Une vie de biologiste : François Gros

Entretien avec Edmond Lisle et Victor Scardigli, 19 février 2009

Nous avons déjà publié quelques entretiens avec Michel PETIT, Jean Claude LEHMANN, Jacques TRIEDEL. A cette occasion, nous avons découvert que la vie et la carrière personnelle de chacun de ces scientifiques permettent de projeter un regard sur tout un secteur de science, celui qu'ils ont vécu tout au long d'une période de 40, 50 ou 60 ans. Pour nous, il est essentiel de faire prendre conscience des évolutions de la science, ce que le grand public et beaucoup de scientifiques eux-mêmes ont tendance à oublier.

Nous serions heureux que vous nous décriviez votre cheminement dans le domaine qui est le vôtre, celui des sciences de la vie. Ce qui intéresse nos lecteurs, c'est toute cette expérience, depuis vos études, puis au CNRS, à la direction des sciences de la vie, à l'Institut Pasteur. Et l'ouverture internationale que vous avez réalisée, en particulier sur Israël, sur la Chine, sur le Japon.

Toutes vos avancées dans la recherche et vos activités dans les institutions vont permettre de retracer les transformations de la biologie depuis plus d'un demi-siècle.

François Gros

Avant de retracer les transformations de la biologie depuis plus d'un demi-siècle, telles que je les perçois à travers mon propre parcours scientifique, je crois utile de me « situer » un peu…

A cet égard, je ne peux pas dire que j'ai enfreint le principe de mobilité qui est tant prôné de nos jours ! Disons tout simplement qu'une des caractéristiques de ma vie scientifique c'est vraiment d'avoir beaucoup « bougé », notamment d'une institution à l'autre... sans doute un peu trop, comme on le verra !

L'autre caractéristique, c'est d'avoir eu la chance inouïe d'être rejoint par des collaborateurs exceptionnels…

Mais venons-en à la biologie. Vous avez fait allusion à mon livre intitulé « *Mémoires scientifiques* ». Or ce qui inspire le début de ce livre, c'est quelque chose que les biologistes d'aujourd'hui ont du mal à imaginer : il s'agit des conditions qui entouraient la recherche biologique à la fin de la guerre, il y a un peu plus de soixante ans (fin 1945).

Au sortir de la guerre, tout faire soi-même

A cette époque, l'accent était mis principalement sur la biochimie des constituants cellulaires (protéines, lipides, glucides, etc…) et sur leur conversion métabolique ; tout cela fortement orienté vers l'analyse médicale.

Les recherches se réalisaient dans des conditions techniques et logistiques difficiles à entrevoir aujourd'hui. Nous ne disposions d'aucun réactif, d'aucun substrat biologique ; nous les fabriquions nous-mêmes ! Enzymes, polysaccharides, tout devait être isolé et purifié, avant de pouvoir réaliser les expériences proprement dites. Ainsi étais-je amené par exemple à me rendre fréquemment aux abattoirs de Vaugirard (!) pour y prélever des organes frais, afin d'en extraire les enzymes nécessaires à l'obtention des substrats (en l'occurrence des dérivés phosphorés des sucres) utilisables pour l'expérience. De surcroît, le sucre était encore rationné, avec les conséquences que l'on imagine en cas d'insuccès dans cette phase préparatoire des expériences… L'appareillage physique (spectrophotomètres, ultracentrifugeuses, etc) était quasi inexistant. On procédait le plus souvent à des dosages colorimétriques en estimant souvent à l'œil nu (!) l'intensité de la coloration.

Ce sont les physiciens suédois qui ont introduit les premiers systèmes de purification et d'analyse physico-chimique des protéines : électrophorèse, ultracentri-

fugation. L'arrivée du premier spectrophotomètre (Beckman) au laboratoire donna lieu à de véritables festivités.

J'étais entré à l'Institut Pasteur en 1945, dans le service de biochimie que dirigeait le professeur Michel Macheboeuf, un élève de Gabriel Bertrand (l'un des découvreurs des co-enzymes). Ce service était conçu comme l'étaient souvent les laboratoires de l'époque : une énorme salle de travaux pratiques, entrecoupée de travées séparant une multitude de plans de travail. Les chercheurs y étaient très nombreux, et travaillaient comme dans une usine, le « patron » (au demeurant un excellent homme) faisant sa tournée en fin de journée… pour recueillir les résultats.

Les recherches que je réalisais en vue d'une thèse portaient sur le mode d'action des antibiotiques. On sortait de la guerre. La pénicilline venait d'être découverte (ou redécouverte) et cette découverte était saluée comme l'un des événements majeurs de l'après guerre. Mais on ne savait encore que peu de choses sur les mécanismes de son action bactériostatique. Il faut dire que les communications scientifiques demeuraient peu fréquentes ; les documents scientifiques se bornant pour l'essentiel à quelques ouvrages en langue anglaise et allemande. D'une manière générale (Fleming à part), l'apport scientifique anglo-saxon n'apparaissait pas encore comme très significatif en biochimie, par rapport aux travaux de biochimistes allemands ayant d'ailleurs œuvré dans la foulée de Louis Pasteur, du moins dans le domaine du métabolisme énergétique.

De fait, nous ignorions, dans cette période de transition où les journaux scientifiques existaient en nombre limité, une part très importante des réalisations scientifiques dues aux recherches américaines. Cela allait très rapidement changer par la suite !

Quelques moments majeurs de mes débuts dans la recherche

Ma thèse sur les antibiotiques n'était certainement pas un chef d'œuvre ! Elle ne m'en a pas moins demandé cinq bonnes années de recherches. A l'époque, tout manuscrit de thèse qui se respectait ne devait pas comporter moins de 300 pages ainsi qu'une longue dissertation bibliographique sur un thème différent, baptisée 2e thèse !

J'eus néanmoins l'occasion, remarquable à l'époque pour un jeune biologiste, de rencontrer dans des circonstances très particulières A. Fleming, B. Chain et H. Florey, les trois grands de la pénicilline récemment nobellisés. J'avais alors 22 ans. Mon patron, Michel Macheboeuf m'avait convoqué : « Mon vieux, vous allez vous rendre à Copenhague, où se tient le Congrès international de microbiologie (le 1er du genre après la guerre) pour y représenter le laboratoire ». Le trajet Paris-Copenhague en train à travers l'Allemagne en ruines devait durer plus d'une journée. Quand vint mon tour de présenter mes recherches dans une salle pleine de monde, je n'en menais pas large ! Devant moi, au premier rang étaient assis les trois prix Nobel, tels des sénateurs romains ! De surcroît mon anglais était terriblement rudimentaire. Je perdis mon assurance… et mon équilibre en tombant de l'estrade et en m'affalant aux pieds de Sir Alexander Fleming. J'acquis ainsi malgré moi une certaine popularité dont je me serais volontiers passé…

Quelques années plus tard après ma soutenance de thèse, à la Sorbonne, j'eus la tristesse de perdre mon premier patron scientifique, le Prof. Macheboeuf, décédé brutalement d'un cancer. J'avais fait la connaissance de Jacques Monod, alors chef de laboratoire dans le service d'André Lwoff. Il s'était intéressé à mon travail. Je dus à son intervention la possibilité de partir aux Etats-Unis nanti d'une bourse Rockefeller, aux fins fonds des champs de maïs de l'Illinois, à Urbana. C'est un vaste campus comprenant, outre les locaux universitaires, un drugstore, un petit hôtel pour étudiants, un coiffeur, une boutique… et c'est tout ! Le climat y est…. continental : plus de 40° en été, moins 20° en hiver. Dans le laboratoire du regretté Sol Spiegelman, dont les recherches en génétique des levures s'apparentaient sous bien des aspects à celles de J. Monod sur le modèle bactérien, j'ai travaillé sur ce que l'on appelait alors « l'adaptation (ou induction) enzymatique ». Mis en présence de certains composés chimiques, tel que le lactose par exemple, les microorganismes développent au bout d'un certain temps la capacité d'en tirer parti (de le métaboliser) et l'utilisent pour leur croissance (fig 1). J'ai été amené à rechercher quel pouvait être le rôle des acides

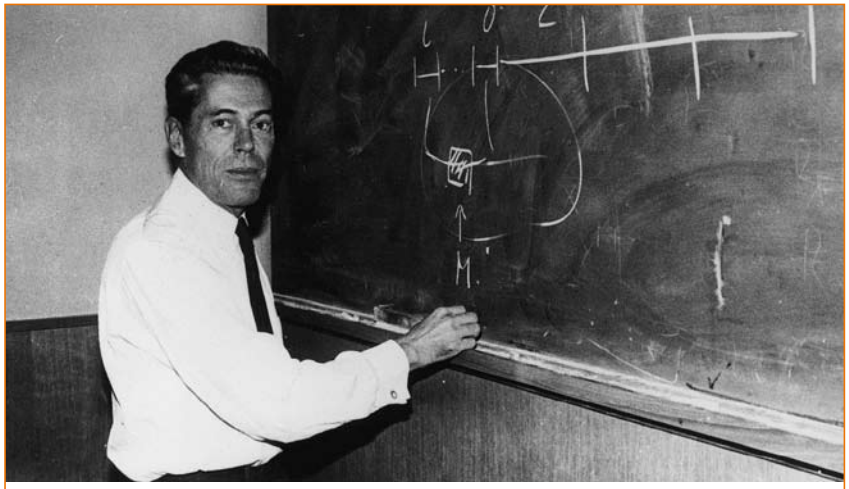


Fig. 1 : Jacques Monod commentant la découverte de l'opéron lactose, le répresseur des gènes responsables du métabolisme du lactose, chez la bactérie *E. Coli*.

ribonucléiques (ARN) dans la synthèse induite de certaines enzymes impliquées dans l'utilisation des sucres. En ce temps-là, la biochimie des protéines était dominante, celle des acides nucléiques demeurait balbutiante ! L'ARN, considéré aujourd'hui comme une des macromolécules clés de la synthèse protéique (et dont on a découvert récemment les fonctions régulatrices), remplissait aux yeux des biologistes un rôle autant mystérieux que négligeable. Les premiers travaux qui suggéraient cependant son intervention dans la biosynthèse des protéines (ceux de J. Brachet et de Caspersson) n'avaient pas encore recueilli la conviction générale. Chez Spiegelman, puis plus tard chez Monod, à mon retour, j'ai utilisé des « analogues » chimiques de synthèse, capables de se substituer aux sous-unités naturelles des ARN (les bases A, U, G, C) et ai pu observer leur capacité à altérer la synthèse ou les propriétés des enzymes néoformes.

On sait aujourd'hui que cette « altération » résulte d'un brouillage du code génétique. Mes travaux, menés avec mon collaborateur japonais, Shino Naono, sur les effets d'un « analogue » artificiel de l'uracile, le 5-fluoro-uracile (5-FU), allaient contribuer par la suite à étayer l'hypothèse stipulant l'existence de l'ARN messager.

Un autre moment majeur dans mes recherches fut mon stage en 1961 chez James D. Watson. Je l'avais rencontré à l'Institut Pasteur. Il s'était intéressé à certaines des recherches que j'avais réalisées sur le découplage entre la synthèse des protéines et celle des ARN, tel qu'observé chez la bactérie *E. Coli*, soumise au cours de sa croissance à l'effet d'agents antibiotiques, tel que le chloramphénicol. Il savait donc mon intérêt pour les acides ribonucléiques. Lui-même avait entrepris des recherches sur la synthèse des ribosomes, particules cytoplasmiques riches en ARN, avec son collaborateur, M. Nomura. Je me suis donc rendu à l'Université de Harvard (Cambridge). Or, c'était précisément l'époque où, à la suite de ses travaux sur la cinétique de l'induction enzymatique (en l'occurrence, la b-galactosidase). Monod et Jacob ainsi que d'autres chercheurs tels que Arthur Pardee, Sydney Brenner, Francis Crick commençaient à s'interroger sur la nature des macromolécules servant de matrices de codage pour l'alignement correct des acides aminés au cours de la biosynthèse protéique. L'hypothèse selon laquelle cette « matrice » devait être un ARN à renouvellement rapide, distinct de l'ARN des ribosomes, sorte « d'ARN messager » avait été avancée sans preuve expérimentale directe. La cinétique des effets inhibiteurs du 5-FU sur la néosynthèse des enzymes telle que S. Naono et moi l'avions observée apportait d'ailleurs un autre argument en faveur de l'existence d'un ARN-matriciel à renouvellement rapide. J'étais donc conscient de tout cela à mon arrivée chez J. Watson (fig. 2).

La découverte de l'ARN messager

A la suite d'expériences mettant en œuvre du radiophosphore pour marquer les ARN néoformés, dans des cultures d'*E. Coli* en cours de divisions, nous avons caractérisé une classe d'ARN à renouvellement très rapide (très rapidement marqué au P_32) . Elle présentait, après ultracentrifugation, un spectre de distribution très différent de celui des ARN de ribosomes, ou des ARN de

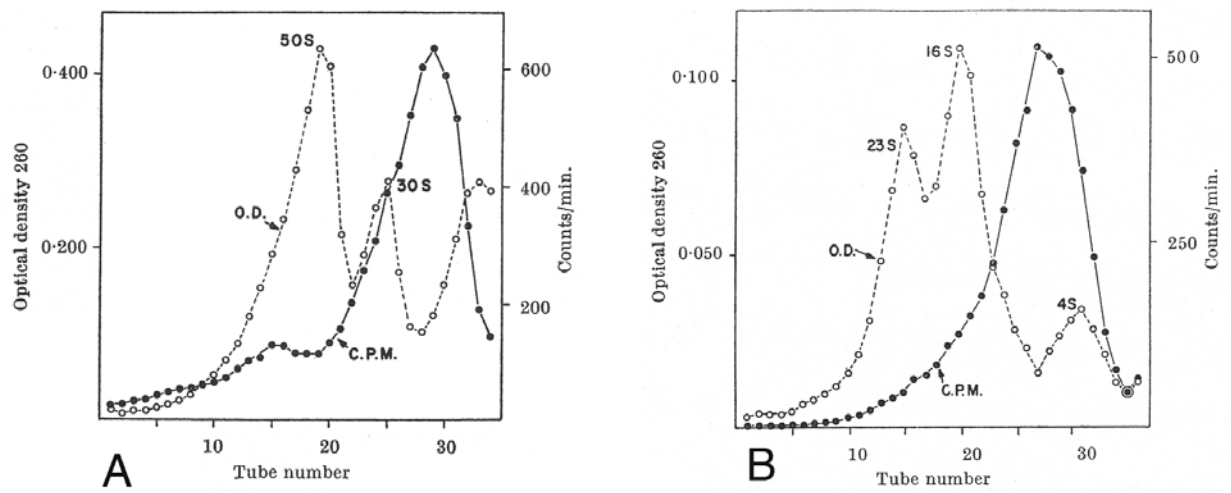
Fig. 2 : James D. Watson et Francis Crick, avec François Gros (à gauche), pendant le colloque de l'Unesco qui a célébré le 40e anniversaire de la description de la double hélice d'ADN, en 1993.

transfert, seuls décrits jusqu'alors et considérés comme métaboliquement stables (fig. 3). Nous avons cru quelque temps qu'il s'agissait de chaînes d'ARN précurseurs de l'ARN ribosomique. J'avais toutefois gardé en tête les hypothèses faites avant mon départ pour les Etats-Unis, à propos du « messager », et je devins peu à peu convaincu, après une série d'expériences complémentaires, que nous tenions désormais en main l'hypothétique molécule ! D'autres recherches vinrent confirmer cette interprétation. À près de 4 000 km de là, sur la côte Ouest des Etats-Unis, S. Brenner, F. Jacob et M. Meselson, utilisant comme matériel d'étude le bactériophage T4 et un mode de marquage différent, fondé sur l'utilisation d'isotopes lourds, étaient parvenus aux mêmes conclusions que le groupe de Harvard, chacune des équipes ignorant les résultats de l'autre. Nos résultats et ceux du groupe de Pasadena furent donc publiés dans le même numéro de *Nature*, en 1961. C'était l'acte de baptême de l'ARN messager.

Peu après mon retour en France, sur la proposition d'André Lwoff, je me suis vu confier la direction d'une unité de recherches en biologie moléculaire à l'Institut de biologie physico-chimique (IBPC). J'y ai poursuivi mes travaux sur les ARN messagers bactériens, en les étendant toutefois, avec K. Scherrer, à ceux présents dans les tissus des organismes supérieurs.

Mais, désormais responsable d'une équipe importante, j'ai pu attaquer de nouvelles recherches concernant les mécanismes de la régulation génétique. Ainsi, Attardi, Naono et moi avons utilisé l'élégante technique d'hybridation moléculaire (Hall et Spiegelman) en l'appliquant à l'étude de l'induction enzymatique : nous avons pu montrer que l'état de « répression » des gènes inductibles (qui bloque leur activité avant l'addition d'un inducteur) résulte en réalité d'une inhibition dans la synthèse de l'ARN messager correspondant. On dirait aujourd'hui que le répresseur bloque la « transcription » du gène en ARN messager et que l'inducteur présent dans le milieu lève cette inhibition. Il est juste de dire qu'une foule d'autres travaux, dus, pour une très large part à Monod, Jacob et à leurs collaborateurs ont permis de fournir un tableau très complet des mécanismes de cette régulation négative ; mais les recherches que nous avons menées Attardi, Naono et moi, ont apporté une confirmation directe à l'hypothèse du « contrôle négatif ».

Dans notre propre groupe à l'IBPC, les recherches tirant parti de la caractérisation des ARN messagers allaient prendre une autre orientation. A l'arrivée de Philippe Kourilsky, avec Denise Luzzati et S. Naono, nous avons caractérisé, par hybridation moléculaire, les étapes précoces de l'expression des gènes du bactériophage lambda λ, au niveau transcriptionnel, après induction de bactéries lysogènes par des rayons ultraviolets. On savait en effet que, sous l'effet des UV, certaines souches d'*E. Coli*, porteuses dans leur chromosome d'un génome intégré de ce petit virus, le bactériophage (comprenant une quarantaine de gènes), libèrent ce « prophage ». Puis ce prophage se transforme progressivement dans le cytoplasme bactérien en particules virales matures. Celles-ci, après leur accumulation en grand nombre, provoquent l'éclatement (la lyse) de la bactérie hôte. Ces événements répondent



Figures 3 A et 3 B : **La découverte de l'ARN messager : une des premières représentations physico-chimiques**
Source : F. Gros et coll., *Nature*, 190, 581-585, 1961.
3A/ Des cellules bactériennes en division (*E. coli)* ont été marquées pendant quelques secondes par du phosphore ou de l'uracile radioactifs, et un extrait de ces bactéries a été soumis à ultracentrifugation contre un gradient de saccharose, dans un milieu pauvre en ions magnésium.
La densité optique (à 260 mm) caractéristique des acides nucléiques révèle l'existence de deux composants, qui sédimentent à 50 s et 30 s : ils correspondent aux 2 sous-unités du ribosome bactérien. Le marquage à l'uracile C14 (20 secondes) met clairement en évidence une fraction d'ARN distincte des ARN présents dans les sous-unités des ribosomes.
3B/ Même expérience qu'en A, mais ici l'extrait bactérien est débarrassé des protéines.
L'on peut discerner 3 types d'ARN stables (23s, 16s, 4s) correspondant respectivement à la grande sous-unité (50s), à la petite sous-unité (30s), ainsi qu'aux ARN de transfert (4s). Là encore, le marquage très bref à l'uracile C14 révèle l'existence d'une «fraction» d'ARN messager, dont les constantes de sédimentation sont différentes de celles des ARN métaboliquement stables.

à une chronologie très précise, qui «mime» en quelque sorte un processus de différenciation cellulaire. D'où l'intérêt attaché pendant de nombreuses années à ce modèle simplifié de régulation transcriptionnelle en «cascades».

D'autres recherches ont concerné la «traduction» des ARN messagers en protéines. Il s'agit là en effet d'un processus très complexe, mobilisant les ribosomes et les ARN de transfert. Au cours de ce processus, le code génétique présent dans l'ARN messager, copie du gène initial, est «traduit» par un mécanisme de décryptage séquentiel, (codon après codon) en une longue chaîne polypeptidique : c'est le précurseur immédiat de la protéine mature. Michel Revel (un jeune biologiste provenant du laboratoire de Paul Maudel, alors en stage à l'IBPC) et moi avons identifié les toutes premières étapes de cette traduction génétique ARN→Protéines. Nous avons mis en évidence le rôle de facteurs jusqu'alors inconnus permettant le positionnement précis des ribosomes au tout début de la chaîne d'ARN messager. De tels «facteurs d'initiation», mis en évidence simultanément par Revel et moi, et par S. Ochoa et A. Wabba, chez les bactéries, ont été caractérisés par la suite dans tout le règne vivant. Ils jouent un rôle clé dans certaines réponses cellulaires à l'action de l'environnement.

De l'Institut de biologie moléculaire au Collège de France

Monod avait une vision prémonitoire du rôle que l'Université, selon lui, devait être appelée à jouer en cette période de l'après-guerre. Dans son désir de la voir s'appuyer davantage sur la recherche (c'était avant que ne soient avancés et mis en pratique le concept et la qualification d'enseignant-chercheur), il avait souhaité qu'un

Institut de recherches puisse voir le jour sur le campus universitaire du Quai Saint-Bernard. Avec le doyen Zamanski, il avait jeté les bases d'un Institut du CNRS au sein de ce qui était encore, à l'époque, la Faculté des sciences : institut dévolu à la biologie moléculaire, mais dont la plupart des chercheurs seraient également des enseignants.

François Jacob et moi en avons souvent discuté les plans avec lui. Il devait en devenir le directeur, mais il y renonça. François Jacob ne souhaita pas non plus quitter « Pasteur ». Quant à moi, j'hésitais ; mais en 1967, deux évènements allaient me décider à y établir mon laboratoire. D'une part en effet, j'ai été nommé Professeur de biologie moléculaire à la Faculté des sciences. D'autre part, Raymond Dedonder, ami de longue date, pasteurien et excellent biochimiste, a accepté de prendre la direction du nouvel institut. Il m'a demandé de l'accompagner et de l'aider dans cette phase de démarrage. Mon labo s'est donc transporté au Quai Saint Bernard. J'ai quitté non sans regret l'IBPC et la rue Pierre Curie.

A l'Institut de biologie moléculaire (le futur Institut Jacques Monod), j'ai commencé à m'intéresser à la différenciation cellulaire. Le phénomène était décrit de longue date par les physiologistes. Comment, à partir de cellules indifférenciées, formées après la fécondation des ovocytes, se construit peu à peu un tissu adulte doué de propriétés et d'une morphologie spécifiques (tissu nerveux, musculaires, osseux etc..) ? Et surtout, quelle est la nature du contrôle génétique exercé tout au long de cette lente transformation ? Ce changement de cap fut surtout influencé par mes discussions avec François Jacob quant au choix du modèle : celui du tissu musculaire. Il me fut suggéré par un stagiaire américain, Isaac Harari qui s'était joint à l'équipe ainsi que par Denise Luzzati : Les premiers résultats positifs, c'est-à-dire la possibilité de cultiver des « myoblastes » indifférenciés en système *in vitro* et d'obtenir leur conversion morphologique et biochimique en « myotubes » puis en fibres musculaires contractiles, allaient peu à peu inciter une grande partie de mon laboratoire à travailler sur la myogénèse (fig. 4[1]). Daniel Caput dans les débuts, puis surtout Margaret Buckingham qui m'avait rejoint entre temps, contribuèrent fortement à ces premiers travaux qui allaient devenir prédominants, comme on le verra par la suite. Parallèlement s'était constituée une autre équipe autour de Philippe Kourilsky, qui poursuivait avec succès des recherches sur le bactériophage lambda, initiées à l'IBPC.

Tout était pour le mieux ! Mais il était écrit que je ne resterais jamais en place…

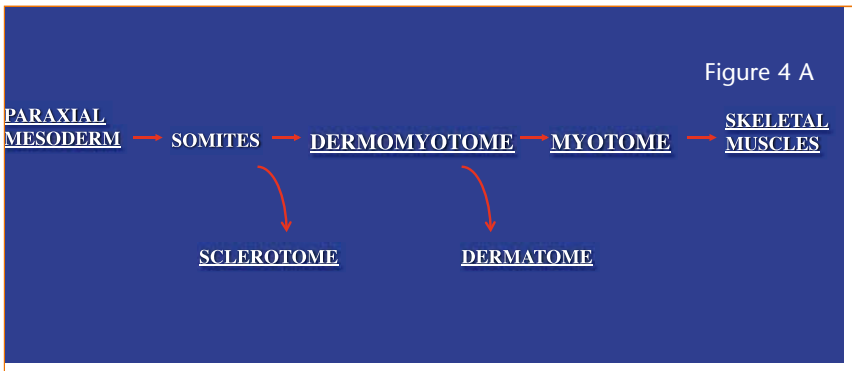
En 1972, Jacques Monod, alors directeur de l'Institut Pasteur me demanda d'y revenir pour développer une importante unité de biochimie. Mes collaborateurs et moi allions donc quitter le quai Saint-Bernard pour monter cette toute nouvelle unité, rue du Docteur Roux.

Peu après, en 1973, je fus élu Professeur de biochimie cellulaire au Collège de France… avec l'obligation d'y développer des recherches, en y assumant la responsabilité du laboratoire qu'avait établi Jean Roche, mon prédécesseur. Enfin, pour couronner le tout, on m'informa que le tenant de la chaire de biochimie devait, par tradition, prendre également en charge le laboratoire de biologie marine de Concarneau, dont le docteur Yves Legal était le responsable local ; de fait, c'était le plus vieux laboratoire de biologie marine au monde, puisque fondé en 1859…

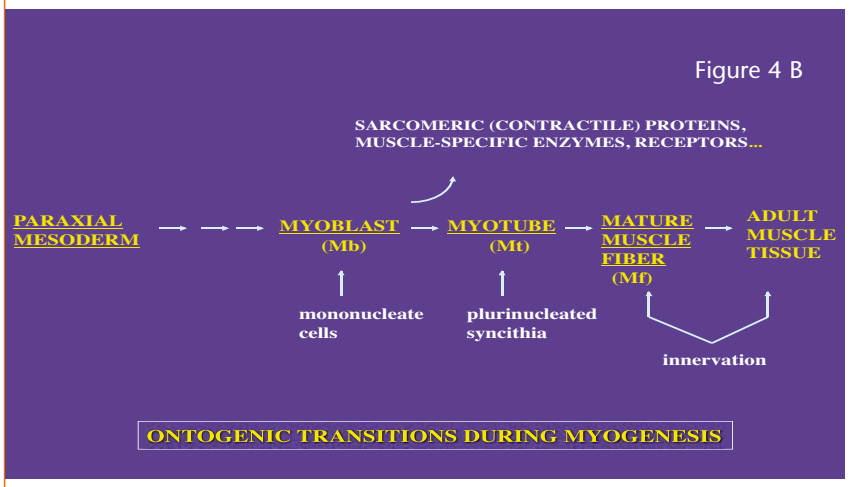
On comprendra que ce fut une période exaltante… encore que complexe !

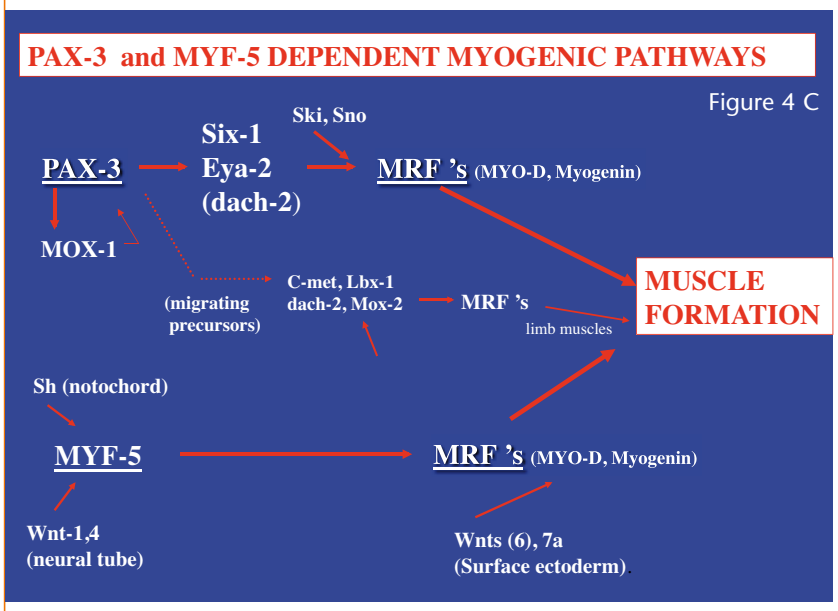
A l'Institut Pasteur, mes collaborateurs principaux (M. Buckingham, A. Minty, R. Wholen, D. Montarras, B. Robert, C. Pinset) ont réussi à caractériser la batterie de gènes responsables de la synthèse des protéines contractiles, et à identifier certains des gènes régulateurs qui contrôlent les tout premiers stades de la différenciation myogénique : les gènes de détermination.

Au Collège de France, une autre équipe s'est constituée autour de Y. Netter, P. Denoulet, B. Eddé, L. Legault, D. Lazar. Nous avons mis l'accent sur un autre modèle de différenciation somatique terminale : la maturation *in vitro* des neuroblastes en cellules nerveuses fonctionnelles, c'est-à-dire pourvues de prolongements pré-axonaux et capables d'établir des synapses neuro-musculaires. D'importants résultats furent notamment obtenus sur les mécanismes d'assemblage des microtubules.



SCHEMATIC DEVELOPMENTAL CASCADE LEADING TO SKELETAL MYOGENESIS





Extrait de : Gene regulation and developmental patterns of muscle differentiation - F. Gros *(Proc. Indian Nat. Sci. Acad B69, n°5p. 765-772-2003)*

Figures 4a, b et c : **La différenciation du tissu musculaire**

4a) **Le développement du tissu musculaire strié** du squelette chez l'embryon (myogenèse). Le tissu musculaire «squelettique» dérive d'une région de l'embryon appelée mésoderme, qui est également à l'origine du tissu osseux (sclérotome) et du derme (dermotome). Les muscles proprement dits dérivent d'un intermédiaire appelé «myotome». La conversion myotome à tissu musculaire squelettique est détaillée sur la figure 4b.

4b) **L'ontogénèse** du muscle strié du squelette. Les premières formes apparaissant au cours de la myogénèse sont des cellules précurseurs indifférenciées à un seul noyau, appelées myoblastes (Mb). Après arrêt de leurs divisions, les myoblastes se regroupent et se fusionnent, engendrant des formes allongées (*syncithia*) multinucléées, les myotubes (Mt), lesquels renferment les protéines contractiles, enzymes et récepteurs caractéristiques des muscles adultes. Ces myotubes ainsi formés sont l'objet d'une maturation en fibrilles musculaires (Mf), lesquelles s'organisent en faisceaux de myofibrilles, ou muscles adultes, innervables par les motoneurones. La conversion myoblaste à tissu musculaire adulte peut s'accomplir *in vitro*, en milieu de culture approprié

4c) **La régulation génétique** de la myogénèse. De nombreux gènes interviennent dans le contrôle temporel de la différenciation musculaire à partir du mésoderme. Certains (tels Pax3, Myf5) d'intervention précoce, ont été plus spécifiquement étudiés au laboratoire. *MRF* : *Muscle Regulatory Factor* (facteur de régulation de la myogénèse). MyoD et Myogenine sont nécessaires à l'étape de fusion des myoblastes.Pax3 intervient au niveau du mésoderme para-axial..*Limb-muscles* : muscles des membres. A noter que les tissus avoisinant les somites (premières ébauches embryonnaires qui se forment à partir du mésoderme) subissent les effets de voisinage de la «notochorde» (précurseur de la colonne vertébrale) du tube neural, et de l'ectoderme de surface.

A Concarneau, le laboratoire du Collège de France, dont j'étais désormais responsable en tant que « professeur délégué », a poursuivi, comme il se doit, des recherches sur le développement de la crevette ! Mais aussi sur les algues, la pollution des estuaires…

J'avais donc, on le voit, de quoi m'occuper ! Et je pensais avoir rempli mon « contrat-citoyen » de responsabilités… lorsqu'en 1976, je fus nommé directeur de l'Institut Pasteur, après le décès de Jacques Monod.

Directeur de l'Institut Pasteur et académicien

J'ai assuré la direction de l'Institut Pasteur, de 1976 à 1981 : c'était à l'évidence une responsabilité très lourde, qui m'a contraint… à réduire mes activités de recherches. Peu après, Margaret Buckingham allait assumer de fait l'animation de l'unité de biochimie que j'y avais développée.

Pour autant, je n'ai jamais interrompu mes cours au Collège de France. En tant que directeur, je me suis efforcé de renforcer les liens de l'Institut Pasteur avec le CNRS (auquel j'avais été rattaché en qualité de chercheur pendant 18 ans…), ainsi qu'avec l'Inserm. J'ai dû consacrer beaucoup de temps aux relations de la Fondation avec l'industrie, biomédicale en particulier : avec les établissements Mérieux, avec la Sanofi, ainsi qu'avec les laboratoires Choay. De surcroît, Jacques Monod avait créé, étant directeur, une filiale industrielle dévolue à la production de vaccins ou de certains réactifs de laboratoire : l'Institut Pasteur Production (IPP), localisé pour partie dans le campus pasteurien de Garches, ainsi qu'en Normandie.

Je n'étais guère préparé à cette responsabilité (encore que partielle) dans le secteur industriel. Au début, la tâche fut rude, mais peu à peu, une grande compréhension mutuelle put s'établir avec Jean Hardy, président d'IPP, qui devint un ami. L'occasion me fut également offerte de connaître de fortes personnalités telles que le docteur Charles Mérieux, ou l'ancien ministre Guillaumat, président d'Elf Aquitaine.

En 1981, Pierre Mauroy, avec qui j'étais déjà en relation, en sa qualité de Président de l'Institut Pasteur de Lille, devint premier ministre, sous la mandature de François Mitterrand. Il me demanda de devenir son conseiller scientifique. Donc de 1981 à 1985, j'ai travaillé presque exclusivement à Matignon, au début avec Pierre Mauroy, puis auprès de Laurent Fabius (j'avais donné ma démission du poste de Directeur de Pasteur en 1981).

L'activité à Matignon était encore plus intense que tout ce que j'avais connu jusqu'alors ! Elle exige une présence constante. Elle exclut pratiquement tout espoir de vacances. Ma responsabilité en tant que conseiller demandait (et demande toujours) d'instruire une multitude de dossiers à caractère scientifique et technique se réclamant des domaines les plus divers. Je fus toutefois autorisé à continuer mon enseignement au Collège de France. En 1985, à l'issue de mon activité à Matignon, je suis retourné à l'Institut Pasteur. En 1991, Jean Hamburger, Président de l'Académie des sciences m'a demandé d'en devenir Secrétaire perpétuel (fig. 5). J'en ai assumé les fonctions de 1991 à 2000. Je suis donc « honoraire » de tous côtés : Pasteur, Collège de France, et Académie ! Il me reste la ressource de devenir philosophe.

Liens internationaux

Comme on l'aura compris, j'ai développé des échanges très suivis avec les Etats-Unis, soit lors des conférences que j'ai été amené à y faire, soit en accueillant des chercheurs américains. J'ai déjà parlé de mes séjours à Urbana, chez Spiegelman, puis à l'Institut Rockefeller dans les tout débuts de mes stages post-doctoraux. J'ai également évoqué mes recherches à Harvard chez Watson, où j'ai eu la chance de connaître Walter Gilbert, futur prix Nobel 1978 pour l'isolement du répresseur des gènes du métabolisme du lactose. J'ai eu de très nombreux liens de travail avec des chercheurs du Sloan Kettering Institute (à l'époque la « Mecque » des recherches sur le cancer), avec des équipes travaillant sur la côte ouest (Pasadena, La Jolla, Stanford) ou encore dans l'Oregon (avec A. Novick). L'occasion me fut donnée d'établir de solides amitiés avec de grands médecins biologistes tels que Paul Marks, Howard Hiatt, James Wyngarden (qui devait devenir directeur du NIH), lesquels ont travaillé dans mon laboratoire pendant un certain temps. J'ai connu de grands biochimistes avec lesquels se sont noués des liens très puissants, tels que Fritz Lipmann, Bernie Horecker, E. Simon. Mais s'agissant de liens internationaux, il

Fig. 5 : François Gros avant la descente à la coupole, pour une séance solennelle de l'Académie des sciences.

me faudrait également m'étendre sur les nombreuses coopérations que j'ai pu établir, avec l'Inde, la Russie, la Chine, le Japon.

Ainsi après mes recherches sur les ARN messagers, j'ai été appelé à donner une série de conférences en Inde, fin 1962, à une époque où ce pays commençait à s'ouvrir à l'ère scientifique moderne. Plus tard, les coopérations bilatérales se sont formalisées en France et en Inde, par exemple grâce à la création du CEFIPRA (centre franco-indien pour la recherche avancée) dont j'ai été l'un des membres durant quelques années. Dans un passé plus récent, je suis retourné fréquemment à New Delhi, avec C. Allègre lorsqu'il était ministre ; et surtout, entre 1998 et 2004, dans le cadre du Forum de dialogue franco-indien créé conjointement par J. Chirac et le premier ministre de l'Inde. Je suis membre de l'INSA, l'Académie indienne des sciences (fig.6).

Fig. 6 : Remise de la médaille Nehru (en 2000) par le Professeur Mehta, alors Président de l'INSA (Académie Nationale Indienne des Sciences), à New Delhi.

Les coopérations scientifiques avec la Russie, en biologie moléculaire, mériteraient un long développement. Elles ont été initiées par Marianne Manago, grande biochimiste d'origine russe qui a présidé notre Académie et a établi des échanges très étroits avec l'Académie russe. Chaque année se tenait une rencontre scientifique entre chercheurs des deux pays, alternativement en France et en Russie (conséquence des accords entre G. Pompidou et L. Brejnev). La plupart des biologistes moléculaires de France ont pris part à ces rencontres, pendant plusieurs années.

Concernant la Chine, mes premiers contacts scientifiques sont dus à l'initiative d'un biologiste d'origine chinoise, le docteur M.H. Thang, (travaillant à l'IBPC, puis à l'hôpital Saint-Antoine). A partir de 1977, je me suis rendu régulièrement dans ce grand pays. Avec des chercheurs de l'Institut Pasteur, s'est d'ailleurs créée une Association franco-chinoise pour la recherche scientifique, puis des liens officiels se sont concrétisés entre ministères français et chinois, en charge des affaires étrangères et en charge de la recherche. Un programme de «recherches avancées» (PRA) a été institué avec des objectifs relevant de diverses disciplines. Avec l'aide de M.H. Thang, déjà nommé, et des membres de l'association, j'en ai assuré la présidence pendant quelque temps. Aujourd'hui existe, grâce à Jacques Caen, une puissante fondation franco-chinoise, qui bénéficie d'un fort appui de l'Aca-

démie des Sciences. Bien entendu, les coopérations internationales du CNRS ont souvent été mises à contribution.

Mais c'est sans doute avec le Japon que j'entretiens les échanges les plus suivis. D'une part à travers les liens pérennes qui se sont noués avec des chercheurs japonais venus travailler dans mon laboratoire, surtout S. Naono (qui fut un collaborateur et ami irremplaçable pendant 14 ans), mais aussi Shin Ichi Takeda et bien d'autres…. D'autre part, j'ai été nommé en 1993 par Hubert Curien, membre du Conseil consultatif conjoint franco-japonais pour la science et la technique. J'en suis toujours le co-président, mais nous aurons peut-être l'occasion d'y revenir.

Trois avancées majeures de la biologie

Quelles sont, à votre avis, les grandes voies de la recherche à venir, en sciences de la vie ?

François Gros

Sans vouloir le moins du monde jouer au devin – ce qui en sciences est fort dangereux ! – il me semble qu'en biologie moléculaire et cellulaire, on peut faire référence ici à certaines avancées majeures et aux perspectives qui s'y attachent.

Par exemple, la biologie du développement a retrouvé un souffle nouveau grâce aux travaux relativement récents sur les cellules souches. En effet, la découverte (je devrais plutôt dire la capacité d'isoler…) des cellules souches embryonnaires humaines, due aux travaux de Johnson et de Thomson aux Etats Unis, en 1998, permet d'étudier de nombreux aspects du développement embryonnaire précoce. Ces cellules embryonnaires humaines - mais c'est également vrai de certaines cellules souches adultes récemment caractérisées - devraient se prêter à des applications importantes en médecine régénératrice. Mieux encore, la découverte par le biologiste japonais Yamanaka de la possibilité de « reprogrammer » expérimentalement une cellule provenant de tissus adultes différenciés, telle une cellule de peau, pour lui conférer les propriétés d'une cellule totipotente (ayant des propriétés très voisines d'une cellule embryonnaire) ouvre des possibilités d'exploitation considérables. Ces IPC (*induced pluripotent cells*) permettent aussi d'établir des "banques de cellules" provenant de tissus malades et d'en mieux étudier les caractéristiques. Elles se prêtent bien à l'épreuve de molécules douées d'activité pharmacologique.

Un tout autre domaine de recherches, en pleine mouvance, est celui des petits ARN doués d'effets régulateurs. Les biologistes s'y réfèrent en parlant du « nouveau monde de l'ARN ».

J'ai déjà rappelé que, tant chez les bactéries que chez les organismes eucaryotiques, la régulation des gènes se situe le plus souvent au niveau de leur transcription (copiage) en ARN messagers, comme l'avaient établi F. Jacob et J. Monod. Tout cela certes, demeure vrai. Mais on a découvert, il y a à peine quelques années, un autre mode de régulation extrêmement répandu, et qui était passé inaperçu : il repose sur l'action inhibitrice qu'exerce une très grande diversité de petits ARNs, les si-ARN (*small interfering ARN*), les micro-ARN,…etc.

Ces ARN qui ne comprennent guère plus de 20 à 30 nucléotides peuvent se fixer, avec une très grande spécificité, à des ARN messagers, en s'y appariant comme le feraient deux brins complémentaires dans la double hélice d'ADN. Cet accolement peut, selon les cas, inhiber la traduction de l'ARN messager cible, ou provoquer sa destruction pure et simple. Ce mode de régulation, non plus au niveau du gène ADN mais au niveau de son « produit ARN », est extrêmement répandu. Il joue un rôle considérable dans la lutte des végétaux supérieurs contre les virus à ARN ; il intervient à de nombreuses étapes du développement chez l'animal et l'homme. Il ouvre également des perspectives intéressantes à la pharmacologie : ces petits ARN régulateurs peuvent être introduits artificiellement dans les tissus, ce qui permet de bloquer par exemple des oncogènes (gènes ayant un rôle clé dans les cancers) ou des gènes dominants de certaines maladies génétiques.

La troisième grande voie, du moins à mes yeux, est celle qui est en train de se dessiner, à travers les liens entre les sciences de l'information et de la communication et les sciences de la vie, pour engendrer une véritable biologie des systèmes. Elle consiste à « modéliser » par les ordinateurs le fonctionnement intégré d'un organe, par exemple le cœur. Ainsi, disposant de l'ensemble des données

génétiques, enzymatiques, physiologiques liées au fonctionnement homéostatique, ou au développement du cœur, on intègre ces données dans un réseau modélisé. Ces modèles abstraits se prêtent à des simulations permettant de prévoir quelles peuvent être les conséquences en chaîne de l'action d'un stimulus particulier. Cette biologie de système permet donc à la fois de mieux comprendre les interactions extrêmement nombreuses et compliquées qui s'établissent à l'intérieur de l'usine cellulaire et de prévoir, en même temps, les effets d'impacts exogènes, par exemple consécutifs à l'action de médicaments ou de radiations dans des tissus.

Les liens entre universités et laboratoires

Au cours de toute cette carrière et des différentes étapes, vous avez évoqué les liens entre l'université et les laboratoires de recherche : Pasteur, Collège de France, CNRS. Quels sont les travaux qui ont pu s'appuyer sur de jeunes thésards ? et y a-t-il eu production importante de thèses puis de publications au cours de cette période ?

François Gros

J'ai eu avec moi de nombreux jeunes thésards; tous tellement brillants, doués d'une telle imagination créatrice, et d'une telle indépendance d'esprit que leur rôle dans la production scientifique du laboratoire, dans la découverte de nouvelles pistes, a été considérable. Parfois, je me dis que j'ai été davantage un «imprésario» compétent qu'un concepteur! Trois de mes anciens "élèves" sont aujourd'hui membres de l'Institut… Deux d'entre eux ont fait leur thèse chez moi. Compte tenu des liens que j'ai développés à certains moments entre Pasteur, Université, Collège de France, etc…, les équipes qui m'étaient rattachées ont fréquemment travaillé en complète autonomie. Parfois, lorsque cela paraissait légitime, j'étais associé aux publications, parfois je ne l'étais pas.

Pour en revenir à mes multi-appartenances, j'ai eu, si l'on peut dire, une carrière d'homme-sandwich. Ainsi ai-je appartenu longtemps au CNRS, en tant que chercheur, puis membre de commissions. C'est en tant que chercheur au CNRS que se sont situés les débuts de ma carrière scientifique à l'Institut Pasteur de 1947 à 1963. Par la suite, j'ai même été amené à présider la section de biologie cellulaire. J'éprouve donc beaucoup d'attachement pour ce grand établissement public qui fait d'ailleurs fréquemment référence à l'étranger. C'est ainsi que, pour avoir assumé la co-présidence du conseil consultatif franco-japonais des sciences et techniques, depuis de nombreuses années, j'ai pu mesurer l'admiration très grande que portent les Japonais au CNRS, pour le caractère pluridisciplinaire des laboratoires ou des équipes scientifiques qui s'y rattachent.

Bien entendu, le découpage récent en de grands instituts spécialisés n'est pas pour autant une mauvaise chose, compte tenu des dimensions mêmes de l'Etablissement et du foisonnement des disciplines. Encore faut-il que celles-ci n'évoluent pas de manière cloisonnée : ainsi, la biologie par exemple pourra de moins en moins se passer des outils et des approches de l'informatique, des mathématiques, de la physique. Parlant d'instrumentation physique, l'observation de la cellule a fait des progrès gigantesques, ce qui permet de vérifier directement des hypothèses, des déductions issues de la biologie moléculaire… Sans parler ici des techniques de l'imagerie et de leur impact en neurobiologie, certes à une autre échelle, ainsi que des nanotechnologies.

A l'université, j'ai enseigné entre 1967 et 1973. Certes, donner des cours au Collège de France est enrichissant et l'atmosphère intellectuelle y est exceptionnelle, mais le contact que permet l'Université avec les étudiants est irremplaçable. Je crois avoir introduit dans mon cours quelque chose qui, dans les débuts, a un peu dérouté les étudiants. A côté d'un enseignement fondé sur des connaissances en principe bien établies (un enseignement des fondamentaux en quelque sorte), j'ai analysé en détail des expériences qui avaient permis de déboucher sur ces mêmes connaissances, en décrivant les techniques mises en œuvre. Tel fut le cas, par exemple, de la fameuse expérience de Meselson et Stahl sur le mode de recopiage (replication) de l'ADN au cours des divisions cellulaires, expérience faisant appel aux isotopes lourds. Au début, les étudiants étaient déroutés: «qu'est-ce qu'il nous raconte? Ce n'est pas au programme». Puis ça les a amusés! Ils y ont pris goût. J'ai retrouvé 20 ans après d'anciens étudiants qui m'ont dit: «Grâce à vous, on s'est intéressé à la biologie». Aujourd'hui cette pédagogie

fondée sur la démarche expérimentale est monnaie courante. Il faut d'ailleurs ajouter qu'il y a 40 ans, les ouvrages didactiques de biologie moléculaire (surtout en français…) n'étaient pas légion ! Au Collège de France, l'esprit et le mode de communication avec l'auditoire sont très différents. En principe on peut enseigner ce que l'on veut, pour autant que ce que l'on enseigne se renouvelle d'une année à l'autre. Le but recherché étant selon la formule de Renan : « d'enseigner la science en train de se faire ».

Les assemblées de professeurs sont très vivantes laissant en chacun une forte empreinte. Y sont réunis des gens de tous horizons, se réclamant comme chacun sait, autant des sciences, que de l'histoire, de la poétique ou de la philosophie. Tout cela autour d'une énorme table, sous le regard imposant (de l'effigie) de François 1er. On doit se conformer aux usages, les visites sont de rigueur lorsque l'on est pressenti…. J'en ai gardé des souvenirs marquants et pittoresques. Tel ce grand mathématicien qui m'a dit « Prenez un morceau de craie et dessinez- moi un anneau de Moebius ! Comme je marquai un certaine surprise, il me répondit qu'il lui fallait « examiner » un manuscrit décrivant l'ADN circulaire comme un anneau de Moebius et…. puisque j'étais biologiste ! Je ne m'en suis pas mal tiré.

J'ai enseigné 23 ans la biochimie cellulaire. Une des difficultés, malgré la grande, sinon totale liberté qui vous est laissée quant au choix du thème, est qu'au bout de la dixième année, trouver quelque chose de neuf à enseigner dans son propre domaine de recherches n'est pas des plus faciles.

C'est par la recherche que l'enseignement se renouvelle…

François Gros
Oui, tout à fait. Mais symétriquement, l'enseignement est un exercice qui permet souvent de prendre du recul par rapport aux faits bruts, aux données d'expériences. Ce recul, cette vision synoptique, sont de plus en plus nécessaires. Par exemple, le nombre énorme d'informations que l'on peut glaner aujourd'hui en interrogeant « Google » ou d'autres bases de données peut se révéler un piège pour la recherche dans sa démarche inventive. Comme le disait mon maître, Jacques Monod, si vous faites trop de bibliographie, vous finirez par ne plus faire de recherche : vous aurez le sentiment que l'expérience que vous projetiez est déjà faite (ce qui est en réalité souvent le cas).

Privilégier l'observation du vivant global

A la fin de votre livre, le chapitre sur « quelques perspectives de la biologie » appelle à faire attention au réductionnisme : vous écrivez que mettre l'accent sur le traitement de l'information par les ordinateurs en réseau empêche quelquefois de retrouver la globalité et le sens du concret. Vous avez appelé au retour à la paillasse en quelque sorte.

François Gros
Tout d'abord lorsque l'on fait de la recherche expérimentale, avec l'intention de dévoiler et d'expliquer les mécanismes sous-jacents à des phénomènes ou objets complexes, on adopte le plus souvent une démarche qui relève du réductionnisme analytique. Pour utiliser la formule de Jean Perrin, on est bien obligé « d'expliquer le visible complexe par de l'invisible simple ».

Symétriquement, on est amené à « replacer » les données ainsi obtenues - par exemple des données de structures moléculaires, des séquences génétiques, etc…- dans l'ensemble cohérent dont elles sont les composantes. C'est là où la multidisciplinarité s'impose ; « recoller » les innombrables données chimiques ou physico-chimiques issues de l'analyse du « vivant complexe » demande un recours de plus en plus fréquent aux modèles, à la simulation, et par conséquent à la physique, à l'informatique et aux mathématiques. Ainsi commence à s'imposer, comme je l'ai dit plus haut, une véritable biologie des systèmes, qui permet de traiter les milliers d'interactions dynamiques propres aux organismes vivants comme des ensembles intégrés, comme des « réseaux de réseaux ». Mais, pour nécessaires et intéressantes que soient ces nouvelles démarches, elles n'en sont pas moins, au bout du compte, des démarches théoriques. Or la biologie, c'est aussi l'étude de la diversité du monde vivant, relevant de l'observation et de la description du « vivant global », Il ne faut donc pas que l'observation « fraîche » perde ses droits. Il est d'ailleurs intéressant de remarquer, à cet égard, que, pour le public, le biologiste est avant tout un explorateur de la biodiversité, voire de l'étrangeté des formes et des comportements du vivant.

C'est ce que nous dit Maurice Allais qui insiste sur le retour aux faits, qui sont déterminants et qui parviennent à infirmer ou confirmer les théories reçues jusqu'alors.

François Gros
Oui, absolument! J'utilise beaucoup l'image du spéléologue; il faut descendre assez bas (par exemple dans l'observation de la profondeur moléculaire..) mais il faut remonter pour pouvoir fournir en fin de compte une description et une explication du vivant tel qu'il se présente à nous.

Les relations recherche-industrie, la mobilité des chercheurs

A travers votre expérience, vous avez évoqué des liens avec l'industrie, qu'est ce que cela a pu apporter; des recherches nouvelles dans d'autres domaines ? Pierre Potier nous avait parlé aussi des relations difficiles entre recherche et industrie. Elles sont indispensables cependant pour déboucher sur de nouveaux procédés, de nouvelles thérapies?

François Gros
Même si l'on est - comme c'est mon cas - un passionné et fervent défenseur de la recherche fondamentale, cela n'a pas, ou plus, grand sens d'établir des démarcations entre recherche et application de la recherche, comme Louis Pasteur l'avait déjà souligné…

On utilise de plus en plus fréquemment aujourd'hui le terme de «recherche translationnelle». C'est là un néologisme intéressant qui reflète à la fois les potentialités d'application de la recherche fondamentale, et sa traduction effective en applications. Avec François Jacob et Pierre Royer, nous avons été parmi les premiers en France à faire rapport sur les biotechnologies. Il s'agit du rapport intitulé «Sciences de la vie et société» (La documentation française, 1979). Je crois que ce rapport n'a pas été inutile. Il a parfois un peu émoustillé les industriels du secteur. (Je me souviens de la visite du Président de Rhône Poulenc, venu me dire que la biotechnologie, il en faisait déjà… puisque l'entreprise produisait des tonnes d'alcool éthylique).

Pendant longtemps, j'ai été appelé à faire des conférences un peu partout… non pas tant sur mes recherches en biologie, mais sur l'avenir des biotechnologies. C'était d'ailleurs une époque charnière qui coïncidait avec les débuts du génie génétique. D'ailleurs, lorsque j'avais été nommé directeur de l'Institut Pasteur, après le décès de Jacques Monod, j'avais été, comme déjà rappelé, directement confronté aux divers problèmes associés à l'exploitation industrielle des travaux de recherche. Je n'étais pas préparé à cette éventualité (ayant été jusqu'alors, comme l'on dit, un chercheur «à la paillasse»). Parfois cela a été assez difficile, comme l'évoquait Pierre Potier. Mais cela m'a appris beaucoup de choses: une (meilleure) connaissance de la mentalité du monde industriel, les impératifs budgétaires, les problèmes de brevets et une vision parfois plus concrète du rôle de la science. Les choses, les mentalités ont évolué en 30 ans. Je me souviens qu'au directoire du CNRS, il n'était pas très bien vu (autrefois du moins) dans le secteur biologique, de travailler avec l'industrie ! Fort heureusement, nous n'en sommes plus là! La «mobilité» entre le secteur public et le secteur privé, non seulement n'est plus du tout objet de réserves au sein de la communauté scientifique, mais la jeune génération, même si elle ne l'applique pas systématiquement, la considère comme naturelle. Par ailleurs, l'Espace Européen de la recherche s'est constitué. Au cours du colloque «Chevènement» (en 1983 je crois), avec Philippe Lazar, ces questions - liens recherche-industrie, mobilité scientifique- ont d'ailleurs été fortement débattues à un échelon national et régional et j'ai l'impression que les chercheurs de la génération présente sont beaucoup moins frileux que nous ne l'étions vis-à-vis des problèmes de développement et d'applications industrielles. Il n'est pas rare du tout de les entendre parler de start-up's, voire d'en créer en biotechnologies et parfois de monter leur propre entreprise.

Quels ont été les liens de Pasteur avec l'Inserm et l'Inra?

François Gros
Avec l'Inserm, l'Institut Pasteur a connu au début, certaines difficultés, chacun mettant en avant de façon plus ou moins forte, son apport à la recherche biomédicale. D'autant que les recherches à Pasteur, surtout depuis le début des années 60, couvraient déjà un champ disciplinaire s'étendant très au-delà de la microbiologie et de la biochimie traditionnelle (cf. les Prix Nobel de biologie moléculaire en 1965). L'éventail très large des thématiques n'était d'ailleurs pas toujours connu à l'extérieur. En tout cas, aujourd'hui les établissements publics de recherche et

les institutions comme «Pasteur» n'en sont plus à défendre chacun leur pré carré ! Au contraire, les exemples abondent de consortiums inter-organismes (par exemple entre l'Inserm, l'Inra, le Cirad, l'IRD, l'Université…), tout en respectant les spécificités de chacun. Les chercheurs sont souvent des «multi-appartenants», travaillant dans une institution définie, salariés par une autre, évalués par les deux. Il existe aujourd'hui un nombre considérable d'unités mixtes..

Sur le terrain, les liens sont beaucoup plus forts que ne le laissent entendre certains comptes-rendus de presse qui soulignent plutôt les oppositions.

François Gros
Je partage tout à fait votre point de vue.

Il y a une mobilité croissante. C'est plus facile en Europe. Ce qui me frappe, pour avoir travaillé pendant 15 ans sur la Chine, c'est la mobilité venant de Chine vers le monde occidental, dont l'Europe, et maintenant de plus en plus vers la France. Et on constate un mouvement de jeunes Français - pas encore beaucoup de doctorants, mais déjà des élèves d'écoles d'ingénieurs – allant en Chine terminer leurs études et obtenir un diplôme en chinois. Cela a fortement augmenté ces 5 ou 6 dernières années, et cela va croître encore, les écoles d'ingénieurs souhaiteraient maintenant que de plus en plus d'étudiants fassent leur dernière année en Chine. La possibilité existe depuis 2003 de préparer des thèses en cotutelle, mais il y en a encore très peu.

Il y a une grande attractivité pour la Chine, davantage que pour le Japon, à cause, je pense, des conditions de vie et de la culture.

François Gros
Vous avez pleinement raison dans votre propos sur la grande attractivité vers la Chine. Pourtant, depuis plusieurs années, les échanges scientifiques et techniques entre la France et le Japon se sont eux aussi considérablement amplifiés. Ils concernent d'ailleurs tous les organismes publics de recherche français, notamment le CNRS. Comme je l'ai évoqué, j'ai assumé la coprésidence du «Conseil consultatif conjoint Franco-Japonais» (CCCFJST, en abrégé, CCC !). Ce conseil qui comprend 24 membres suit les évolutions des principaux thèmes de coopération (Sciences de la vie, recherche spatiale, océanographie, énergies, informatique, environnement, échanges industriels) et fait des propositions de renforcement auprès des instances officielles des deux pays. En outre, de nombreuses sociétés japonaises d'encouragement scientifique (JSPS, HFSP, etc..) ont un important bureau en France. L'année 2009 a marqué le 150ème anniversaire des échanges diplomatiques (et techniques) avec le Japon. Le nombre des échanges scientifiques, des stages de longue durée des Français dans les laboratoires japonais est en train d'augmenter. Le CNRS et le nouvel institut des sciences du vivant déploient à cet égard des efforts considérables.

Vous parliez de votre mission en Chine en 1977-1978. C'est l'année où le CNRS a conclu un accord avec l'Académie chinoise des sciences. Depuis il y a un flux d'échanges de plus en plus important, cela concerne beaucoup de laboratoires, et Pasteur est très présent…

François Gros
En effet…

Pourriez-vous nous dire quelques mots de votre relation forte avec Ephraïm Katzir et l'Institut Weizmann en Israël ?

François Gros
Je me suis rendu en Israël pour la première fois dans les débuts des années 60 pour participer à une conférence scientifique. Par la suite j'y ai effectué des déplacements fréquents, soit dans le cadre d'accords bilatéraux soit du fait de liens spécifiques avec l'Institut Weizmann.

Au cours des années 71-72, à l'instigation d'André Lwoff et de Jacques Monod, une convention d'échange avait été établie entre l'Institut Pasteur et l'Institut Weizmann des sciences, lequel est situé dans un très important campus, non loin de Tel Aviv. Simone Veil, Robert Parienti et Michael Sela (alors Président de l'Institut Weizmann) ont fortement contribué à développer les interactions dans le cadre du «Conseil Pasteur-Weizmann» qui allait se transformer peu à peu en une association, encore très active aujourd'hui, véritable catalyseur en matière d'échanges de chercheurs, de programmes de recherche conjoints et de colloques de haut niveau. En tant que directeur de l'Institut Pasteur, j'ai bien sûr pris moi-même une part importante à ces échanges. J'appartiens au "Board" (Conseil des Gouverneurs) de l'Ins-

titut Weizmann depuis fort longtemps, et suis docteur honoris causa de ce même institut lequel s'est développé au point de pouvoir rivaliser aujourd'hui avec les meilleurs centres de recherche internationaux, dans le domaine des sciences de la vie, mais aussi en physique, chimie et mathématiques. Le CNRS entretient également des liens importants avec cette institution israélienne qui célèbre actuellement le 60è anniversaire de sa création.

Par ailleurs, il m'a été donné, dans les années 84-85, d'accompagner, en ma qualité de conseiller scientifique, Laurent Fabius, alors premier ministre, pour une rencontre officielle avec le premier ministre israélien Ytzhak Shamir. A l'issue de cette conférence au plus haut niveau, il fut décidé de créer une association franco-israélienne pour la recherche scientifique et technique, l'AFIRST, dont vous-même, cher Edmond Lisle, avez été, pour de nombreuses années, la cheville ouvrière! Les statuts de l'AFIRST stipulaient que sa présidence devait répondre à une alternance régulière. J'ai assumé cette présidence au cours des 2 premières années. Le Professeur Ephraïm Katzir, un grand biophysicien et chimiste qui avait développé ses recherches à l'Institut Weizmann, prit le relais. Plus tard, ce fut le tour de Michael Sela, ancien Président de Weizmann, puis d'Hubert Curien. L'AFIRST a relativement bien fonctionné, suscitant principalement des colloques d'un très grand intérêt, dans les domaines les plus avancés de la biologie fondamentale, de la génomique, des neurosciences, de la biomédecine ainsi qu'en d'autres domaines scientifiques. (Il y a quelques années, l'Association a été remplacée par une Fondation Franco-Israëlienne).

Aujourd'hui l'Institut Weizmann a réussi des percées scientifiques et techniques dans de très nombreux domaines, qui vont des mathématiques appliquées et de la biologie des systèmes aux nanotechnologies, à la production d'énergie solaire, à la construction des robots, sans oublier les sciences de l'immunité, ou la biologie structurale (cf. le récent Prix Nobel d'Ada Yonath pour ses travaux sur la structure des ribosomes).

La génomique a souvent été également au centre des préoccupations communes de l'AFIRST et de l'Association Pasteur Weizmann. C'est une discipline qui connaît un grand essor dans notre pays, tant au plan fondamental, qu'à celui des applications. La France est en effet un des rares pays européens à avoir créé de véritable centres fédérateurs dans ce domaine, tels que les « Génopoles ». Celui d'Evry est le plus important, avec : le CNG ou centre de génotypage (étude des polymorphismes génétiques); le Génoscope (études comparées des séquences) dont le responsable, Jean Weissenbach, s'est vu décerner la médaille d'or du CNRS ; le Généthon (maladies génétiques) ; ou encore Génoplante…..

Le polymorphisme du génome humain

Vous insistez sur le polymorphisme des séquences du génome. Vous écrivez qu'il est bien de travailler sur « le » génome humain, mais qu'il y a, en réalité plus de diversité entre deux habitants du Burundi, qu'entre un habitant du Burundi et un Français.

François Gros

Dans les années 85-86, l'étude comparative des séquences génomiques chez l'homme a mis en lumière l'existence de polymorphismes. Même si les séquences génétiques sont les mêmes à plus de 99% chez tous les représentants de l'espèce humaine, le génome de chaque individu est le siège de petites « variations ». Celles-ci peuvent se traduire par le mode de répartition de courts motifs répétés (appelés parfois satellites) ou par des changements discrets dans la séquence de l'ADN, tels qu'une seule « lettre » (par ex : une base présente dans un nucléotide), présente à un emplacement donné au sein de cette énorme séquence d'ADN (3,5 milliards de paires de bases..) se trouve modifiée chez certains individus par comparaison avec ce qui est observé chez tous les autres. C'est ce que l'on appelle « polymorphismes au niveau d'un nucléotide unique » (en anglais : *single nucleotide polymorphism*, ou « SNP »). Ces modifications qui s'observent statistiquement à raison de une tous les 1000 nucléotides ne sont pas, à proprement parler, des mutations classiques, lesquelles modifient la structure de la protéine correspondante ou son taux de synthèse. A première vue, elles sont d'ailleurs sans effet physiologique notable. Mais, outre qu'elles permettent d'intéressantes études comparatives, on s'est aperçu qu'il existait un rapport entre la distribution, l'emplacement et la nature de ces SNP's et certaines propriétés de sensibilité ou de résistance individuelle aux

maladies, ou de réactivité vis-à-vis des médicaments. Par exemple, il y a quelques années, on a beaucoup parlé de ce phénomène à propos des effets secondaires, liés chez certains individus à l'utilisation des « statines », agents de lutte contre la surcharge en cholestérol.

Le génotypage (opération qui permet de repérer l'emplacement précis des gènes au sein de l'immense séquence d'ADN, dont plus de 95% est dépourvu de propriétés codantes vis-à-vis des protéines, et d'en préciser les fonctions) tire parti également du repérage de ces polymorphismes. C'est aujourd'hui ce que réalise le Centre national de génotypage (CNG) situé à Evry et qu'anime Mark Lathrop.

Il convient également de rappeler ici le rôle de pionnier du professeur Jean Dausset, l'un des découvreurs des antigènes HLA (les gènes d'histocompatibilité) qui fut, avec son collaborateur, Daniel Cohen, l'un des premiers à insister sur l'existence et l'importance des polymorphismes chez l'homme en tant que marqueurs de prédisposition aux maladies. Il créa d'ailleurs, il y a 25 ans, l'un des tout premiers Centres d'étude du polymorphisme humain, le CEPH, situé à l'Hôpital Saint- Louis, et dont Mark Lathrop est devenu le directeur scientifique. Bientôt les techniques de séquençage connaîtront de tels progrès que l'on pourra « séquencer » les génomes à l'échelle individuelle, à des coûts raisonnables. Ces études pourront s'avérer utiles en médecine préventive.

Pour autant, leur mise en pratique devra être « encadrée » sérieusement, pour ne pas tomber dans des démarches discriminatoires. Nous allons devoir apprendre à vivre avec une science de plus en plus précise (pas seulement en biologie, certes…) qui ne doit pas devenir une menace pour l'homme, mais une voie d'appui et de protection plus efficace.

Problèmes éthiques

Dans certains pays, on a vu des femmes se faire enlever les ovaires car on leur disait qu'elles avaient une certaine probabilité d'avoir un cancer. Avec les cartes génomiques, risque-t-on d'arriver à ce genre de choses ?

François Gros
L'utilisation des cartes génomiques, soit à l'échelle de populations (par exemple pour repérer si telle ou telle population présente des risques accrus vis-à-vis de certaines maladies) soit à l'échelle individuelle, s'inscrit, bien entendu, dans le débat contemporain sur la bioéthique, le danger étant la divulgation en dehors de l'acte médical individuel, et l'évolution plus ou moins consciente vers un eugénisme scientifique. Le débat vis-à-vis de cette médecine prédictive n'est pas nouveau, et il y a bien sûr des solutions mais il faut réévaluer les situations à échéances régulières, car la connaissance scientifique s'accroît parfois très vite.

On vient de parler du repérage des polymorphismes des génomes humains. Il aurait fallu s'étendre sur les gènes de susceptibilité, gènes qui, lorsqu'ils sont le siège de certaines mutations, accroissent la probabilité d'apparition de certaines maladies. On en connaît de très nombreux exemples : les mutations des gènes HLA déjà cités, appartiennent à cette catégorie; de nombreuses mutations affectant des gènes différents on été décrites comme étant associées à la maladie d'Alzheimer. Certaines d'entre elles (par exemple celles du gène ApoE) accroissent la fréquence de survenue de la maladie, etc.

Nous sommes donc porteurs (ce qui est du domaine de l'évidence) de nombreuses « combinatoires génétiques », dont on sait qu'elles interviennent dans notre degré de susceptibilité aux maladies, mais aussi dans notre degré d'adaptation à l'environnement. Dans quelle mesure notre terrain génétique intervient, plus généralement, sur notre individualité propre (voire même au plan neuro-comportemental !) est évidemment au cœur de multiples débats et au centre de nombreux travaux.

La biologie a connu une série de changements de paradigmes ?

François Gros
En effet, et il convient d'ailleurs de souligner que c'est dans ce nouveau contexte d'enrichissement des connaissances scientifiques (par exemple en génomique fondamentale et appliquée) que les sciences sociales vont s'avérer d'une très grande importance. Elles vont notamment nous conduire à nous poser la question suivante: Qu'est ce que nous voulons; qu'est ce que nous attendons vraiment de la science au temps présent? La connaissance scientifique ne manquera pas de s'élargir d'une façon considérable;

les technologies peuvent, et vont, se diversifier, s'enrichir. Mais pour qui et pour quoi ?

A cet égard, le débat sur les plantes transgéniques est intéressant, car emblématique ! On sait fabriquer des plantes résistantes à la sécheresse, aux insectes et dont la culture n'est pas tributaire des pesticides. Certains s'interrogent : en avons-nous réellement besoin ? Ne va t-on pas accentuer la tendance vers une agriculture standardisée, moins naturelle ? D'autres en revanche imaginent que les cultures transgéniques permettraient d'éviter l'usage des pesticides et s'imposeraient lorsqu'il est nécessaire de recourir à la culture en masse de certaines plantes vivrières. Dans le monde, plus de 100 millions d'hectares sont dévolus aux cultures transgéniques, spécialement aux Etats-Unis, au Canada, au Brésil.

De plus en plus, la société va être confrontée à ce genre de situations et d'interrogations face aux progrès des sciences. Mais comme le dit (et vient de le publier) Catherine Bréchignac, nous ne devons pas avoir peur de la science….

Je viens également, à cet égard, de publier un petit livre (« *Une biologie pour le développement* » *EDP-Sciences 2009*) qui traite de ce genre de questions. Il s'efforce de mettre en interaction certaines des grandes réalisations de la biologie moderne d'une part, et les défis actuels liés au développement d'autre part (santé, agriculture, environnement..) J'y défends l'idée que la biologie n'est pas une panacée mais qu'elle peut intervenir à ces différents niveaux, en éclairant les mécanismes en cause et en proposant des solutions.

Mais il n'y a pas que la biologie, bien sûr ! Les sciences d'une manière générale deviennent de plus en plus complexes, engrangeant un nombre énorme d'informations, donc de « possibles », tout en soulevant une foule de questions nouvelles. La démarche que représente l'éthique contemporaine est certes indispensable, mais face à la complexité croissante des voies de la science d'aujourd'hui, nous avons aussi besoin de ces grandes plates-formes de réflexion, et de ces « haltes de sagesse » qu'apporte la philosophie.

Derniers ouvrages de François Gros :

Mémoires scientifiques. Un demi-siècle de biologie, Paris, O. Jacob, 293 p., 2003.
Une biologie pour le développement, Les Ulis (Essonne), Edp Sciences, 260 p., 2009.

François Gros