction du laboratoire. Il a été directeur adjoint dès son arrivée à Evry, et devait prendre ses fonctions de directeur en 2006. À l'Automne 2005 une proposition de direction d'un laboratoire de génomique végétale axé sur le métabolisme énergétique lui a été faite par l'université de Perth en Australie, proposition attrayante qu'il a acceptée. Dès l'hiver 2005, avec le soutien de l'Inra et du CNRS j'ai engagé la recherche d'un nouveau directeur. Il n'y avait pas de candidat interne au laboratoire. Alain Lecharny, DR2 CNRS affecté à l'Urgv ne souhaitait pas prendre la responsabilité de l'unité pour diverses raisons. Vincent Colot, DR2 CNRS était un autre candidat possible, de bonne visibilité scientifique. Il avait de son côté été contacté pour venir s'installer avec son équipe à l'ENS, où il y avait une forte volonté d'implanter une bonne équipe de biologie végétale., et il m'a confirmé très tôt son intérêt pour cette proposition qui semblait effectivement attractive. Les autres chefs de projet de l'URGV se sentaient (et étaient) tous un peu jeunes pour se lancer dans cette aventure.

Les recherches de candidats en France n'ont pas abouti, et c'est un appel d'offre international qui a permis de sélectionner Heribert Hirt, et de le recruter DR1 Inra. Heribert est un scientifique de réputation internationale, et il a déjà une expérience de la direction d'institut en Autriche d'où il vient. Une longue négociation a suivi pour assurer à Heribert le moyen de fonder son équipe étudiant les MAP kinases dans des conditions attractives. Heribert s'est installé au Printemps, dans un contexte difficile, du fait de l'agression dont a fait l'objet en février mon bras droit administratif, Arnaud Charpentier, et qui a complètement désorganisé le service durant un trimestre. J'ai vécu là les moments les plus difficiles de ma carrière professionnelle. À l'issue de cette expérience, je fais la recommandation d'étoffer d'une personne supplémentaire la petite équipe administrative de l'URGV. Cette équipe qui était écrasée de travail et fonctionnait déjà avec un gros



En 2005, se tient à Versailles le premier meeting de l'European Open Laboratory (UPRA), créé conjointement par le Laboratoire de biologie cellulaire l'Inra et du Umea Plant Center (Suède). Leurs directeurs respectifs, Anders Eriksson (à gauche) et Herman Höfte, signent la convention de coopération entre les deux organismes.



En arrière-plan Michel Caboche et, devant lui, Annie Marion-Poll en discussion avec Jacques Einhorn. À droite, Sylvain Chaillou.



Guy Riba, directeur général de l'Inra délégué aux Affaires scientifiques avec à sa gauche, Bernard Teyssandier de la Serve et Michel Lebrun, chef du département de Biologie végétale et Catherine Bellini. À sa gauche, Sylvie Dinant.



Yves Chupeau, président du centre Inra de Versailles, et Bernard Teyssandier de la Serve.



Loïc Lepiniec, Jacques Einhorn et Christian Meyer.

retard dans la gestion des factures, personnels CDD et missions diverses s'est disloquée complètement lorsque Arnaud Charpentier s'est retrouvé en congés de maladie forcé. Michèle Troizier et Dominique Sorin nous ont apporté une aide précieuse dans ces temps difficiles. La direction de l'Inra doit prendre conscience de la charge administrative croissante qui pèse sur les unités de recherche, et par exemple une unité qui comporte en permanence un tiers de CDD sur des contrats souvent hachés par des retards de décisions budgétaires génère un gros travail qui a lui seul nécessite une personne à 80% de son temps pour être fait en temps et en heure.

LES AVANCÉES SCIENTIFIQUES EN GÉNOMIQUE VÉGÉTALE

La génomique est un domaine de recherche aride. Pour nombre de scientifiques, elle se résume à une activité de recherche coûteuse qui permet de faire vite ce que l'on faisait lentement. Cela dit, faut-il concevoir un laboratoire de génomique seulement comme un lieu de production de ressources et de données ou aussi comme un site de recherches ? En génomique comme dans d'autres domaines, il vaut mieux être le premier à développer un nouveau concept que de reprendre les stratégies déjà développées par d'autres. À côté donc de projets destinés à combler un retard évident, l'URGV a développé des thèmes de recherche nouveaux en génomique, essentiellement grâce au recrutement de scientifiques capables d'innover dans ce domaine. La règle que je me suis fixé a été d'associer toujours des objectifs scientifiques au développement d'outils, ne serait-ce que pour valider concrètement ces outils sur un objectif précis (exemple : clonage positionnel d'un gène de grande importance agronomique associé à un outil de cartographie à haute résolution). Il est par définition difficile de prédire sur quels points ces recherches et innovations seront fructueuses. J'ai anticipé qu'elles se feront sur les différents thèmes prioritaires dont nous allons donner les grandes lignes.

L'ANALYSE FONCTIONNELLE DU GÉNOME D'*ARABIDOPSIS THALIANA*

Le séquençage du génome d'*Arabidopsis* a apporté une moisson de nouveaux gènes identifiés sur une base bioinformatique. Chez les plantes comme pour d'autres organismes, la bioinformatique ne fournit pas de piste précise quant à la fonction possible de la moitié de ces gènes. Un immense chantier restait ouvert pour identifier les fonctions possibles de ces gènes « nouveaux ». Nous avons utilisé deux approches convergentes pour effectuer l'analyse fonctionnelle de ces gènes : les classer sur la base de leurs caractéristiques d'expression et développer une ressource permettant de relier séquence et fonction, ces deux approches étant interactives.

L'ANALYSE DE L'EXPRESSION DU GÉNOME

Les techniques émergentes en 2000 de « chips » et « microarrays » permettent d'étudier simultanément l'expression de nombreux gènes. Il est possible sur cette base de classer les gènes selon leurs caractéristiques d'expression comme ceci a été illustré chez la levure par P. Brown et ses collègues pour identifier les gènes impliqués dans le cycle cellulaire ou la sporulation. J'ai recruté Pierre Hilson pour développer cette recherche. Il avait travaillé sur le rôle de l'auxine dans le développement racinaire à l'Université du Wisconsin. Il n'avait pas un profil de génomicien mais je l'ai recruté quand même pour initier au plus vite le programme de création d'une puce ADN du génome d'*Arabidopsis*. Nous devions collaborer avec l'équipe de RHOBIO pour faire ce travail, mais nos approches différaient totalement. RHOBIO avait acheté la technologie Amersham, alors que nous faisons tout nous-mêmes. De plus des accords de confidentialité interdisait notre accès aux données Amersham. C'était ubuesque ! Nous avons décidé de travailler sans concertation avec RHOBIO. Bien nous en a pris car les sondes employées par RHOBIO étaient cross-contaminées. Nous avons pris comme base de notre puce le génome d'*Arabidopsis* annoté, à partir duquel nous avons défini des GST (gene specific tags). Après amplification par PCR ces GST ont été spottés sur lame de verre grâce à notre équipement bio-robotics, bien choisi par Pierre Hilson. Après son recrutement par le VIB (Vlaams Instituut voor Biotechnologie) comme coordinateur expert en génomique végétale (ce qu'il était devenu), Vincent Colot est venu prendre la relève pour faire franchir les obstacles qui nous bloquaient. Ensuite, Jean Pierre Renou a été recruté pour prendre le poste libéré par Pierre Hilson. Vincent Colot et Jean Pierre Renou ont réussi à créer la puce CATMA dont la version 6 est produite à l'aide d'oligonucléotides de synthèse par la société nimblgen et utilisée douze ans plus tard.

Quatre développements méthodologiques étaient prévus sur ce projet à moyen terme :

- Comparer la technique « filtres haute densité » aux techniques « Chips » en interne et en collaboration (RHOBIO et CEA Evry). Sur ce point les filtres à haute densité ont été rapidement abandonnés.

- Augmenter le pourcentage des gènes représentés par une sonde sur la puce en s'appuyant sur une annotation de plus en plus précise. Ceci s'est concrétisé par six versions successives de CATMA

- Développer un inventaire de patrons d'expression des gènes dans les différents tissus d'Arabidopsis et dans des mutants de référence de manière à formuler des hypothèses sur le rôle possible de gènes nouvellement découverts dont le patron d'expression ressemble à un gène connu. Plus de 4000 hybridations ont été effectuées avec CATMA en 12 ans ce qui a permis d'étudier à quel gène connu s'apparente l'expression d'un gène inconnu, de manière comparable à l'approche menée sur Arabidopsis (GENVESTIGATOR)

- Développer des techniques de production de sondes complexes dérivées de petites quantités de matériel (les techniques Chips nécessitent de 1 à 10 µg d'ARN polyadénylé par hybridation) de manière à pouvoir étudier l'expression des gènes au niveau d'organes/tissus/cellules particuliers (ex : embryon au stade globulaire) ce qui est toujours en cours de mise au point 12 ans plus tard.

Ces objectifs nous ont amenés à développer des techniques de production d'ADNC « full length » utiles à l'annotation des gènes et donc à la construction de puces et l'analyse du transcriptome de cellules isolées.

LA CRÉATION D'UNE RESSOURCE PERMETTANT D'IDENTIFIER RAPIDEMENT UN MUTANT AFFECTÉ DANS UN GÈNE D'INTÉRÊT

Les techniques de recombinaison homologue ne sont pas utilisables en routine pour analyser la fonction de gènes de plantes par approche « knockout ». De ce fait la recherche de mutants affectés dans un gène de séquence connue s'est appuyée sur le tri PCR de collections de mutants d'insertion. Avec Loïc Lepiniec et Alain Lecharny, nous avons supervisé l'approche développée par David Bouchez et ses collègues sur la collection ADN-T de Versailles permet d'identifier pour 70 % des gènes étudiés au moins un mutant d'insertion dans une collection de 50 000 lignées. L'approche est délicate à mener et permet à une personne de trier la collection pour un gène d'intérêt en deux mois et demi environ. L'analyse de l'insertion par séquençage est nécessaire pour préciser les conséquences possibles de cette insertion sur la fonctionnalité du gène disrupté.

Nous avons décidé d'établir directement une ressource constituée par séquençage systématique d'une bordure de l'insertion ADN-T de chaque lignée produite à Versailles par la technique d'infiltration sous vide. Cette séquence bordure est isolée par restriction de l'ADN génomique de la lignée, ligation d'adaptateurs et amplifications successives à l'aide de primers spécifiques des adaptateurs et des bordures de l'ADN-T. Les séquences produites ont été utilisées pour constituer une base de données s'appuyant sur les séquences génomiques annotées et identifiant les insertions susceptibles d'avoir créé un « knock out ». Grace aux talents d'organisatrice de Sandrine Balzergue ce travail a été finalisé en trois ans (50000 insertions analysées, dont 40000 retenues et installées dans la base de données Flagdb). Après avoir conduit ce projet avec une démarche qualité modèle, Sandrine a pris en charge les projets de RNAseq de l'URGV avec le même succès. L'éventail des insertions obtenues et séquencées a permis de faire une étude détaillée de la spécificité d'insertion de l'ADN-T dans le génome d'Arabidopsis.

Cette ressource financée par le programme Génoplante a été rendue accessible aux laboratoires Inra et CNRS à la condition que puisse être assurée la protection industrielle des résultats obtenus conformément aux missions de nos organismes de recherche.

LES PENTATRICO PEPTIDE REPEAT

Un programme de génomique fonctionnelle a été introduit à l'URGV avec la venue en 2003 de Ian Small. Il apportait un projet d'analyse d'une énorme famille multigénique, la famille des PPR. Ces protéines codées par des gènes nucléaires interviennent dans les processus impliquant des ARN (Epissage, Editing, etc...). Ce projet a fait usage des outils de l'URGV et en a introduit de nouveaux comme le programme AGRIKOLA (Développement d'une ressource pour l'analyse fonctionnelle des gènes par approche de RNA Interférence. L'objectif a été de créer une collection de vecteurs permettant d'inactiver spécifiquement chacun des gènes d'Arabidopsis, en utilisant des sondes spécifiques de ces gènes, sondes GST mises au point pour l'analyse du transcriptome d'Arabidopsis.

ANALYSE DU CONTRÔLE ÉPIGÉNÉTIQUE DE L'EXPRESSION DES GÈNES DU CHROMOSOME 4 D'ARABIDOPSIS

L'étude des mécanismes épigénétiques de contrôle de l'expression des gènes est un domaine émergent de recherche en biologie. L'objectif a été d'étudier à l'échelle d'un chromosome entier (le Chromosome 4) les processus de méthylation de l'ADN et de modification de la chromatine. Ce programme coordonné par Vincent Colot, très fructueux, initié à l'URGV est maintenant poursuivi par l'équipe de Vincent Colot à l'ENS Ulm.

ANALYSE FONCTIONNELLE DES MAP KINASES D'ARABIDOPSIS

Ce programme fait suite au projet PPR mis en place par Ian Small et maintenant poursuivi par celui-ci en Australie. Un nouveau projet qui a pour but d'identifier les fonctions des MAP kinases a été initié, consécutivement au recrutement de Heribert Hirt comme directeur de l'URGV. Ce projet d'Heribert Hirt s'appuie sur une importante approche de protéomique visant à constituer des « peptide-chips » sur la base d'une analyse du phosphoprotéome d'*Arabidopsis* faite en spectrométrie de masse. Ces chips seront utilisés pour identifier les cibles des MAP kinases, permettant ensuite une analyse fonctionnelle de ces partenaires des MAP kinases.

L'ANALYSE DES GÉNOMES DE PLANTES CULTIVÉES

Les données accumulées sur les génomes modèles (séquences en particulier) permettent de faciliter l'étude des génomes plus complexes de plantes cultivées telles que blé, maïs et colza. Cependant il demeure nécessaire d'étudier aussi ces génomes, d'une part pour établir les similitudes d'organisation entre génomes modèles et génomes complexes ce qui est une condition nécessaire à l'exploitation des données obtenues sur ces génomes modèles, et d'autre part pour identifier directement au niveau moléculaire des cibles importantes sur ces génomes complexes (gènes et QTL d'intérêt).

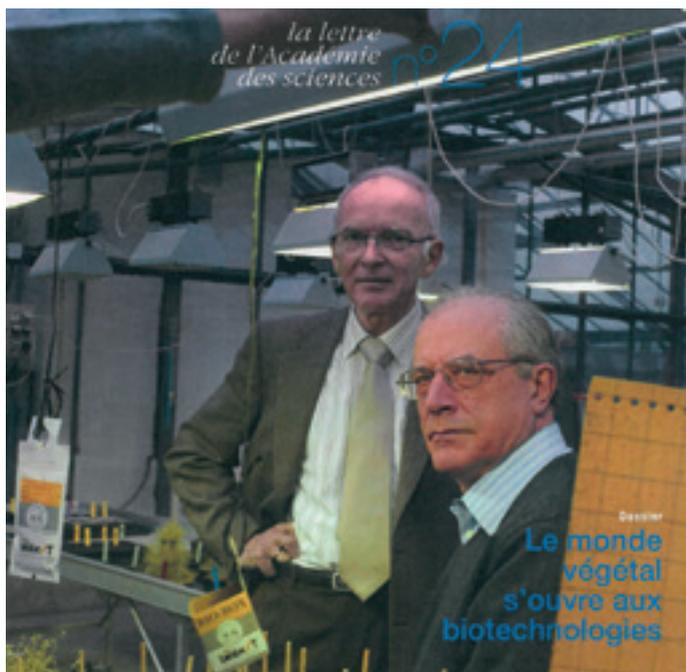
ORGANISATION DES GÉNOMES COMPLEXES : LA SAGA DU CHROMOSOME 3B DU BLÉ

La couverture complète d'un génome par une collection de clones BAC chevauchants est une étape clef dans l'analyse de ce génome. Le projet YAC-SIC en est une illustration. Elle permet en premier de mener des programmes de clonage positionnel, mais elle apporte aussi un outil précieux aux travaux de synténie. Elle est enfin le point de départ des programmes de grand séquençage. Cependant cet objectif reste une gageure pour les très grands génomes végétaux tels que celui du blé. C'est Boulos Chalhoub que j'ai recruté pour développer ce projet. Boulos, après un passage à Versailles sur le pois, travaillait comme chef de projet chez Monsanto. Il avait un réel savoir faire en génomique et il sait faire marcher des projets qui semblent infaisable au commun des scientifiques.

Le blé dont le génome a une taille de 16 000 Mb (ce qui en fait un de plus grand génome végétal) est une espèce d'une importance agronomique majeure. Ce génome étant particulièrement complexe nous nous avons proposé d'adapter les outils de la génomique à son analyse (hexaploïdie, présence d'une quantité énorme de séquences répétées...). L'objectif majeur de Boulos Chalhoub a été d'élaborer les outils permettant de travailler sur une zone chromosomique ou sur le génome complet du blé, tâche qui semblait hors de notre portée au départ du programme. Boulos a construit la première banque BAC du génome du blé. Grâce à une collaboration avec l'équipe de J. Dolezel, experte en « chromosome sorting » Boulos Chalhoub a réalisé la première banque BAC du chromosome 3B du blé. Cette banque a été exploitée par l'Inra Clermont-Ferrand. Un objectif important concerne l'identification moléculaire de gènes candidats pour des QTL. De nombreux programmes QTL sont développés ou prévus pour identifier les zones génomiques qui contribuent à certains caractères agronomiques particulièrement importants (résistances aux fusarioses, remplissage et qualité de la graine, caractères agronomiques...). Les programmes EST prévus dans le cadre de Génoplante sont destinés à fournir des candidats possibles pour ces caractères étudiés. 100 000 EST ont été produits dans le programme Génoplante puis cartographiés après clustering pour éviter les répétitions. En effectuant une PCR spécifique (grâce à des amorces dérivées de la partie 3' non codante des ADNc) sur les vingt et une lignées nullitétrasomiques du blé, les EST ont été répartis sur les bras des vingt et un chromosomes. Des approches de génomique comparative ont été menées par Boulos pour analyser le contexte génomique de gènes particuliers intervenant dans la domestication du blé ou dans son aptitude à la panification (locus Ha)

GÉNOMIQUE DU COLZA ET DE LA VIGNE

Une des grandes découvertes de la génomique concerne la mise en évidence de similitude d'organisation des génomes d'espèces apparentées. La méthode la plus directe consiste à rechercher les orthologues de gènes cartographiés sur l'espèce modèle et de les cartographier sur le génome de l'espèce d'intérêt. Les données recueillies permettent d'identifier les fragments chromosomiques pour lesquels la synténie semble



Michel Caboiche avec Georges Pelletier dans les serres de l'Inra de Versailles (collecte de graines d'*Arabidopsis thaliana*). La photo est parue en première page de La lettre de l'Académie des sciences (n° 24, automne 2008).

© Académie des sciences/Nicolas Guibert.

conservée, et les zones de rupture résultant de translocations au cours de l'évolution de ces espèces à partir des espèces ancestrales.

Ce travail de cartographie bénéficie du support de la technologie des banques BAC de grands fragments génomiques. Ayant constitué une banque BAC du génome du colza et du génome de la vigne, les techniques de « fingerprinting » associées à l'afpl ont permis de constituer et d'ancrer les contigs. Ces techniques ont leurs limites, elles peuvent comporter un taux d'erreurs élevé, le séquençage systématique des Bacs étant d'un usage plus lourd mais aussi plus fiable. Elles ont été exploitées, avec Anne-Françoise Adam-Blondon, dans le cadre du programme de séquençage du génome de la vigne qui a permis de mettre en évidence un événement de tripllication de ce génome au cours de l'évolution.

CLONAGE DE GÈNES DÉTERMINANT DES CARACTÈRES

Clonage positionnel

Le thème précédent décrit les contours d'un programme d'analyse des génomes du blé, du colza et de la vigne. Ces génomes, ainsi que d'autres comportent un certain nombre de gènes identifiés comme potentiellement importants à cloner et à caractériser au niveau moléculaire. Chez le colza, l'équipe de Michel Renard du département GAP à Rennes-Le Rheu a identifié plusieurs cibles qui présentent un intérêt à la fois fondamental et appliqué : gène de cléistogamie (Clg 1), gène Ren 1 (réactivité à un éliciteur, la cryptogène Rfo intervenant dans la restauration de fertilité de la stérilité mâle cytoplasmique Ogura. La base moléculaire de la cms Ogura est connue (travaux de F. Budar, département GAP à Versailles). Le gène mitochondrial responsable de cette stérilité a été identifié. L'objectif est d'identifier aussi le gène nucléaire capable de restaurer la déficience mitochondriale conférée par la mutation Ogura et d'en comprendre le rôle. Ce travail a nécessité une approche de clonage positionnel dans le génome du radis dont provient Rfo, travail effectué à Evry en lien avec l'Inra de Rennes. Le recrutement d'un coordinateur de ce projet était nécessaire. C'est Abdelhafid Bendahmane qui fut recruté. Abdel a acquis un savoir faire approfondi et de grande valeur scientifique sur le clonage positionnel des gènes durant son travail de thèse au John Innes Institute de Norwich. Son recrutement pour mener à bien le clonage de Rfo était idéal. En deux ans il a mené à bien le clonage de Rfo, juste à temps pour permettre à Génoplante d'assurer une protection industrielle du ce gène important pour la production d'hybrides.

Ce succès acquis, je prévoyais de développer des collaborations sur d'autres cibles génomiques : Clonage du gène Vat, impliqué dans la résistance du melon aux pucerons, (IXX) Clonage de divers gènes de résistance aux virus (eiF4E) Résistance au Nsv Tous ces objectifs de cartographie et de clonage positionnel nous ont amenés à prévoir la mise en place à Evry en service commun un atelier de génotypage à haut débit.

TILLING

Un second thème a été initié par Abdelhafid Bendahmane sur le TILLING. Je suis revenu d'un meeting organisé par la NSF à San-Diego où j'avais été très intéressé par un exposé de S. Henikoff qui avait identifié des mutations affectant un gène d'Arabidopsis par une technique de tri d'une population de plantes mutagenisées à l'EMS. En bref, un outil adapté à la génétique reverse utilisable sur plantes cultivées. Abdel a été rapidement convaincu comme moi de l'intérêt de cette technique. Après divers développements technologiques cette technique est devenue très fiable. Dix ans plus tard Abdelhafid Bendahmane a initié une foule de projets de TILLING sur diverses plantes cultivées : melon, concombre, pois, etc. ... Ceci a suscité un grand intérêt de la profession. Le contrôle du déterminisme du sexe chez une plante cultivée est un enjeu de première importance, sur lequel Abdel s'est par la suite investi avec son équipe.

BIOINFORMATIQUE ET SCHÉMA DE LA BASE DE DONNÉES POUR GÉNOPLANTE

L'une des caractéristiques majeures de l'approche génomique concerne la constitution de bases de données dont le but est de stocker et organiser les données pour qu'elles soient accessibles et consultables. Les génomes considérés sont soit des génomes modèles, comme *A. Thaliana* et le riz, soit des génomes de plantes d'intérêt agronomique. Une base de données, Flag db a été développée en premier lieu pour les données d'*A. Thaliana* selon un modèle qui était ensuite utilisable pour les autres plantes (Ex : Riz, vigne). L'idée centrale a été d'organiser les données produites par Génoplante en fonction de leur position chromosomique. L'exemple des génomes procaryotes et de la levure montre que cette approche est efficace pour réduire la redondance des données et des références à ces données.

La conception de la base de données, l'intégration des données, la création de l'interface et la sécurité de l'ensemble devaient faire l'objet d'une coopération étroite entre l'URGV et INFOBIOGEN (Guy Vaysseix) dans le cadre du soutien aux projets bioinformatiques végétaux et avec les Bioinformaticiens de

Génoplante-privé. La base de données intégrée devait être installée à INFOBIOGEN mais finalement c'est une base Génoplante db installée sur un serveur Inra qui a été développée, dans un nouveau service : l'URGI avec une base miroir coté privé. Les questions de sécurité, entre autres, faisaient problème. L'implantation de genoplents db à l'URGV n'était pas non plus souhaitée, l'équipe bioinformatique risquant de se transformer en équipe de maintenance, non disponible en interne pour développer les outils dont nous avons besoin (Ex CAT db, TILL db, etc.).

Alain Lecharny, le coordinateur de l'équipe bioinformatique a développé un programme d'étude des familles multigéniques sur *Arabidopsis*, important pour l'annotation et l'utilisation des données. La majorité des gènes d'*A. Thaliana* a au moins un paralogue, et de nombreux gènes font partie de larges familles multigéniques parfois spécifiques du règne végétal. Il s'appuie sur les connaissances acquises tous génomes confondus et passe par une classification précise des homologues en orthologues ou non-orthologues. En génomique fonctionnelle et en génomique comparée la détermination des orthologues, c'est-à-dire des gènes ayant la même fonction biologique dans des organismes différents, est donc une étape très importante pour laquelle un certain nombre de solutions ont été proposées. Une manière très performante de prédire l'orthologie entre gènes de plantes serait de fonder cette prédiction sur l'utilisation combinée des données de duplications intra et inter chromosomiques, des données de synténie et des données phylogénétiques d'une part et des données fonctionnelles d'autre part. (Projet Gene Farm, Coordinateur S. Aubourg).



© Inra / Jean Weber.

Michel Caboche, en 2008, avec les personnels de l'Unité de recherche en génomique végétale.

En conclusion, la création de l'URGV associée à Génoplante a représenté pour moi de nombreux efforts et de frustrations, mais aussi de nombreuses satisfactions qui ont marqué la fin de mon activité scientifique active. Comme je l'ai indiqué en introduction, la progression de la maladie m'obligeait à réduire mes activités, aussi, j'ai dû organiser ma succession à la Direction de l'URGV. Je voudrais terminer en interpellant la direction de l'Inra pour qu'elle prenne conscience de la charge administrative croissante qui pèse sur les unités de recherche. Enfin, je me dois surtout de remercier toutes les personnes qui m'ont apporté une aide précieuse dans les temps difficiles comme dans les temps fastes.



© Inra

Portrait. Années 1980.

JEAN-PIERRE BOURGIN

NOTICE BIOGRAPHIQUE

Nous reproduisons ici, avec l'aimable accord des Archives nationales, la notice biographique rédigée par Yann FLOCH, à Pierrefitte-sur-Seine en 2006, en accompagnement du versement des archives de Jean-Pierre Bourgin au fonds : Agriculture ; Institut national de la recherche agronomique (Inra), (1966-1994) - Répertoire (20060193/1-20060193/17) https://www.siv.archives-nationales.culture.gouv.fr/siv/IR/Fran_IR_023831. Les annexes citées dans le texte ne sont pas reproduites ici. L'iconographie a été ajoutée par Archorales.

PRÉSENTATION DU VERSEMENT

Ce versement 20060193 regroupe les archives de Jean-Pierre Bourgin, produites durant les années 1966 à 1994, dans le cadre de sa formation de chercheur, puis de son activité de directeur du laboratoire de biologie cellulaire, au centre de l'Inra de Versailles. Le fonds représente, après reconditionnement, 17 cartons de type dimab.

NOTICE BIOGRAPHIQUE

Cette notice biographique est essentiellement inspirée de l'article que Yves Chupeau a consacré à la carrière de Jean-Pierre Bourgin dans le numéro 91 de *Inra mensuel* (janvier-février 1997, pp. 45-46)¹, complété ponctuellement par des informations contenues dans le dossier de candidature au concours de chargé de recherche présenté par Jean-Pierre Bourgin en 1972 (article n°1 du versement).

Jean-Pierre Bourgin est né le 2 août 1944 à Carcassonne. Après avoir passé un baccalauréat littéraire (série A' en 1960), puis deux baccalauréats scientifiques (série Sciences Expérimentales en 1961 et Mathématiques Élémentaires en 1962), il est admis à l'Institut national agronomique en 1964. En troisième année, Jean-Paul Nitsch y enseigne alors la physiologie végétale. Sous l'influence de ce dernier, Jean-Pierre Bourgin se spécialise dans cette matière et pour son stage de diplôme d'études approfondies de physiologie végétale appliquée en 1966, Jean-Paul Nitsch l'accueille à Gif-sur-Yvette, au sein du laboratoire de physiologie pluricellulaire qu'il dirige au CNRS. Le curriculum vitae de Jean-Pierre Bourgin, contenu dans son dossier de candidature au concours de chargé de recherche de 1972, apporte certaines précisions à propos de ce stage : il dura de septembre 1966 à septembre 1967 et aurait également été effectué à la Station centrale de physiologie végétale de l'Inra (sous la direction de MM. Coïc et Morel). Par ailleurs, durant cette même période, le document mentionne encore le fait que Jean-Pierre Bourgin aurait été agent contractuel scientifique à l'Inra. Quoi qu'il en soit, des deux laboratoires, Jean-Pierre Bourgin était bien rattaché à celui de M. Nitsch dans le cadre de son DEA, comme il l'indique dans son dossier de candidature au concours, en introduction à la présentation de ses travaux scientifiques.

Jean-Paul Nitsch, qui travaille sur les possibilités de régénération des plantes, lui propose un sujet de recherche portant sur l'embryogenèse somatique et il apprend dès lors à obtenir par ce processus des embryons de carotte dans des tissus cultivés. Il se livre ensuite à des travaux constituant une avancée en biologie végétale, qui lui conféreront une reconnaissance scientifique internationale : il obtient, pour la première fois, des plantes haploïdes de tabac en cultivant des anthères in vitro. Voir, à ce propos, un article qu'il publie en 1967 et qui fut par la suite un des articles les plus cités en biologie végétale pendant 25 ans : Bourgin JP et

¹ Ce texte consacré à Jean-Pierre Bourgin est inséré dans un article de Yves Chupeau « *Evocation de quelques personnalités marquantes. Georges Morel, Jean-Pierre Bourgin. De la cellule à la plante, le laboratoire de biologie moléculaire de Versailles* », paru dans le supplément au numéro 91 de *Inra mensuel* (pp. 42-46) intitulé « 46-96. L'Inra, Témoignages, Références », publié pour la commémoration du cinquantenaire de l'Inra. NDLR



Années 1960, bâtiments A et B de la station centrale de physiologie végétale de l'Inra Versailles, mis en service en 1959, où se trouve notamment le laboratoire de biologie cellulaire de Georges Morel.

© Inra.

Nitsch JP, 1967. Obtention de *Nicotiana* haploïdes à partir d'étamines cultivées in vitro (Production of haploid *Nicotiana* from excised stamen). *Ann. Physio. Veg.* 9 : 377-382.

Plusieurs laboratoires à travers le monde utiliseront la méthode ainsi mise au point et l'approche de Jean-Pierre Bourgin sera largement exploitée afin de produire, chez de nombreuses espèces végétales, des plantes haploïdes, particulièrement utiles dans certains programmes d'amélioration des plantes.

173



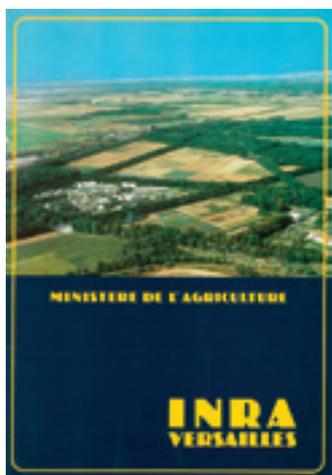
Georges Morel et Jacques Tempé, avec derrière eux Folke Skoog et Madame Skoog, probablement au congrès du CNRS sur les substances de croissance des végétaux du CNRS à Gif-sur-Yvette en 1963.

© Inra.

En juillet 1967, Jean-Pierre Bourgin participe au colloque national du CNRS sur les cultures de tissus de plantes. Il obtient son diplôme d'études approfondies de physiologie végétale appliquée en novembre de la même année alors qu'il vient d'être recruté, un mois plus tôt, en tant qu'assistant de recherches, à la station centrale de physiologie végétale de l'Inra de Versailles, dans le service de biochimie cellulaire et végétale dirigé par Georges Morel.

Ce laboratoire, que Georges Morel avait créé dans les années 50, était à l'origine de développements majeurs tels que la culture de méristèmes et ses applications, ainsi que de travaux décisifs sur les relations Agrobacterium/tumeurs végétales. Ainsi, dès son entrée dans le laboratoire, Jean-Pierre Bourgin participe à l'élaboration de culture de méristèmes d'asperges.

Puis à son retour de service militaire, effectué de septembre 1969 à décembre 1970 en coopération à Alger, il travaille à partir de protoplastes-des cellules végétales libérées de leur paroi et définit les conditions nécessaires à la sélection, in vitro, de mutants biochimiques. Cette démarche, qui a contribué, comme ses travaux sur les plantes haploïdes de tabac, à la reconnaissance scientifique de Jean-Pierre Bourgin, est un des tout premiers exemples de transposition des concepts de la génétique microbienne à un eucaryote supérieur. Elle a été reprise et étendue à d'autres projets, tels que la sélection de mutants en nitrate réductase. Le nitrate réductase est une substance enzymatique essentielle à la production végétale et était encore largement employée à la fin des années 1990. Dans sa documentation de travail,



Couverture d'une pochette d'information du Centre de recherches agronomiques (CNRA) de Versailles en 1979. Elle contient la fiche d'information concernant le Laboratoire de biologie cellulaire.

INRA
versailles

INSTITUT NATIONAL DE LA RECHERCHE AGRONOMIQUE

LABORATOIRE DE BIOLOGIE CELLULAIRE

C.N.R.A. Route de St-Cyr - 78000 Versailles - Tél. 950.75.22 - Télex INRAVER 695289F

Directeur : Jean-Pierre BOURGIN

<p>Scientifiques :</p> <p>Michel CABOCHÉ Yves CHUPEAU Alain DESHAYES Dominique EXPERT (CNRS) Arlette GOLDMANN Thérèse MOUREAUX Jacques TOURNEUR (CNRS)</p>	<p>Ingénieurs et Techniciens :</p> <p>Marie-Christine CHUPEAU Joelyne DES FONTAINES Jacques GOUJAUD André LÉPINGLE Marie-Thérèse LEYDECKER Monique MAILLE Claudine MISSIONIER Jean-François MULLER Denis SORCINA Colette TOURNEUR</p>
-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Les techniques de culture in vitro de tissus végétaux permettent d'isoler des organes, des tissus, ou même des cellules à partir d'une plante, et de les cultiver sur des milieux synthétiques, dans des conditions aseptiques. Il est alors possible, non seulement d'étudier le développement de ces tissus végétaux en l'absence de toute corrélation avec le reste de la plante, mais aussi de provoquer des modifications de ce développement qui sont impossibles à observer dans les conditions naturelles. Notre laboratoire met ces techniques à profit dans les deux domaines suivants :

Manipulations cellulaires sur protoplastes végétaux

Pour quelques espèces comme la caouste, le tabac, la pomme de terre, etc... on sait aujourd'hui régénérer des plantes entières à partir de cellules végétales isolées intactes, ou même à partir de cellules privées de leur paroi, et qui sont appelées protoplastes. Certaines modifications génétiques de ces cellules ou de ces protoplastes devraient pouvoir s'exprimer dans les plantes qui en sont issues.

C'est ainsi que nous cherchons à provoquer des mutations sur des protoplastes préparés à partir de feuilles de tabac - une espèce qui nous sert de modèle -, puis à sélectionner des colonies cellulaires issues de ces protoplastes et enfin à régénérer des plantes présentant de nouveaux caractères à partir des colonies sélectionnées. Les plantes mutantes ainsi obtenues permettront une étude plus approfondie de certaines mécanismes physiologiques ; certains d'entre elles pourraient même peut-être présenter des caractéristiques agronomiques avantageuses, telles qu'une meilleure utilisation des engrais, la résistance à des agents pathogènes ou à des conditions d'environnement défavorables.

D'autre part, la fusion de protoplastes provenant d'espèces ou de variétés différentes, déjà réalisée

dans de nombreux laboratoires, dont le nôtre, permet de réaliser des échanges de matériel génétique nucléaire et/ou cytoplasmique que n'autorise pas l'hybridation classique par voie sexuelle. Enfin, à plus long terme, on peut envisager de modifier une espèce par l'introduction de matériel génétique étranger dans des protoplastes de cette espèce.

Etude du crown-gall

Le crown-gall est un cancer des plantes provoqué par une bactérie du sol, *Agrobacterium tumefaciens*. Les souches oncogènes d'*Agrobacterium tumefaciens* hébergent un plasmide, le plasmide Ti, qui est responsable de la transformation tumorale des cellules végétales ; un fragment de ce plasmide, appelé T-DNA, est transféré à la cellule végétale et y est transcrit.

Les travaux de laboratoire ont montré qu'une des caractéristiques remarquable des tumeurs de crown-gall est constituée par la présence dans ces tissus d'acides aminés particuliers appelés "opines" (octopine, nopaline, etc...). Ces métabolites ne sont pas synthétisés par les tissus normaux ; ce sont des "marqueurs" de l'état tumoral. Leur synthèse résulte de l'expression du T-DNA dans les cellules de crown-gall.

Nous cherchons à déterminer la nature de cette expression : les déshydrogénases responsables de la synthèse de ces opines (octopine et nopaline déshydrogénases) sont-elles ou non des produits de traduction de gènes de structure portés par le T-DNA ?

Par ailleurs, l'étude d'*Agrobacterium tumefaciens* a montré que cette bactérie héberge deux bactériophages, dont l'un, le phage ϕ , a été découvert dans notre laboratoire. Les interactions de ce phage et du plasmide Ti sont en cours d'analyse.



© Inra.

Jean-Pierre Bourgin lors de l'inauguration, en 1988, de nouveaux laboratoires au 2^{ème} étage du bâtiment B au centre de Versailles.

Jean-Pierre Bourgin avait classé un certain nombre de tirés à part sous cette rubrique de « nitrate réductase » (voir l'annexe du répertoire).

Par ailleurs, ces travaux de Jean-Pierre Bourgin sur les protoplastes sont une fois encore à replacer dans le contexte des recherches entreprises dans le laboratoire de Georges Morel qui, peu avant sa disparition, avait justement initié la constitution d'une équipe de biologie cellulaire en charge de la mise au point de la culture de protoplastes. Son décès, en 1973, va déstabiliser le laboratoire.

Trois ans plus tard, en 1976, la direction de l'Inra propose à Jean-Pierre Bourgin d'assurer la direction de l'unité, rebaptisée laboratoire de biologie cellulaire, dont il assumait de fait la charge depuis 1973. Il occupera cette fonction jusqu'à sa mort en octobre 1994.

Durant cette période des années 1976 à 1994, que le fonds décrit dans le présent répertoire couvre globalement, et débordé même exceptionnellement, Jean-Pierre Bourgin va faire de l'unité un pôle mondialement reconnu dans le domaine de la génétique cellulaire et moléculaire végétale.

175



© Inra.

Inauguration, en 1988, de nouveaux laboratoires au 2^{ème} étage du bâtiment B au centre de Versailles. De gauche à droite : Jérôme Gabard qui prend des photos, Jocelyne Kronenberger, Jean-Pierre Bourgin, Thérèse Moureaux, Monique Maille, Aline Douard, Pierre Rouzé, Lise Jouanin, Françoise Vedele et Mary Kavanagh qui coupe le ruban.



Inauguration, en 1988, de nouveaux laboratoires au 2^{ème} étage du bâtiment B au centre de Versailles. Monique Maille coupe le ruban avec sur sa droite Thérèse Moureaux et Jean-Pierre Bourgin, et à sa gauche Jocelyne Kronenberger, Marie-Thérèse Leydecker, et sur le bord de la photo Marie-France Dorbe.



© Inra / Jean Weber.

Réception à Versailles, en avril 1990, d'une délégation chinoise.

Tandis qu'Yves Chupeau, présent dès le départ aux côtés de Jean-Pierre Bourgin, dans l'équipe « protoplastes » initiée par Georges Morel, devient dès 1982 directeur-adjoint du laboratoire, de nombreux scientifiques d'horizons et de formations diverses (Michel Caboche, Georges Pelletier, Francine Casse Delbart, Alain Deshayes, Pierre Rouze puis Michel Laloue, Marc Julien...) vont demander leur rattachement à l'unité. On retrouve d'ailleurs leurs noms à plusieurs reprises dans le fonds, notamment dans les notes de service de Jean-Pierre Bourgin et dans ses comptes rendus de réunions du bureau scientifique du laboratoire.

Le laboratoire, exploitant les compétences de chacun et les complémentarités entre génétique cellulaire et biologie moléculaire, va se consacrer à l'étude de problèmes fondamentaux ou agronomiques. Sous la direction de Jean-Pierre Bourgin, il est à l'origine d'avancées scientifiques dans différents domaines, tels que la culture de protoplastes d'espèces d'intérêt agronomique (colza, tournesol, endive, laitue...), la production de stérilité mâle cytoplasmique chez le colza par hybridation somatique, la mise au point de méthodes de transgénèse, la découverte et l'exploitation d'un rétrotransposon, l'analyse des mécanismes d'assimilation du nitrate, du mode d'action des phytohormones, des interactions plantes-pathogènes, les recherches sur le génome d'*Arabidopsis Thaliana* et les recherches en biotechnologie végétale.

À la fin des années 80, le laboratoire comptera plus d'une centaine de personnes, parmi lesquelles une quarantaine de chercheurs de l'Inra ou du CNRS, ainsi qu'une quarantaine d'étudiants chercheurs.

Cependant, tandis que le laboratoire se développe, Jean-Pierre Bourgin se livre, parallèlement à sa mission de directeur de l'unité, à d'autres types d'activités. Il obtient, entre autres, le doctorat d'Etat ès sciences naturelles après avoir soutenu sa thèse en février 1982 à l'université Pierre et Marie Curie (Paris VI). Il participe également à de nombreux congrès et part parfois en mission à l'extérieur du laboratoire. Il exerce encore ponctuellement des activités d'enseignement, encadre des stagiaires et participe à des jurys dans le cadre de soutenances de thèses ou d'octroi de bourses. Il serait trop long d'énumérer dans la présente introduction toutes les activités de Jean-Pierre Bourgin durant sa carrière, parallèlement à son activité de Directeur du laboratoire de Biologie Moléculaire. On trouvera en annexes son curriculum vitae jusqu'en 1982, présenté dans son dossier de candidature au concours de maître de recherche.

Enfin, en hommage aux actions menées par Jean-Pierre Bourgin dans le laboratoire de biologie cellulaire, un institut à son nom a été créé au sein de l'Inra, regroupant l'unité qu'il dirigeait et qui existe toujours, avec trois autres services de l'Inra (le Laboratoire de nutrition azotée des plantes, le Laboratoire de biologie des semences et la station de génétique et d'amélioration des plantes).

CONTENU DU FONDS, HISTORIQUE DE SA CONSERVATION ET MODE DE TRAITEMENT

Après le décès de Jean-Pierre Bourgin, en 1994, la quasi-totalité de ses archives a été conservée sur place, dans le bâtiment abritant le laboratoire qu'il dirigeait au sein du centre de l'Inra implanté à Versailles.

Un premier ensemble de documents a donc pu être collecté au secrétariat du laboratoire de biologie cellulaire et dans le laboratoire n°160 (il s'agissait d'un ensemble de dossiers répartis par ordre chronologique dans des classeurs), ainsi qu'au sous-sol du bâtiment, dans une armoire métallique (les documents y étaient classés dans des dossiers suspendus occupant un rayonnage). Il s'agissait de documents concernant l'intendance et l'organisation de l'activité du laboratoire, ainsi que la correspondance scientifique et administrative de Jean-Pierre Bourgin en tant que chercheur et directeur de l'unité de biologie cellulaire.

Présentés sous forme de classeurs et dossiers suspendus classés par ordre chronologique, ces documents étaient dans un bon état de conservation et occupaient environ 3,80 m linéaires.

Un deuxième ensemble d'archives se trouvait dispersé entre le sous-sol du laboratoire, dans l'armoire métallique précédemment évoquée (elles occupaient les trois rayonnages restant de dossiers suspendus), et un hangar du centre (sous forme de classeurs conditionnés dans des cartons). Il s'agissait de la documentation de travail de Jean-Pierre Bourgin, constituée essentiellement d'articles de revues scientifiques ainsi que de tirés à part.

Certains documents avaient été salis par la poussière mais l'ensemble de ces archives étaient dans un bon état de conservation. Elles occupaient environ 9,30 m linéaires.

Lors du traitement du fonds, aucune élimination n'a été pratiquée, à l'exception de celle concernant habituellement les doublons. Au sein de chaque série organique (correspondance administrative, compte rendus de réunions, etc...), la logique du classement initial de Jean-Pierre Bourgin a été autant que possible respectée, non seulement comme témoignage de l'organisation du chercheur mais aussi parce que les logiques thématiques, alphabétiques et chronologiques qu'il y a mises en oeuvre rendent le fonds plus facile d'accès.



© Inra / Jean Weber.

Le nouveau président de l'Inra, Guy Paillotin visite le centre de Versailles, au printemps 1993, accompagné (à sa droite) par Frantz Rapilly (président de centre), et à sa gauche par Jean-Pierre Bourgin et Marie-Françoise Chevallier-Leguyader, directrice de la Communication de l'Inra.



À gauche : Jean-Pierre Bourgin en 1993, avec Barbara Mofatt de l'Université de Waterloo, Ontario) qui vient de recevoir le 1^{er} prix Georges Morel et un bouquet d'orchidées.

À droite : 1993, Jacques Tempé remet le prix Georges Morel à Barbara Mofatt.



© Inra / Jean Weber.

Par ailleurs, en excluant les cas particuliers des documents concernant la carrière du chercheur et sa documentation de travail, le plan de classement adopté se présente sous la forme d'un regroupement de séries et de dossiers par grandes fonctions ou activités de direction de Jean-Pierre Bourgin (gestion administrative et coordination de recherches, correspondance avec d'autres chercheurs et avec sa hiérarchie, par exemple). La documentation qu'il avait rassemblée, représentant 25 cartons de type dimab, sera confiée à l'Unité de documentation du centre Inra de Versailles. On en trouvera le plan de classement en annexe de ce répertoire.

Seuls les articles rédigés par Jean-Pierre Bourgin et par les chercheurs du Laboratoire de biologie cellulaire ont été joints au présent versement, dans les articles 16 et 17. Intérêt du fonds.

INTÉRÊT DU FONDS

Le fonds d'archives de Jean-Pierre Bourgin pourrait être exploité, entre autres, dans le cadre d'une interrogation sur un moment clé de l'histoire des sciences : en effet, Jean-Pierre Bourgin était un pionnier en génétique cellulaire dans les années 1970-1980, alors que cette discipline était en plein essor. Ses travaux, ainsi que ceux des chercheurs du laboratoire de biologie cellulaire, ont pu ouvrir à l'époque de nouvelles perspectives en biologie végétale. Il serait intéressant de voir dans quelle mesure les enjeux moraux du clonage et de l'élaboration d'organismes génétiquement modifiés ont préoccupé d'abord les scientifiques eux-mêmes avant que les médias ne les présentent au grand public. On peut également signaler la présence dans l'article 1 de dossiers constitués avant que Jean-Pierre Bourgin ne dirige le laboratoire de l'Inra et qui éclairent très précisément sa carrière et ses principaux travaux scientifiques. On y trouve en particulier les candidatures de Jean-Pierre Bourgin aux concours d'assistant, de chargé de recherche et de maître de recherche, ainsi que le manuscrit de sa thèse et ses notes de soutenance. Ce type de document peut être particulièrement utile à une approche de type biographique, soucieuse par exemple de reconstituer le parcours d'un éminent chercheur au sein d'une institution publique.

Par ailleurs, c'est naturellement la direction d'un laboratoire scientifique au sein d'un établissement public tel que l'Inra qui peut être étudié à partir du fonds.

A ce propos, s'il n'a pas été possible de trouver un document qui retrace clairement chacune des attributions du poste de directeur occupé par Jean-Pierre Bourgin de 1976 à 1994, on peut du moins s'appuyer sur le bref exposé qu'il donne de ses responsabilités dans le rapport biennal d'activité du laboratoire pour la période 1986 à 1987 :

« Je suis responsable du Laboratoire depuis 1976, responsabilité partagée dans les faits avec Yves Chupeau (nommé officiellement directeur-adjoint en 1982), qui assume en particulier l'essentiel des tâches de définition et de mise en place des installations expérimentales indispensables à l'activité du groupe (chambres climatisées, serres). Du fait du développement des équipes animées par les chercheurs qui se sont regroupés autour du noyau



© Inra / Jean Weber.

Federico Mayor, directeur général de l'Unesco (au centre), en discussion avec Jean-Pierre Bourgin, en novembre 1991, au Laboratoire de biologie cellulaire.

initial au début des années 80, notre laboratoire constitue aujourd'hui un petit institut de biologie cellulaire et moléculaire végétale (...). Du fait de l'autonomie intellectuelle des principaux chercheurs, ma charge n'est pas celle d'un directeur scientifique pour l'ensemble du groupe, fonction dont le besoin ne nous est d'ailleurs pas apparu. Le plus prenant de mes activités de chef de service est probablement le rôle de responsable du personnel qu'il implique. Pour assurer la coordination tant dans l'activité quotidienne que dans le choix des thématiques à développer par le Laboratoire, nous sommes assistés, Yves Chupeau et moi, par un bureau constitué d'une dizaine de chercheurs, que je réunis régulièrement ».

Extrait du rapport biennal d'activité du laboratoire (1986-1987), présent dans le fonds (voir « rapports d'activité scientifiques », art. 1).

Signalons également que les documents administratifs et la correspondance scientifique produits par Jean-Pierre Bourgin couvrent toute la période de sa présence à la direction du laboratoire. Tous les documents ont été classés par ordre chronologique. Jean-Pierre Bourgin a tenu également plusieurs répertoires de ses correspondants qui devraient faciliter les recherches sur le fonds et reflètent les principaux aspects de cette activité : relations avec ses supérieurs hiérarchiques au sein de l'Inra et avec des chercheurs du monde entier, suivi du financement des recherches, gestion des équipements et animation des principaux projets du laboratoire. Pour cela, on dispose notamment dans le fonds des comptes rendus de réunions scientifiques et d'intendance (art. 3), organisation de conférences, expertise d'articles scientifiques, etc.

A travers la correspondance du directeur avec certains responsables de départements scientifiques de l'Inra et de services ministériels, on peut probablement étudier la mise en place de certaines politiques en matière de recherche. Les dossiers de candidature du laboratoire déposés auprès de ministères ou d'organismes tels que le CNRS afin d'obtenir des subventions dans le cadre de programme de recherches communs à plusieurs laboratoires sont des illustrations de l'organisation de la coopération scientifique.

Le fonds témoigne encore de l'accueil des étudiants étrangers, de l'organisation de colloques par le laboratoire ou de sa participation à ce type de manifestations à l'extérieur ; cela constitue entre autres un exemple des réseaux intervenant dans les activités de formation et de diffusion des résultats de la recherche.

De plus, le fonds permet probablement d'approcher « l'activité quotidienne » d'un laboratoire de recherche (voir la note précédemment citée), à travers notamment les comptes rendus des réunions d'équipement et du bureau scientifique du laboratoire, on entrevoit les problèmes logistiques qui ont pu se poser aux chercheurs, et on peut suivre plus en détail l'avancée de leurs recherches (lesquelles sont par ailleurs détaillées de manière synthétique dans les rapports d'activités scientifiques et descriptions d'opérations de recherches).

Complices et amis, Yves Chupeau et Jean-Pierre Bourgin en septembre 1994, un mois avant sa mort, au Laboratoire de biologie cellulaire à Versailles.



© Inra / Collection Chupeau.



147 rue de l'Université
75338 Paris - Cedex 07
France

Tél. : +33 1 42 75 90 00
inra.fr

