

## Cahiers pour l'histoire du CNRS 7

Auteur(s) : CNRS

### Les folios

En passant la souris sur une vignette, le titre de l'image apparaît.

148 Fichier(s)

### Les relations du document

Ce document n'a pas de relation indiquée avec un autre document du projet.□

### Citer cette page

CNRS, Cahiers pour l'histoire du CNRS 7, 1990

Valérie Burgos, Comité pour l'histoire du CNRS & Projet EMAN (UMR Thalim, CNRS-Sorbonne Nouvelle-ENS)

Consulté le 13/01/2026 sur la plate-forme EMAN :

<https://eman-archives.org/ComiteHistoireCNRS/items/show/183>

### Présentation

Date(s)1990

Genreperiodique

Mentions légalesFiche : Comité pour l'histoire du CNRS ; projet EMAN Thalim (CNRS-ENS-Sorbonne nouvelle). Licence Creative Commons Attribution - Partage à l'Identique 3.0 (CC BY-SA 3.0 FR).

Editeur de la ficheValérie Burgos, Comité pour l'histoire du CNRS & Projet EMAN (UMR Thalim, CNRS-Sorbonne Nouvelle-ENS)

### Information générales

LangueFrançais

Collation24

# Informations éditoriales

N° ISBN2-222-04457-X

N° ISSN1144-5785

## Description & Analyse

Nombre de pages147

Notice créée par [Valérie Burgos](#) Notice créée le 05/10/2023 Dernière modification le 17/11/2023

---

**CAHIERS  
POUR L'HISTOIRE DU CNRS  
1939-1989**

**1990-7**

**ÉDITIONS DU CENTRE NATIONAL  
DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE  
15, quai Anatole France — 75700 PARIS**

## *CAHIERS POUR L'HISTOIRE DU CNRS*

*Comité de Rédaction :*

Madame Luce GIARD,  
Monsieur Dominique JULIA,  
Monsieur Jacques LAUTMAN,  
Monsieur Dominique PESTRE,  
Monsieur Antoine PROST,  
Madame Claire SALOMON-BAYET

*Secrétariat de Rédaction :*

Jean-François PICARD, Gérard DARMON

Toute correspondance et manuscrits doivent être adressés à Jean-François PICARD, Centre de Recherches Historiques, 54 boulevard Raspail, 75006 Paris.

*Ventes au numéro :*

A la librairie du CNRS, 295, rue Saint Jacques, 75005 Paris,  
tél. : (1) 46.34.79.09

Par correspondance : Presses du CNRS, 20-22, rue Saint-Amand, 75015  
Paris, tél. : (1) 45.33.16.00 — Télex : 200 356 F.

Le numéro : 70 F.

© Centre National de la Recherche Scientifique, Paris 1990  
ISBN 2-222-4457-X

## *SOMMAIRE*

L'immunologie au CNRS par <i>Anne-Marie Moulin</i> .....	7
Genetics After World War II : The Laboratories at Gif (La génétique et les laboratoires de Gif) par <i>Richard Burian, Jean Gayon</i> .....	25
La mise en place d'un réseau scientifique, les rôles du CNRS et de la DGRST dans l'institutionnalisation de la biologie moléculaire en France (1960-1970) par <i>Xavier Polanco</i> .....	49
Chimie biologique ou chimie moléculaire ? La biochimie au CNRS dans les années soixante par <i>J.-P. Gaudillièvre</i> .....	91



**Anne Marie Moulin**  
(CNRS-REHSEIS)

## L'immunologie au CNRS

Le choix de l'immunologie comme science-pilote pour étudier la contribution du CNRS au développement des sciences en France est un choix légitime. Le CNRS a affirmé à plusieurs reprises sa vocation à parrainer le développement des disciplines « non-historiques », le mot est d'André Wurmser<sup>1</sup>, c'est-à-dire qui ne sont pas enseignées à l'Université et ne correspondent à aucune chaire. C'est ainsi que, dans le domaine des sciences de la vie, le CNRS a revendiqué un rôle essentiel dans la création (tardive) de la génétique française avec Teissier et Ephrussi<sup>2</sup>.

L'immunologie, au moment de la « récréation » du CNRS en 1945, est bien sans « histoire », mais non pas sans passé. Son enseignement reste inclus, à la faculté de médecine de Paris, dans celui de microbiologie, et il n'existe aucune chaire française d'immunologie, alors que la première chaire américaine a été fondée en 1924 (à l'Université de Cornell). Pourtant les premières recherches sur l'immunité remontent à la glorieuse époque pastoriennne, à la fin du siècle dernier. La vaccination antirabique a été le chant du cygne de l'illustre Pasteur, mais la première génération des pastoriens a étendu le répertoire des vaccinations, jeté les bases de l'immunologie cellulaire, approfondi allergie et anaphylaxie,

Etant donné le caractère incomplet des archives existantes, cet article doit être considéré comme une recherche préliminaire devant susciter dans le milieu des critiques et des compléments d'information pour lesquels l'auteur remercie d'avance ses lecteurs.

Je tiens à remercier Mme Odile Weifélé et Monsieur Cosnier, responsables des archives du CNRS, pour leur aide chaleureuse.

Ce travail a été conduit en partie grâce à une bourse obtenue de la Fondation Rockefeller en 1985 destinée à la recherche sur l'histoire de la parasitologie et de l'immunologie.

Je tiens à remercier ici tous ceux qui m'ont aidée dans l'inventaire des sources et la formulation du sujet : Jean-Paul Gaudilliére, Joy Harvey, Ilana Löwy, Denise Ogilvie, et ceux qui m'ont apporté le témoignage irremplaçable de leur expérience personnelle : les Professeurs Avrameas, Bach, Berthaux, Bessis, Bussard, Capron, Dubert, Eyquem, Seligmann, Uriel et à rappeler le souvenir de Pierre Grabar et de Jacques Oudin, disparus la même année 1986.

1. A. Wurmser, *Rapport pour le plan Monnet*, 1951, Archives du CNRS, Fontainebleau, 800284/102.

2. Cf. R.M. Burian, J Gayon and D Zallen, The singular fate of genetics in the history of French Biology, 1900-1940, *Journal of the History of Biology*, 1988, 21, p. 357-402.

participé à l'étude inaugurale des anticorps et du complément. En 1945, il s'agit moins d'une science à fonder que d'une science à intégrer à l'ordre académique.

Pourquoi avoir choisi la période qui va de 1945 à 1984 ? 1945 correspond à une heure d'intense libération intellectuelle, au désir pour beaucoup d'anciens résistants de redonner ses chances à la science française dont chacun commente amèrement le déclin. Il faut ensuite compter trente ans pour que s'édifie le premier établissement scientifique consacré par le CNRS à l'immunologie, l'institut de Marseille-Luminy, dont le premier directeur dirige actuellement le CNRS, François Kourilsky.

## L'IMMUNOLOGIE DE 1945 À 1960. LA TRAVERSÉE DU DÉSERT.

Le bouillant parlement scientifique du CNRS, les « Comités directeurs », visait à rénover totalement la recherche scientifique française, sous le coup des années de guerre et d'un retard plus ancien. Mais il s'agissait d'indiquer des directions fructueuses et de réorganiser les services centraux, non de prendre en charge les disciplines une par une. Une exception parmi les sciences biologiques : la génétique qui allait recevoir un traitement de faveur.

La situation de l'immunologie dans l'immédiate après-guerre était fort différente de celle de la génétique. L'immunologie existait, mais divisée entre des recherches d'immunochimie franchement « ésotériques »<sup>3</sup> pour les médecins et des travaux hospitaliers sur les sérologies. La sérologie est un test utilisant les réactions antigène-anticorps pour le diagnostic des maladies. La sérologie syphilitique joue un rôle de modèle scientifique et politique<sup>4</sup>. Le test de Bordet-Wassermann est encore « la » sérologie, comme au temps de Jules Bordet : la « collloidologie »<sup>5</sup> n'est pas vraiment discutée. Les travaux en sérologie encourraient les critiques générales adressées à la recherche médicale : médiocre, entravée par la domination des sciences cliniques et l'absence de statut et de carrière pour les chercheurs fondamentalistes. Sur ce thème, les experts du comité-directeur de la section « de microbiologie et de pathologie » développaient leur solution, la triple appartenance : pour combattre la décadence de la médecine française, il fallait que le médecin soit en même temps un clinicien, un enseignant et un chercheur hors-pair, on

3. Expression de J.-F. Bach, interview Septembre 89.

4. Voir l'histoire de la sérologie syphilitique et de sa fonction épistémologique et politique dans A. M. Moulin, Fleck's style dans *Cognition and Style, Materials on Ludvík Fleck*, T. Schnelle and R.S. Cohen éd., Reidel, Boston 1988, p. 157-163.

5. Théorie attribuant les propriétés des anticorps à des phénomènes physico-chimiques dans le sérum, ne nécessitant pas le recours à de véritables substances chimiques dans le sérum. Cette théorie a été soutenue dans les années trente.

reconnait là les ingrédients de la réforme hospitalo-universitaire de Robert Debré<sup>6</sup>, quinze ans plus tard.

En dehors des laboratoires de sérologie, pour les autorités scientifiques de la Libération, l'immunologie a son lieu naturel à l'institut Pasteur. L'immunologie est une science « pastoriennne ». En Novembre 1946, un congrès des dites sciences pastoriennes se tient à Paris, sous l'égide de l'Union nationale des intellectuels, à l'occasion du cinquantenaire de la mort de Pasteur. De façon caractéristique, une alliance y est célébrée entre Michaël Heidelberger, Jules Bordet et Pierre Grabar : Heidelberger représente l'immunochimie américaine, trente ans d'efforts pour purifier, quantifier les anticorps. Bordet va plus loin : alors qu'Heidelberger parle du « champ restreint »<sup>7</sup> mais fertile qu'il a défriché, Bordet considère que « l'immunologie actuelle est devenue essentiellement un département de la chimie ». La discussion, centrée sur la théorie instructive de la formation des anticorps et le statut des globulines « normales » illustre le développement autonome de l'immunochimie, coupée des questions vives de la médecine<sup>8</sup>. Si Bordet représente le passé, Pierre Grabar est le porte-parole de l'immunochimie française contemporaine, d'autant plus légitimement qu'il est lui-même chimiste de formation<sup>9</sup>. Mais l'immunochimie pastoriennne reste elle-même très minoritaire dans un institut fondé sur la microbiologie où jusqu'alors, l'étude des antigènes l'a emporté sur celle des anticorps.

L'immunologie était donc écartelée entre la sérologie médicale et l'immunochimie, entre les hôpitaux<sup>10</sup> et l'Institut Pasteur. Malgré une grave crise interne en 1933<sup>11</sup> qui se prolonge en fait après la deuxième guerre et dont quelques échos avaient filtré à l'extérieur, le prestige de l'institut Pasteur était encore très grand auprès des médecins et des universitaires<sup>12</sup>.

Dans ces conditions, il n'est pas étonnant que, pendant la période d'effervescence des commissions réunies par Joliot-Curie et Teissier, l'immunologie soit peu représentée. La commission de microbiologie qui se réunit au CNRS, le 26 Octobre 44, comporte deux chercheurs (sur 9)

6. Voir H. Jamous, *Sociologie de la décision. La réforme des études médicales et des structures hospitalières*, Éditions du CNRS, Paris, 1969; voir aussi *Professions or self-perpetuating systems?*, dans J.A. Jackson éd., *Professions and Professionalization*, Cambridge University Press, London, 1970, p. 109-152.

7. M. Heidelberger, *Congrès des sciences pastoriennes*, Comité du cinquantenaire, Paris, 1946, p. 142.

8. J. Bordet, *Congrès des sciences pastoriennes*, 1946, p. 142.

9. Au débat participent Marguerite Faure, Anne-Marie Staub, de l'Institut Pasteur de Paris, André Boivin, de Garches.

10. Grabar aimait à se définir : « Je suis un spécialiste de l'ultrafiltration », Entrevue personnelle, Janvier 1982.

11. « Les seuls laboratoires qui fonctionnent correctement sont ceux de sérologie », Raoul Kourilsky, *Rapport à la Section de Bactériologie et Pathologie*, Association des travailleurs scientifiques, 6 mars 45, Archives du CNRS, 800204/205, p. 5.

12. E. Lagrange, *Monsieur Roux*, Goemaere, Bruxelles 1954.

13. A.-M. Moulin, *Death and Resurrection of Immunology at the Pasteur Institute (1917-1940)*, dans *Immunology : Pasteur's Inheritance*, P. A. Cazenave et P. Talwar éds, Wiley Eastern Publishers (sous presse).

ayant travaillé sur l'immunité, Boivin et Magrou, deux pastoriens et s'adjoint Grabar<sup>14</sup> comme conseiller.

Le projet élaboré prévoit le développement de la microbiologie dans toutes ses dimensions, c'est-à-dire en tenant compte des divisions zoologiques (virus, champignons, bactéries), des rapports avec les autres disciplines biologiques (physiologie, biochimie), des domaines d'application (microbiologie des eaux, des sols, lutte contre les insectes et...immunité). Le projet vise essentiellement la création d'une chaire de microbiologie et le développement de laboratoires d'analyses compétents :

« De nombreuses disciplines particulières ont été groupées par le microbiogiste. Nous citerons *par exemple l'immunochimie* née de la formation des anticorps bactériens par l'organisme animal et qui vient d'aboutir à la synthèse «*in vitro*» des anticorps (allusion à la tentative sans lendemain de Pauling et Campbell)<sup>15</sup> ». La commission de microbiologie<sup>16</sup> qui se réunit, fait significatif, dans les locaux mêmes de l'Institut Pasteur, prévoit une sous-commission pour l'immunologie<sup>17</sup>, mais la stratégie du renvoi en sous-commission d'un problème insoluble ou indésirable est tout à fait classique, et il n'y a pas trace que cette sous-commission se soit jamais réunie.

Au moment de la discussion du plan Monnet (1950-1954), les comptes-rendus de la commission de biologie cellulaire<sup>18</sup> ne font pas la moindre allusion à l'immunologie, malgré la présence de Policard, un histophysiologiste s'intéressant au système réticulo-endothélial. Pourtant le principe a été réaffirmé de « faire ce que l'université ne fait pas », mais la création de laboratoires propres du CNRS est perçue comme une mesure d'exception, et le CNRS fonctionne comme un mécénat scientifique sans chercher à créer ni à imposer un style propre. Les membres des commissions se préoccupent surtout d'introduire les techniques nouvelles comme la microscopie électronique ou le marquage isotopique et ne cherchent pas à imprimer à une discipline la marque propre du CNRS<sup>19</sup>.

Dans le cadre de la préparation du deuxième plan quinquennal (1954-1957), nous disposons, concernant l'immunologie, des rapports de Machebeuf et de Pasteur Vallery Radot.

Machebeuf est un biochimiste pastoriens, un spécialiste des cénapses (associations lipido-protéiques), mais son laboratoire, centre très actif pour stagiaires français et étrangers, est largement polyvalent et les anticorps sont un modèle très étudié. Machebeuf est responsable depuis

14. Commission composée d'Aubel, Boivin, Fromageot, Joliot-Curie, Lemoigne, Lwoff, Magrou, Teissier et Trefouel. Elle est présidée successivement par Joliot-Curie et Teissier.

15. Procès-verbal de la commission de microbiologie, 26 Octobre 1944, Archives du CNRS, Paris, 800284/55, p. 2.

16. Membres : Trefouel, Lwoff, Grabar, Boivin, Magrou, Lemoigne, Prévost, Aubel.

17. Procès-verbal de la commission de microbiologie, 25 Novembre 44, Archives du CNRS, Paris, 800284/55.

18. Membres : Champy (histologie), Lwoff, Ephrussi (génétique), Policard (histologie), Turchini (histologie), Lacassagne, Thomas, Benoit (physiologie), Couteaux (histologie), Fauré-Frémiel.

19. Rapport Fauré-Frémiel pour le plan Monnet, Quelques remarques à propos de la biologie cellulaire, 1951, Archives CNRS, Fontainebleau, 800284/102, 6 p.

1950 du premier cours professé à la Sorbonne sur les anticorps, évidemment du point de vue chimique<sup>20</sup>. Il patronne les recherches de Jean-Marie Dubert sur le renouvellement des anticorps grâce au marquage par les isotopes lourds, Dubert qui va bientôt représenter l'immunologie chez Jacques Monod (après la mort de Machebeuf en 1953) et plus tard à l'institut de biologie moléculaire de Jussieu. A cette date, Machebeuf considère comme centres de recherche sur l'immunité :

- son propre groupe et le laboratoire de Grabar, à l'Institut Pasteur,
- celui de son élève Tayeau à la Faculté de Bordeaux.

Machebeuf n'envisage, en 1953, aucune création d'unité et se borne à réclamer un laboratoire d'isotopes qui lui fournirait les indispensables traceurs.

« Il serait souhaitable que chaque faculté de médecine, chaque faculté mixte de médecine et de pharmacie et que chaque faculté de pharmacie et même chaque école vétérinaire ait un service de recherches biochimiques actif, un service de microbiologie effectuant des recherches, et un service d'immunologie non moins actif. Mais les crédits...<sup>21</sup>.

En 53, Tréfouel, qui est alors directeur de l'Institut Pasteur, présente un rapport sur l'illustre maison<sup>22</sup> à la commission scientifique et technique du CNRS (sous-groupe médecine)<sup>23</sup>. L'immunologie n'y figure qu'au titre de la production de vaccins et sérum.

Le service de Grabar est un service important animé par un patron dynamique et ouvert. Des étrangers célèbres fréquentent son laboratoire<sup>24</sup>. Il a des liens privilégiés avec l'Amérique<sup>25</sup>, et c'est avec l'américain Williams qu'il met au point une nouvelle technique d'analyse des systèmes antigènes-anticorps, l'immunoélectrophorèse<sup>26</sup>. Grabar a compris l'urgence d'un équipement moderne, il obtient des subventions de la Fondation Rockefeller et sollicite aussi le CNRS avec succès. Cependant, il n'a pas de rapports étroits avec l'« establishment » universitaire français, il reste un « étranger », même s'il est en France depuis la fin de la première guerre et, à l'institut même, il est à la fois respecté et un peu isolé. Depuis 46, il héberge un immunologue de valeur qui va faire parler de lui, Jacques Oudin.

Le plan quinquennal 1957-1960 ne marque non plus aucun développement de l'immunologie.

20. Voir la biographie de Machebeuf par son disciple Tayeau.

21. Rapport Machebeuf, 15 Juin 1953, Archives CNRS, Fontainebleau, 800284/104.

p. 3.

22. A la demande de Bugnard, qui est alors directeur de l'Institut national d'hygiène.

23. Archives CNRS, Paris, 800284/104.

24. Astrid Fagraeus, Ouchterlony, Kabat, Gowans...

25. Archives de la fondation Rockefeller, R.G.6, 1. Field Office, Series 2.1, Box 7, f.54, dossier Institut Pasteur 1945-1959; Journal de Pomerat, officier de la Fondation en France, 12 Mai 1949; 1 juillet 1950.

26. P. Grabar and C.A. Williams, *Biochemica et biophysica*, 1953, 10, p. 193.

## L'ESSOR DES ANNÉES SOIXANTE. LE TEMPS DES COLLOQUES

A partir des années soixante, le développement de l'immunologie s'amorce dans la plupart des pays industrialisés. L'attribution du prix Nobel à l'australien Burnet et au britannique Medawar en témoigne. Le Nobel récompense à la fois des spéculations théoriques (Burnet) et des recherches expérimentales (Medawar) sur la tolérance des greffes, domaine de pointe de la recherche médicale. C'est l'immunologie de transplantation qui est le fer de lance de l'immunologie nouvelle, essentiellement cellulaire<sup>27</sup>. Ce renouveau se marque d'abord en France par des colloques.

Depuis 1946, la Fondation Rockefeller subventionne des colloques CNRS, d'un format particulier : petits ateliers fermés sur un sujet « de pointe », associant des spécialistes français et étrangers.

En 56, Bernard Halpern a organisé un premier colloque international sur la physiopathologie du système réticulo-endothélial, l'ancien « système des phagocytes » de Metchnikoff<sup>28</sup>. De 62 à 64, trois colloques concernant l'immunité sont financés par la Fondation Rockefeller :

— un colloque sur *système réticulo-endothélial et immunité*, à Gif, en Juin 1962. Halpern définit le système comme « la clé de voûte du dispositif de défense, par les propriétés de ses cellules de reconnaître ce qui est self et non self, par production des anticorps spécifiques et par des mécanismes dits non spécifiques<sup>29</sup> ». C'est un colloque tripartite (Angleterre, Etats-Unis, France). Halpern est à la fois professeur au Collège de France et directeur de recherche au CNRS. Il est connu pour ses travaux sur les antihistaminiques et sa découverte du Phénergan<sup>30</sup>. Il est rentré au CNRS après la guerre comme maître de recherche. C'est Jean Hamburger qui lui a trouvé un petit local à l'hôpital Broussais, cette création s'est pérennisée grâce à une subvention de l'association Claude Bernard. En 1960, l'Institut National d'Hygiène de Bugnard édifie pour lui l'Institut d'immunobiologie actuel.

Halpern représente une lignée médicale atypique. Il travaille sur un problème un peu oublié, la *phagocytose*, principale fonction connue du *système réticulo-endothélial*. « La conception du système réticulo-endothélial dérive de deux notions biologiques, la phagocytose de Metchnikoff et celle des couleurs « vitales » d'Ehrlich »<sup>31</sup>. Biozzi et Benacerraf essaient de quantifier la phagocytose et d'en faire un paramètre de

27. Cf. A.-M. Moulin et I. Löwy, La double nature de la transplantation, *Fundamenta scientiae*, 1983, 3, p. 201-218.

28. A.-M. Moulin, The immune system, a key-concept for the history of immunology, *History and Philosophy of the Life Sciences*, 1989, 11, p. 13-28.

29. B. Halpern, Système réticulo-endothélial, Archives CNRS, Fontainebleau, 800284/156.

30. Du temps où il travaillait chez Rhône-Poulenc.

31. A. Poliard, Présentation du colloque, Archives du CNRS, Fontainebleau, 800284/156.

surveillance clinique, y compris dans l'immunité antitumorale, ce qui nous ramène au temps d'Almroth Wright, avant la première guerre<sup>32</sup>. Halpern cherche à renforcer la résistance naturelle par ce qu'on appellera par la suite immunostimulation non-spécifique. Il a d'abord utilisé les mycobactéries (d'où l'emploi par Georges Mathé du BCG dans les cancers), puis des corynébactéries, plus maniables. Il obtient la médaille d'or du CNRS en 1971.

Le second colloque porte sur la « tolérance », le thème qui vient d'être illustré par l'attribution du prix Nobel à Medawar et Burnet. Ce prix Nobel consacre la « double nature de l'immunologie »<sup>33</sup> en récompensant conjointement des progrès théoriques et expérimentaux dans la perspective d'une amélioration des greffes thérapeutiques. Le colloque porte précisément sur « la tolérance naturelle et acquise à l'égard de substances antigéniques définies », situations moins complexes que les greffes d'organes. Il se tient à Royaumont, en juin 62. Il est organisé par Alain Bussard<sup>34</sup>.

La part prépondérante des étrangers invités au colloque illustre bien le rôle modeste joué par la France dans les premières études sur la tolérance. Le colloque se situe dans la période de transition entre théories instructive et sélective de la formation des anticorps, à mi-chemin entre la publication des articles fondamentaux de Jerne et de Burnet et la reconnaissance officielle de la théorie sélective par la communauté des immunologues. Deux directeurs CNRS sont présents, Paraf (Alfort) et Panijel. Oudin, Dubert et Mathé y assistent également.

— le troisième colloque s'intitule *La greffe de cellules hématopoïétiques allogéniques*, il est présidé par Georges Mathé, directeur du centre de recherches cancérologiques de l'Association Claude Bernard à Villejuif. Il fait suite à l'annonce par Mathé de la réussite d'une greffe de moelle chez un jeune leucémique en 1963 et à la greffe des savants yougoslaves irradiés qui a révélé au grand public les potentialités des greffes de moelle.

Une nouvelle série de colloques CNRS avec les mêmes acteurs clôt la décennie, sur les thèmes « *La transfusion de leucocytes* » (Juin 69) et « *Les propriétés immunodépressives et le mécanisme d'action du sérum antilymphocytaire* » (en Octobre 69), à l'apogée de la popularité du dit sérum dans la prévention du rejet de greffe.

Ces colloques dessinent une évolution historique : d'abord la poursuite d'une tradition centrée sur phagocytose et système réticulo-endothelial remontant à l'école de Metchnikoff, ensuite pleins feux sur la tolérance et les théories nouvelles de la formation des anticorps, enfin les problèmes soulevés par l'essor des greffes, principalement de moelle

32. Voir par exemple la communication de Biozzi intitulée *Opsonines et fonction phagocytaire*, id. Avant 1914, Wright avait essayé d'imposer l'« index opsonique » pour le contrôle de sa « vaccinothérapie ».

33. A.-M. Moulin et I. Löwy. Voir note 27.

34. Alain Bussard est rentré comme stagiaire CNRS en 1941 dans le laboratoire de Courrier au Collège de France; de 45 à 57, il passe dans le service Grabar comme attaché, puis chargé de recherche. En 1954, il entre au laboratoire de Biochimie cellulaire de Monod, son laboratoire d'immunologie cellulaire devient autonome en 1963, il est nommé directeur de recherche du CNRS la même année.

et de rein. Tous ces colloques ont été publiés aux Editions du CNRS. Ils n'ont été marqués par aucune révélation sensationnelle, ils ont néanmoins une valeur symbolique et marquent des étapes dans l'éveil du CNRS à l'immunologie. Ils ont aussi servi d'Ecole aux chercheurs français et de lieu d'échanges, présenté le programme immunologique contemporain esquissé ailleurs et sensibilisé l'opinion aux réalisations autochtones : l'immunologie acquiert une image de marque, prélude à son essor institutionnel.

## **LA DGRST ET L'ESSOR DE L'IMMUNOLOGIE CELLULAIRE (1961-1971)**

La DGRST va jouer un rôle important dans la fixation de cette image et sa matérialisation. La DGRST, le comité de sages fondé sous l'impulsion du renouveau gaulliste en 58, a joué un rôle décisif dans le développement de la biologie moléculaire qu'elle a expressément choisie et favorisée. La sanction du prix Nobel en 63 récompense et justifie rétrospectivement ces efforts, en même temps qu'elle témoigne d'une longue stratégie poursuivie par Monod et ses alliés sur la scène politique et scientifique internationale.

L'action de la DGRST a été, et cet aspect est moins connu, également déterminante en ce qui concerne l'immunologie. C'est l'immunologie médicale qui a été d'abord à l'honneur, sous l'action de deux personnages clé qui font partie des comités DGRST : Jean Hamburger et Georges Mathé. Le premier, qui supervise la réanimation des premières greffes de rein à l'hôpital Necker, se persuade très tôt et sait persuader son entourage que l'immunologie est cruciale pour la compréhension et la prévention du rejet de greffe, il délègue aux problèmes immunologiques son élève Jean-François Bach. Le second, figure politique proche du Général et de Pompidou, est également convaincu de l'importance théorique et pratique de l'immunologie dans l'approche du cancer et des leucémies.

Mais la DGRST favorise également l'essor de l'immunologie fondamentale, encore une fois essentiellement pastorienne. Elle passe des conventions avec Oudin (1961-1970), avec Bussard (62-65) sur « Biosynthèse et fonctions des protéines spécifiques »<sup>35</sup>. Elle lance en 71 un appel d'offres pour une « action concertée » sur l'immunologie de transplantation.

Cependant, dans les commissions du CNRS, l'immunologie fondamentale n'est représentée que par Jean-Marie Dubert qui se voit attribuer les quelques dossiers de candidats et de demandes de crédits relatifs à

35. Convention également avec Panijel (66-69) sur l'immunochimie de l'ARN et de la reconnaissance antigénique, enfin avec Anne-Marie Staub, sur « les antigènes bactériens, modifications au cours des infections par les phages » (67-70).

l'immunité<sup>36</sup>, et Alain Bussard<sup>37</sup>. Grabar est généreusement subventionné, mais la faible représentation de l'immunologie dans les commissions, l'absence d'un « noyau » actif d'immunologues dans les grands centres de recherche médicale rendent longtemps difficile une stratégie d'envergure pour l'immunologie. En 1966, le bilan de la commission porte encore exclusivement sur l'activité de l'Institut Pasteur<sup>38</sup>.

## L'IMMUNOLOGIE AU FIL DU CNRS (1966-1975)

Le bilan de l'immunologie est individualisé dans les rapports de deux commissions, celle de Biologie cellulaire et celle de Pathologie cellulaire qui correspondent aux deux facettes de l'immunologie, pure et appliquée.

C'est en 68 que les comptes rendus des deux commissions prennent un tour triomphal : en Biologie cellulaire, c'est le rapport de Jacques Senez, de la Faculté des sciences de Marseille : « L'immunologie s'est beaucoup développée en France ces trois dernières années (depuis 65) »<sup>39</sup>. C'est encore l'Institut Pasteur qui centre l'attention du rapport sur les « découvertes », notamment celle de l'idiotype, dont les débuts remontent en fait à 63<sup>40</sup>.

Même constat enthousiaste du côté médical, celui de la commission de pathologie expérimentale avec Gernez-Rieux, directeur de l'Institut Pasteur de Lille :

« L'année 1966-67 s'est caractérisée par une croissance particulièrement rapide des recherches effectuées en immunologie (Immunologie générale, immunologie tumorale et en biologie générale des greffes d'organes ou de tissus.) »<sup>41</sup>.

Il s'agit des groupes sanguins leucocytaires décrits par Jean Dausset à Saint Louis, et utilisés pour sélectionner les donneurs de rein, comme les groupes sanguins dans les transfusions<sup>42</sup>. La confirmation de la découverte du premier système d'histocompatibilité humain, le système

36. cf. interview de J.-M. Dubert, Septembre 89.

37. Membre de la commission de biologie cellulaire de 1953 à 1968.

38. Vérification de la théorie clonale par la culture de cellules isolées produisant des anticorps; mise au point d'un système permettant d'étudier *in vitro* la production d'anticorps par ces cellules isolées, par Bussard et Ingraham, anticipant de peu sur la méthode publiée par Jerne et qui est aussitôt largement diffusée dans le petit monde des immunologues; description de l'allotypie (Oudin).

39. J. Senez, *Rapport de la commission*, Section 17, 1967-1968, Archives CNRS, Fontainebleau, 800284/110, p. 7.

40. Il est également question des recherches sur les facteurs sécrétés par les macrophages, premier pas vers les lymphokines, et de l'identification d'antigènes embryonnaires comme facteurs tumoraux.

41. C. Gernez-Rieux, *Rapport de la commission*, Section 22, Archives CNRS, Fontainebleau, 800284/109, p. 3.

42. I. Löwy et A.-M. Moulin, Les institutions de transplantation : du don à l'échange, *Culture Technique*, 1985, 15, p. 157-163; I. Löwy, The impact of medical practice on biomedical research : the case of Human Leucocyte Antigen Studies, *Minerva*, 1987, 27, p. 171-200.

d'abord appelé Hu-1 puis HLA (Human Leukocyte Antigens) est assurément l'événement de l'année, marquée par le premier congrès de la société internationale de transplantation, établie avant la société internationale d'immunologie (1969). Jean Dausset, qui a suivi une carrière hospitalo-universitaire, est par ailleurs directeur INSERM d'un laboratoire d'oncologie et d'immuno-hématologie mixte CNRS Paris VII. Il recevra le prix Nobel en 1980. Mais rien n'est dit sur le développement parallèle de l'immunogénétique de la souris (système H2), domaine dans lequel, malgré le travail de Biziozzi, la France a pris un retard important (absence d'élevage de « races pures » de souris indispensables aux généticiens).

Mais l'enjeu médical de l'immunologie ne se limite pas à la transplantation : « L'implication de facteurs immunologiques étant reconnue dans un nombre sans cesse croissant de syndromes pathologiques... »<sup>43</sup>, l'immunologie investit le langage médical. Elle introduit de nouvelles hypothèses physiopathologiques<sup>44</sup>, de nouvelles catégories nosologiques comme les maladies autoimmunes<sup>45</sup>. A la thyroïdite initialement décrite par Roitt et Doniach en Angleterre, sont venus s'ajouter le lupus, la rectocolite, le cancer de l'estomac<sup>46</sup>, et on peut rapprocher des maladies autoimmunes certaines proliférations malignes dont le prototype est le myélome.

L'année 68 est saluée comme l'année du lymphocyte devenu la cellule de base de l'appareil immunitaire<sup>47</sup>. Le lymphocyte apparaît comme la cible idéale de la manipulation et de la spéculation. Il est de plus radiosensible et tous les espoirs semblent permis dans le traitement des leucémies et des lymphomes. Dans la statistique de Robert Good<sup>48</sup>, le pape américain de l'immunologie cellulaire et médicale, le bond du lymphocyte dans les publications se situe en 1960 : l'index du retard français avoisineraient-il +8 ?

Le développement scientifique reçoit une sanction sociale : en 1965, la société française d'immunologie est créée par Pierre Grabar et Marcel Raynaud, avec Pierre Grabar comme premier président, non sans difficultés avec la société de microbiologie dont elle se sépare. C'est une fondation tardive, comparée à la fondation des sociétés homologues américaine et britannique (1913, 1958) mais qui coïncide avec la floraison des sociétés nationales dans la plupart des pays industrialisés.

L'enseignement de l'immunologie se développe à ce moment dans les facultés de médecine. Improvisé par Paul Berthaux (attaché à la chaire de pathologie expérimentale dans les années 50), à une époque où

43. C. Gernez-Rieux, note 40, p. 3.

44. Exemple classique du rhumatisme articulaire aigu, où on explique à l'époque l'atteinte cardiaque par une parenté antigénique entre le streptocoque et le tissu myocardique.

45. Un groupe CNRS à Gustave Roussy explore les anticorps antinoyau caractéristiques du lupus.

46. cf. les travaux sur l'auto-immunité de Paul Berthaux et son équipe à la Salpêtrière : P. Berthaux, *Titres et travaux*, 1969.

47. Utilisation du test de transformation lymphoblastique pour prédire le rejet ou diagnostiquer les sensibilisations allergiques, entrée en vigueur de la culture mixte de lymphocytes pour tester la compatibilité receveur-donneur.

48. R.A.Good, *Advances in Bio-sciences*, Pergamon Vieweg, New York, 1972, p125.

l'Institut Pasteur a l'exclusivité de cet enseignement (A.-M. Staub), il bénéficie de la réforme hospitalo-universitaire de Robert Debré qui fait proliférer enseignants et chercheurs en médecine (dogme de la triple appartenance)<sup>49</sup>. Le certificat de spécialité est créé en 1966 et enseigné en grande partie à l'Institut Fournier, spécialisé dans le dépistage de la syphilis (toujours le lien entre immunologie et syphilis !) L'enseignement d'immunologie est organisé en faculté des sciences en 71, sous l'impulsion de Maxime Seligmann, hématologue qui occupe alors des fonctions politiques. Par définition, le CNRS n'est concerné qu'indirectement par le développement de l'enseignement, mais les conséquences commencent à se faire sentir sur le nombre de candidats à la recherche, les demandes de bourses et de subventions qui ne cessent d'augmenter de 1968 à 1971.

L'immunologie se différencie, d'un rapport à l'autre, versant fondamental, en immunogénétique (étude des marqueurs génétiques des immunoglobulines et de leur transmission héréditaire), immunochimie, immunologie cellulaire; versant médical, en immunologie du cancer, immunopathologie qui se décompose elle-même au prisme des spécialités médicales : immuno-hématologie, immuno-néphrologie, allergologie... Saint Louis, Necker et Villejuif font figure de pépinières de l'immunologie médicale, au milieu des centres hospitalo-universitaires (CHU) qui bourgeonnent après 68.

A tous ces développements qu'enregistrent les rapports des commissions que l'on peut maintenant suivre sans interruption d'une année sur l'autre, le CNRS a-t-il contribué et dans quelle mesure ? Peut-on entériner le jugement porté par le rapport de 1971 de la Commission de recherche médicale : « L'appui du CNRS a été de valeur considérable, même si le financement a été limité. »<sup>50</sup> ?

La réponse est nuancée : le CNRS a indiscutablement contribué au développement de l'immunologie en fournissant un personnel de chercheurs ou de techniciens, environ un tiers dans beaucoup d'unités pastoriennes ou universitaires, un peu moins dans la recherche médicale, surtout après la création de l'INSERM qui tend à prendre en charge cette dernière. Le CNRS ne s'est engagé à fond que dans un seul domaine, mais de taille, l'*immunologie du cancer*.

Le CNRS s'est engagé résolument dans cette direction où collaborent nécessairement médecins et fondamentalistes. La conviction que l'immunologie détient, entre autres, la réponse au problème du cancer, anime les immunologues américains après 1960. C'est « l'âge d'or du thymus » et de l'immunologie cellulaire. Pareille conviction gagne les biologistes français à la fin des années 60, et le CNRS prend le pari. En 62, il importe l'immunochimiste de l'Institut Pasteur, Pierre Grabar et le place à la tête de l'*« Institut de recherches scientifiques sur le cancer »*<sup>51</sup> qu'il a créé

49. Premier manuel à l'usage des étudiants publié, F. Merklen et P. Benthaux, *Immunologie générale et immunologie médicale*, Heures de France, 1964.

50. Rapport de la commission de recherche médicale (l'intitulé de la commission a changé), 1971, Archives du CNRS.

51. Voir la monographie éditée par le C.N.R.S., *Institut de recherches scientifiques sur le cancer du CNRS*, Paris 1985.

pour Oberling en 1958 à Villejuif, dans le cadre de l'Institut du cancer (fondé en 1930) et finance totalement l'entreprise. Mais Grabar ne quitte pas totalement son laboratoire pastrien et délègue ses élèves, Pierre Burtin, Jose Uriel qui développent son projet. Uriel et Burtin décrivent des marqueurs spécifiques des tumeurs, l'alpha foeto-protéine pour l'un, l'antigène carcino-embryonnaire pour l'autre.

Le développement de l'immunologie n'est pas linéaire. 1971 marque certaines désillusions sur la nature et la durée de l'immunité antitumorale, naturelle ou induite, sur la spécificité des marqueurs immunologiques tissulaires utilisés pour le diagnostic et l'efficacité des thérapeutiques d'inspiration immunologique, qui n'ont pas encore été regroupées sous le joli nom d'« immunointervention ». L'immunologie du cancer s'avère pleine d'embûches, ce qui n'est pas pour surprendre qui a étudié l'histoire de la première manche de l'immunologie du cancer avant 1914<sup>52</sup>. C'est un domaine particulièrement instable où la roche Tarpéienne est proche du Capitole : Robert Good, directeur américain du Sloane-Kettering Center, en fera l'amère expérience, comme Georges Mathé à un moindre degré.

Les rapports des commissions se bornent souvent à énumérer le travail des unités qui ont reçu un certain soutien financier : caractérisation des lymphocytes; hormone thymique; étude des adjuvants de l'immunisation; coopération cellulaire; antigènes d'histocompatibilité... Il est rare de noter une vue cavalière, et toute discussion des échecs est exclue par l'usage d'une langue de bois dans les rapports, mise au point au fil des années.

En 77, en conformité avec une évolution de plus en plus fondamentale, le CNRS lance une ATP (Action thématique programmée) sur les « Bases structurales et fonctionnelles de la réponse immunitaire ». Elle porte sur « l'étude, d'une part, des structures de reconnaissance, de leur contrôle génétique et de leur biosynthèse et, d'autre part, des interactions moléculaires et cellulaires au cours de la réponse immunitaire. » L'immunologie est présentée à la fois comme une science autonome, proche de la biologie moléculaire qui la fait bénéficier de ses progrès, et comme un outil :

« L'immunologie offre aujourd'hui les outils les plus précis pour disséquer, au niveau moléculaire, l'architecture de la membrane et des organelles ou pour étudier la variabilité génétique et évolutive des protéines »<sup>53</sup>.

En 1984, ultime couronnement, l'immunologie trouve sa place dans le grand rapport de conjoncture qui mentionne les progrès accomplis dans « l'organisation et le fonctionnement du système immunitaire ». L'immunologie est devenue la science d'une nouvelle fonction physiologique et l'idée de système immunitaire articule les recherches isolées en un tout cohérent. Le terme de système immunitaire apparaît dans l'intitulé de la commission spécialisée à l'INSERM.

52. cf J. Austoker, *The History of the Imperial Cancer Research Fund 1902-1986*, Oxford University Press, Oxford 1987.

53. Rapport de la commission CNRS 1977-1978.

## UN BILAN EST-IL POSSIBLE ?

En dépit de la langue de bois, il est permis d'appréhender certaines lacunes. L'immunologie s'est « cellularisée » rapidement, peut-être sur la base de la tradition de l'histologie et des cultures cellulaires. Elle s'est beaucoup plus lentement molécularisée; dans la chasse au « récepteur » des cellules T<sup>54</sup>, aucune équipe française n'a joué un rôle. L'étude des facteurs sécrétés par les lymphocytes, les lymphokines dont plusieurs laboratoires poursuivent actuellement la longue et difficile étude<sup>55</sup> a également stagné pendant longtemps. Elle nécessitait un équipement lourd et une collaboration avec l'industrie pharmaceutique qui n'était pas dans la tradition et les moeurs du CNRS. Le complément, jadis étudié par Jules Bordet (la réaction de Bordet-Wassermann était une réaction de fixation du complément !) est resté une spécialité américaine.

L'immunologie parasitaire a pris un retard paradoxal dans un pays où la tradition de la médecine tropicale a été si forte. Jusqu'à la réforme Debré, la parasitologie est restée l'apanage des universitaires qui s'en tiennent à la tradition zoologique. Dans les hôpitaux, la sérologie parasitaire se limitait à peu de choses près à la réaction de fixation du complément, celle qu'inventa Jules Bordet ! Après 68, il n'existe pas dans les C.H.U. de laboratoire d'immunologie de référence, formé de chercheurs susceptibles d'interagir avec des médecins confrontés aux énigmes de la pratique quotidienne. Les propositions de Seligmann d'un laboratoire central d'immunologie dans chaque CHU se sont heurtées aux féodalités des services, satisfaites du partage des spécialités.

A partir de 1958, l'équipe de l'Institut Pasteur de Lille commence à travailler sur l'immunologie des bilharzioses. Capron obtient du CNRS une unité autonome, une ERA de « biologie expérimentale » (elle porte encore ce nom) qui travaille à la production de vaccins tout en cherchant à élucider les stratégies des parasites. Les biologistes moléculaires découvrent le modèle hôte-parasite, avec l'arrogante certitude d'obtenir rapidement des percées intéressantes, et le CNRS participe à l'aventure, mais l'entreprise se révèle plus difficile que prévu.

Dans la plupart des domaines immunologiques, il faut noter la faiblesse des liens organiques des chercheurs français avec les pays ayant pris de l'avance dans le domaine de l'immunité, les Etats-Unis et, plus surprenant, l'Angleterre. Dans tous les rapports de commission, on agite la question de la formation des élites à l'étranger : quand faut-il qu'ils partent ? combien de temps, et dans quelle direction ? Les positions s'affrontent : séjour court ou long, départ précoce plus formateur contre séjour tardif plus fructueux, etc. Le débat dissimule la réalité. Jusque dans les années 60, peu de biologistes français tentent l'aventure ; la quasi totalité des agrégés en médecine n'a jamais séjourné dans un service de valeur au-delà des frontières. Ceux qui tentent l'expérience font figure d'originaux. Il est vrai que les boursiers de l'Amérique, l'exemple de

54. La bipartition des lymphocytes en cellules T et B correspond, en gros, à la distinction entre immunité « cellulaire » et « humorale »; le récepteur des cellules T, qui n'est pas un anticorps comme celui des cellules B, a été décrit en 1984 par Davis et Tak.

l'Institut Pasteur le montre, sont ensuite avantagés, en termes de relations internationales et d'accès aux « grants ». (Oudin est une notable exception, lui qui n'a guère bougé de son institut).

Pour affiner ce bilan, l'étude quantitative pourrait rendre service en précisant la part du CNRS dans le financement, tant salaires qu'équipement, dans les recherches engagées en Immunologie. Le caractère lacunaire de la documentation rend cette étude provisoirement impossible. Une des grandes difficultés pour l'évaluation provient de l'extrême enchevêtrement des responsabilités, elle ressort des pages précédentes. Il n'est pas rare de voir un pasteurien à la tête d'une unité CNRS, un directeur CNRS à la tête d'un service pasteurien, à moins que, comme dans le cas de Dausset, il ne s'agisse d'un directeur INSERM d'une unité mixte CNRS-Université... Faut-il par ailleurs proportionner l'influence à l'argent versé, et n'est-il pas légitime de tenir compte de l'action incitative qui s'exerce par d'autres canaux (récompenses, promotions, honneurs, etc), tous facteurs difficiles à pondérer ?

Il est intéressant à cet égard d'analyser le cas d'Oudin, cas prestigieux s'il en fut.

Jacques Oudin, médecin, travaille dans le service de Grabar à l'Institut Pasteur après la guerre. C'est un très grand expérimentateur; c'est aussi un fils de notaire normand, attaché à la propriété intellectuelle, étranger au travail en équipe à l'américaine, autoritaire et jaloux de ses découvertes. Les rapports avec son patron, Pierre Grabar, sont très tôt tendus et leur détérioration conduit à une véritable sécession d'Oudin qui s'isole au sein même du laboratoire, situation difficile pour tous les membres du groupe ! Elle contrarie la carrière d'Oudin, en dépit de son éminence intellectuelle. Le différend initial avec Grabar porte précisément sur la propriété intellectuelle de la première découverte d'Oudin, la mise au point de « l'analyse immunochimique par précipitation spécifique en milieu gélifié », en 46. Cette analyse conduira Oudin à la découverte des « groupes » sériques ou allotypie en 53 et à celle des spécificités individuelles des anticorps ou idiotypie en 64. La description d'une diversité inédite des anticorps amène les biologistes à reformuler la régulation de la réponse immunitaire, elle est à la source des théories modernes du système immunitaire, notamment de celle du réseau idiotypique de Niels Jerne, publiée dans les *Annales de l'Institut Pasteur*<sup>55</sup>.

En dépit de ses brillantes découvertes<sup>56</sup>, Oudin n'obtient une unité de recherche autonome à l'IP qu'en 1961. Il ne compte pas véritablement d'élèves avant cette date<sup>57</sup>.

55. A.-M. Moulin and A. M. Silverstein, *History of Immunophysiology. Immunophysiology*, J. J. Oppenheim ed., Oxford University Press, Oxford, 1989, p. 3-15.  
56. N.K. Jerne, *Towards a Network Theory of the Immune System*, *Annales de l'Institut Pasteur*, 1974, 125 C, p. 373-389.

57. Voir A. Bussard, Jacques Oudin et son œuvre, *Annales d'Immunologie (Institut Pasteur)*, 1979, 130 C, p. 101-104; *Molecular Immunology*, 1979, 16, p. 979-981.  
58. Voir également Archives de la Fondation Rockefeller, R.G. 1.1. Box 33, f. 309, dossier Oudin (1949-1955) et R.G. 1.1. Box 33, f. 316, dossier Institut Pasteur, 1947-1950; 1955-1956.

C'est la DGRST, disposant de fonds propres pour stimuler des recherches et développer des actions prioritaires aux interfaces (interdisciplinaires, public/privé, international etc) qui « singularise » le cas d'Oudin. En 61, Oudin, chargé d'une unité d'immunochimie analytique à l'IP, signe une convention avec la DGRST portant sur « l'analyse chimique des globulines du sérum sanguin et l'étude de la transmission héréditaire de leurs spécificités allotypiques »<sup>59</sup>. Cette convention est de trois ans, renouvelée ensuite jusqu'en 70. Entre temps, l'idiotype est venue s'ajouter aux découvertes d'Oudin, et le prix Gardner a enrichi son palmarès.

Qu'a fait le CNRS pour Oudin ? Il l'a nommé directeur de recherches en 64. En 67, il lui rétribue deux techniciennes dont celle attachée aux publications « historiques » d'Oudin, Mauricette Michel, et la DGRST finance un chercheur, Bordenave. Il s'agit d'une toute petite équipe. En 68, Oudin demande la transformation de son unité pastorienne en équipe de recherche CNRS<sup>60</sup>. D'une façon assez abrupte et bien dans son naturel, il rappelle ses travaux et définit un programme d'extension et d'exploration de l'idiotype en refusant de caractériser *a priori* sa méthodologie comme « structurelle » ou « cellulaire »<sup>61</sup> :

« Il n'est guère possible de préciser une chronologie dans un programme de travail comme celui qui précède. Il serait particulièrement difficile de prévoir une date à laquelle se termineraient des travaux qui sont essentiellement des travaux d'exploration, parce qu'... on ne sait pas exactement en quoi ces résultats consisteront, ni même où cette exploration mènera »<sup>62</sup>.

Le CNRS lui accorde son unité en 69 et lui décerne la médaille d'or en 72<sup>63</sup>.

Mais c'est la DGRST qui a pris l'initiative et permis de transformer la modeste unité de l'Institut Pasteur en un véritable laboratoire doté de moyens suffisants. Le directeur de l'Institut, Mercier, à Pierre Aigrain<sup>64</sup> : « Le service dirigé par Monsieur Oudin était jusqu'à une date récente logé dans des conditions extrêmement précaires. » C'est à cette date que Mercier demande la création d'un Centre d'immunologie à inscrire dans le 6ème plan. En 70, Cazenave vient se joindre à l'équipe qui prend alors sa physionomie définitive.

A qui rapporter le mérite des découvertes d'Oudin, qui fut tout à la fois un pasteur, un favori de la DGRST et un lauréat du CNRS ? La question est à la fois absurde et significative. Le témoignage de l'intéressé importe au même titre que la chronologie des largesses. Oudin se considérait avant tout comme un pasteur, et le soutien de la DGRST en le singularisant au sein de sa propre institution a certainement eu un impact qui dépassait l'aide matérielle proprement dite.

59. Dossier Oudin, Archives de l'institut Pasteur, 7H n° 1-3.

60. Archives CNRS, Fontainebleau, 78356 10/3014.

61. J. Oudin, *id.* p. 3.

62. J. Oudin, *id.* p. 4.

63. Voir Courrier du CNRS, Janvier 73, n°7.

64. DGRST, 17-1-69, Archives Institut Pasteur, 7 H, n°1-3.

## LE CNRS. UNE SCIENCE SANS VISAGE

Le CNRS ne s'est que tardivement engagé dans la voie des unités propres. Il a d'abord choisi la voie du mécénat, puis celle du partenariat avec des institutions diverses, dont certaines bénéficiaient d'une tradition, d'un prestige historique. Le CNRS, par définition, n'était pas spécialisé et devait œuvrer au renouvellement de la science française, des mathématiques aux sciences humaines. Ses partenaires pouvaient plus facilement se définir en se liant à une science ou un domaine déterminé. Face à ses associés, il est à gager que le CNRS a souffert d'une absence d'image de marque et d'un manque de tradition. Il n'existe pas de néologisme qualifiant les sciences « CNRSiennes » comme on dit « pastorian » ou « sorbonnard ».

Aux yeux du public, et non plus seulement de ses membres, le CNRS a souffert de son caractère insaisissable. Il ne suffit pas d'être bailleur de fonds, il faut faire prévaloir une politique cohérente. En matière d'immunologie, cette politique n'a pas nécessairement manqué, mais elle n'a pas su toujours se faire entendre. Dans l'« action concertée », c'est l'institution la plus prestigieuse qui récolte les lauriers et auprès des bailleurs de fonds, le CNRS entrait en compétition avec l'Institut Pasteur, au moment où celui-ci, sortant d'une grave crise financière et successorale, avec l'aide de ses lauréats, Monod, Lwoff et Jacob, amorçait une reprise fulgurante. L'Université, de son côté, cultivait volontiers l'ambiguïté dans ses rapports avec le CNRS (qu'on a pu appeler une « université parallèle » ou une « université manquée »), et le statut du chercheur non universitaire était mal défini. Enfin, l'INSERM, création gaulliste succédant à l'Institut national d'hygiène en 1964, a privé le CNRS de médecins de valeur et empiété sur son domaine biologique.

Ces généralités constituent la toile de fond de l'histoire d'une discipline particulière, l'immunologie. Si l'on compare le devenir de l'immunologie française avec le modèle international, on s'aperçoit que le cours de son développement au CNRS a été infléchi par deux facteurs :  
- d'une part, le caractère médical longtemps prédominant de l'immunologie, « sa ligne privée », comme disait Jerne<sup>65</sup> ; dans les années soixante, il a amené les hommes du CNRS à s'avancer sur un terrain difficile et à s'exposer au mandarinat médical;  
— d'autre part, la compétition entre biologie moléculaire et immunologie.

En 1945, à l'Institut Pasteur, il s'est dégagé une élite intellectuelle différente de la génération précédente. Les « hommes du grenier »<sup>66</sup> représentaient un courant moderniste, ambitieux, ouvert aux progrès de la technique biologique et aux impératifs de la chasse au crédit, misant sur la collaboration internationale et l'aide de l'Amérique. Ils étaient

65. N.K. Jerne, *Waiting for the End*, Cold Spring Harbor Symposium for Quantitative Biology, 1967, 32, p. 591-601.

66. Cf B. Fantini, *Jacques Monod. Pour une Éthique de la connaissance*, La Découverte, Paris, p. 14-17.

assez distants de la bourgeoisie universitaire et du mandarinat médical traditionnel, ayant acquis par leur participation à la Résistance des appuis politiques non négligeables.

A la fin des années 50, Monod a tenté dans ses généralisations théoriques d'intégrer l'immunologie comme une sous-discipline de la biologie moléculaire. Son échec dans sa tentative d'interpréter la formation des anticorps à l'aide de son modèle favori des enzymes adaptatives<sup>67</sup>, ne l'a pas rendu enclin à l'indulgence envers cette discipline maîtresse d'erreurs. A l'Institut Pasteur, pendant la période d'essor sous l'égide des Nobel, l'immunologie ne bénéficie pas immédiatement du redressement de la situation. Si Monod respecte Grabar, il démantèle le laboratoire de Marcel Raynaud et fait des coupes sombres dans l'équipe de Garches. La création du Bâtiment d'immunologie à l'Institut suivra d'assez loin, en 1982 ! celle du Bâtiment de biologie moléculaire baptisé Jacques Monod. Le bâtiment d'immunologie s'appelle Metchnikoff, c'est suggérer l'absence de héros contemporains incontestés dans cette branche des sciences pastorielles.

Les biologistes moléculaires de l'Institut ont été les premiers à oublier que Grabar avait lui aussi logé au « grenier » et qu'il y disposait d'un laboratoire comparable à celui de Monod<sup>68</sup>. Le « grenier » a été confisqué par l'hagiographie pastorienne de la biologie moléculaire.

## « L'ÉCOLE FRANÇAISE D'IMMUNOLOGIE »

S'il existe une école française d'immunologie, elle est de l'essence du mixte, des êtres mal définis dont parle le Banquet de Platon. Elle est plus cellulaire que moléculaire, plus théorique que technologique. Parmi toutes les idées lancées après 1960, l'idée de régulation idiotypique du système immunitaire a germé dans plusieurs petits groupes très actifs soutenus par le CNRS<sup>69</sup>.

L'année 75, à laquelle nos recherches se sont globalement arrêtées, avec le lancement de l'Institut d'Immunologie de Marseille-Luminy, marque une nouvelle ère dans l'histoire de l'immunologie. Cet institut se présente comme un Institut d'immunologie « intégrale », explorant, par exemple, les systèmes d'histocompatibilité en raison de leur rôle fondamental dans la réponse immunitaire et aussi de leur intérêt comme marqueurs en génétique des populations (thème de la corrélation entre HLA et maladies).

67. J. Monod, Antibodies and induced enzymes. Cellular and humoral aspects of the hypersensitivity states, *New York Academy of Medicine*, 1959, 9, p. 628-650.

68. Voir *Les origines de la biologie moléculaire. Hommage à Jacques Monod*, A. Lwoff et A. Ullmann, Études vivantes, Paris-Montréal 1980; François Jacob, *La statue intérieure*, Éditions Odile Jacob, Paris 1987.

69. A.L. Coutinho and coll., From an antigen-centered, clonal perspective on immune responses to an organism-centered Network perspective of autonomous activity in a self-referential system, *Immunological Reviews*, 1984, 79, p. 151-168.

Le CNRS inaugure en même temps l'ère technologique de l'immuno-logie. Pendant longtemps, il avait manqué d'intérêt pour les techniques originales et les possibilités de brevets. Stratis Avrameas, faute de soutien, n'a jamais breveté sa technique d'immuno-enzymologie, qui a connu un grand essor industriel après 73 (test « ELISA »). En 1975, l'obtention des premiers anticorps monoclonaux (Köhler et Milstein) ouvre un fabuleux marché à tous ceux qui s'initient à la nouvelle technique et modifie notamment l'échelle de la communauté des immunologistes (7000 personnes au congrès international de Berlin en 89) ainsi que le poids des multinationales dans la recherche. Cette évolution coïncide avec le rapprochement du CNRS et de l'industrie qui s'amorce au début des années 80.

Avant l'ère technologique, l'événement le plus important pour la discipline a été sa transformation interne. C'est vers 1960 que l'immuno-logie a cessé d'être perçue non plus principalement comme un outil, mais comme une « vision du monde »<sup>70</sup>, et comme un nouveau langage à la disposition des médecins. Si l'Institut Pasteur a été historiquement le garant d'une certaine présence de l'immunologie, le CNRS lui a donné incontestablement droit de cité au cours des trois dernières décennies.



70. J-M Dubert, interview, Septembre 1989.

**Richard M. Burian & Jean Gayon**

*(Department of Philosophy, Virginia Polytechnic Institute*

*and State University,*

*Faculté de Lettres et Philosophie, Université de Bourgogne)*

## **Genetics After World War II : The Laboratories at Gif (La génétique et les laboratoires de Gif)<sup>1</sup>**

### **INTRODUCTION**

As we have argued on other occasions,<sup>2</sup> French genetics after the Second World War drew on traditions and resources not readily available to mainstream genetics in the United States, England, or Germany. The differences between the French contributions to genetics and those of other nations in the period from 1945 to 1960 rest in part on differences in style, tradition, and institutions, but especially on the very different strengths of the relevant subdisciplines of biology in the different countries. In this paper, we examine the development and the specific

1. We wish to acknowledge, with deep gratitude, the help of Doris Zallen, our collaborator in this work. Her assistance in obtaining materials from the Rockefeller Archive Center and her advice were of critical value to us. We are also grateful to the Rockefeller Archive Center, the Archives of the Institut Pasteur, and the Laboratoire de Génétique moléculaire at Gif-sur-Yvette, and their extremely helpful staffs for supplying various documents, to Michel Veulie for documents and advice, and to Georges Cohen, Philippe l'Héritier, André Lwoff, David Perrin, Piotr Słoniński, Mary Weiss, Elié Wollman and various others for submitting to interviews and encouraging the work of which this paper forms a part. Portions of this research were funded by grants from the (U.S.) National Endowment for the Humanities and National Science Foundation and by Virginia Polytechnic Institute and State University. The help of these people and institutions, and others too numerous to list, have made this project possible.

2. Cf. Burian (R.), Gayon (J.), and Zallen (D.), « The Singular Fate of Genetics in the History of French Biology, 1900-1940 », *J. Hist. Biol.* 21 (1988) : 357-402; Burian, « French Contributions to the Research Tools of Molecular Genetics, 1945-1960 », in Bénichou (C.) and Fischer (J.-L.) (eds.), *Histoire de la Génétique*, Paris, Vrin, 1989 ?; Burian and Gayon, « A Bernardian Evolutionist at the Pasteur ? Ciliate Morphology and Physiological Evolution in the work of André Lwoff, 1921-1950 », scheduled for Morange (M.), ed., proceedings of a symposium for the 100th Anniversary of the Institut Pasteur; and Zallen, « The Rockefeller Foundation and French Research », in *Cahiers pour l'histoire du CNRS*, (1989-6), pp. 35-58.

contributions of the three laboratories of genetics founded by the CNRS at Gif-sur-Yvette, briefly comparing their work with the work in genetics carried out at the Institut Pasteur and elsewhere.

We seek a better understanding of the role of the laboratories of the CNRS in fostering and shaping the distinctive contributions of French workers to genetics during this period. To this end, we will examine the roles of some of the individuals and some of the institutional arrangements involved in establishing the laboratories at Gif by the CNRS. We will also characterize some distinctive features of the work in the CNRS labs vis-à-vis the development of genetics internationally. We approach our topic from three principal perspectives: the placement of genetics within French biological research (especially that sponsored by the CNRS) during the fifteen years after the war; some of the institutional peculiarities of the CNRS laboratories of genetics (including certain difficulties connected with the establishment of the physical facilities at Gif); and the contributions of the work in genetics to the international development of that discipline.

## STAGE SETTING

### *1. The Place of the Labs in the CNRS*

It is not widely known that the CNRS was committed, shortly after the war, to the formation of a unified Institute of Genetics at Gif.<sup>3</sup> In practice, this plan was not brought to fruition. Eventually, three more-or-less independent laboratories of genetics were established which, after many delays, were ultimately settled at Gif. These were directed by three major founding figures of modern genetics in France: Boris Ephrussi, Philippe L'Héritier, and Georges Teissier.<sup>4</sup> The history behind the organization of these laboratories is complex; serious administrative issues were at stake, including problems regarding the chain of authority, difficulties with the development of buildings and facilities, and barriers to the physical relocation to Gif. We will examine some aspects of these

3. Of the \$250,000 granted by the Rockefeller Foundation (RF) to the CNRS for equipment in 1946, described by Zallen, « Rockefeller Foundation » (n. 2), \$18,000 was allocated to the Institute for Genetics, directed by Boris Ephrussi. In late February, 1950, in light of difficulties (discussed below) with Ephrussi's application for an RF grant to that Institute, E. Terroine (Chair of the CNRS Committee on Foreign Affairs) described the CNRS plans for the Institute of Genetics in a letter to Warren Weaver of the RF. The Institute was part of a larger structure; the CNRS planned to build « a veritable city of institutes devoted to research in the field of biological sciences and closely related disciplines. » The CNRS would particularly « favor those disciplines which, for some reason or another, have lagged in their development in [France]. » Terroine listed two further institutes specifically: « an institute of embryology, directed by Prof. Etienne Wolff and an Institute for research on large molecules, directed by Professor Sadron. » (Terroine to Weaver, internal translation by the RF, undated [Fev., 1950]. Rockefeller Foundation Archives [hereafter : RFA]. Arch 2. Series 500D. NCSR-G, 1949-50. Box R1050. Rockefeller Archive Center. (Unprocessed material.)

matters below, for they illuminate the directions taken by French genetics in the 1950s, reinforcing the separation into independent research traditions. For the moment, however, it suffices to note that the establishment of the laboratories at Gif was a long and involved process.

Ephrussi was the *maître à penser* for the most important work in genetics during the formative years of the laboratories, and the intended director of the Institute. Yet there were serious personal, administrative, and financial difficulties between Ephrussi and the directorate of the CNRS. Because of these, the three laboratories were made autonomous and, for five years, Ephrussi refused to move his laboratory from Paris to its intended quarters at Gif. In 1954, he also turned back the monies he had been awarded by the Rockefeller Foundation (RF) in 1950 to help equip his laboratory \$54,000 to be spent over three years, a very major grant in those days. We will devote considerable attention to this story.

The difficulties surrounding the formation of the proposed Institute and the administrative arrangements for the three laboratories that took its place fostered and reinforced a separation among three distinct programs of research which had originally been closely intertwined. This separation, coming early in the institutionalization of genetic research in France, shaped some of the major traditions still found today. We will explore a few institutional and administrative aspects of this history, noting the place of genetics in the larger program of the CNRS. We will also examine the research programs of the three laboratories, including a brief comparison with work conducted at the Pasteur. We will conclude with a brief evaluation of the research performed in the laboratories of the CNRS, 1945-1960.

## 2. *The Place of Genetics in French Biology*

Institutionally, genetics was a marginal discipline in France until at least 1945.<sup>4</sup> There were no laboratories formally devoted to work in that subject (although, of course, there was important work in hybridization and breeding), there were no professorships of genetics, the discipline occupied a minor place in the curriculum of the institutions of higher learning, and few biologists were publishing significant genetic research. The major exceptions were Ephrussi, l'Héritier, and Teissier, all of whom had begun their work in genetics, without direct French antecedents, in the early or mid thirties.

4. They were called, respectively, the Laboratoire de Génétique physiologique, the Laboratoire de Génétique formelle [later : des Virus], and the Laboratoire de Génétique évolutive et de Biométrie. All three originally belonged to the institute under Ephrussi's direction, but they became budgetarily independent entities in 1951, when l'Héritier and Teissier occupied buildings in Gif. Until that date, Ephrussi's publications listed his address as « Institut de Génétique du CNRS et Institut de Biologie physico-chimique. » In 1951, he dropped the former title, sometimes replacing it with « Laboratoire de Génétique physiologique; » he kept his laboratory in the facilities of the Institut Rothschild (Institut de Biologie physico-chimique), rue Pierre Curie, Paris, until he moved to Gif in stages during 1956-1959.

5. Cf., Burian, Gayon, Zallen, « Singular Fate », (n. 2) and Buican, (D.), *Histoire de la Génétique et de l'évolutionnisme en France*, Paris, PUF, 1984. Buican's book must be used with great caution; in spite of its documentary richness, it is filled with partisan distortions.

This situation changed rather dramatically after the war. A number of scientists who had been active in the resistance or in exile — e.g., the physicists Auger and Joliot-Curie, and the biologists Ephrussi, Monod, Rapkine, and Teissier — considered genetics to be a fundamental biological discipline. Against the opposition of the biologists<sup>6</sup>, they supported the formation of the first chair of genetics in France (at the Sorbonne) and included an Institute for Genetics in the plans of the CNRS. The 1948 Colloque of the CNRS, « Unités biologiques douées de continuité génétique, » marks an important watershed; it raised to prominence a distinctive line of work that came to characterize much of the genetic work in France for the next two decades.<sup>7</sup> Our central concern is the role of the CNRS labs in the formation of this tradition of research during the critical postwar period.

## INSTITUTIONALIZATION : THE DIFFICULT BIRTH OF THE LABORATORIES AT GIF

By the mid 1930s, it was widely recognized that the French system of support for scientific research was badly in need of reform.<sup>8</sup> At the end of the Second World War, the task of rebuilding the infrastructure of fellowship support, research equipment, and laboratory facilities, was far more urgent. In short, French science needed meat and potatoes and (in some disciplines, at least) new leaders in order to foster significant new research. Among its many charges, the CNRS was supposed to provide the means needed for support of basic research.<sup>9</sup>

Doris Zallen<sup>10</sup> describes the RF's extraordinary support for the CNRS's efforts to achieve this complex objective during the first decade

6. Especially naturalists. We cannot pursue this important story here. Our claim is based on interviews with P. L'Héritier, P. Slonimski, and others. We will make our interviews available to interested parties on request.

7. Cf. Burian, « French Contributions », (n. 2). A characteristic text is the following, from Monod's first major review article in English : « The essential reasons for [interest in enzymatic adaptation], which is especially manifest among geneticists and embryologists, are obvious. The widest gap, still to be filled, between two fields of research in biology, is probably the one between genetics and embryology. It is the repeatedly stated — and thus far unresolved problem — of understanding how cells with identical genomes may become differentiated, that of acquiring the property of manufacturing molecules with new, or at least, different specific patterns or configurations. » Monod (J.), « The Phenomenon of Enzymatic Adaptation » in *Growth Symp.* 11 (1947) : 223-289, p. 224.

8. Cf., e.g. Picard (J.-F.) and Pradoura (E.) « La longue marche vers le CNRS (1901-1945) » in *Cahiers pour l'histoire du CNRS* (1988-1), pp. 7-40.

9. Cf. Prost, (A.), « Les origines de la politique de la recherche en France », *ibid.* pp. 41-62, for discussion of limitations on the missions of the CNRS. Although the law of 2. Nov., 1945, Art. 2, charged the CNRS « d'assurer la coordination des recherches poursuivies par les services publics, l'industrie et les particuliers en établissant une liaison entre les organismes et les personnes qui se consacrent à des recherches » (quoted by Prost, p. 43), organizations conducting research were distributed among many ministries and industries in the private sector; they thus remained beyond the effective reach of the CNRS.

10. « Rockefeller Foundation », (n. 2).

after the war. This support, in the form of conference and equipment grants, was unusually free of conditions. Considerable preliminary effort went into ensuring the consilience of the CNRS's objectives with those of the RF and the competence of the CNRS to carry out the aims in question, but once the RF was satisfied, the grants were virtually unconditional. The RF's support was intended to enable the establishment (or reestablishment) of strong and well oriented working groups in areas particularly ripe for exploitation in France. From the side of the RF, the effort was to concentrate on « a few good men, » equipped with the personal and scientific skills to lead strong research teams to international prominence.

Among the sciences, biology, the favorite child of the Division of Natural Sciences at the RF, was, in certain respects, in particular disarray in France. This was partly due to a long-overdue generational change, exacerbated by the loss of two generations of young scientists in the two world wars, and partly due to the isolation of French biology from developments abroad. These comments apply especially to experimental disciplines, with the principal exceptions of physiology and microbiology. There were many reasons for this relative disarray. Some were institutional (e.g., the separation of experimental research from university teaching, combined with the lack of adequate research facilities outside of the universities),<sup>11</sup> some concerned the complex, largely private, system of support for research.<sup>12</sup> Scientific developments during the interwar years also contributed to the difficulty. While French experimental biology was at a relative standstill, such fields as biochemistry and genetics were developing rapidly abroad. By the end of the war French biology was disadvantaged in many such areas.

Even though French university biologists, especially the naturalists, were, by and large, not interested in these disciplines,<sup>13</sup> a good number of prominent physicists and biologists who, because of their role in the resistance, came to shape the immediate postwar policies of the CNRS, were greatly excited by the new research and were prepared to insist that France play a role in their development. Such figures as Auger, Joliot-Curie, and Teissier sought to make the CNRS into one of the central vehicles for such a reorientation.

This reorientation particularly suited the purposes of the Natural Sciences Division of the RF which, under the guidance of Warren Weaver, sought to foster the application of the tools, techniques, and

11. See Burian, Gayon, and Zallen, « Singular Fate » (n. 2). But cf. Paul (H.), *From Knowledge to Power, the Rise of the Scientific Empire in France, 1860-1939*, Cambridge, Cambridge University Press, 1985, for an argument that the lack of support has often been exaggerated. Further study of the strong extra-university traditions of research is desirable in this connection.

12. See Picard and Pradoura (n. 8).

13. This was true for the appointments of Ephrussi and l'Héritier. Slonimski and l'Héritier, in interviews, allege that the pattern was quite general. l'Héritier claims that many physiologists favored the incorporation of genetics into programs of research and teaching against the wishes of naturalists and other biologists.

ways of thinking of the « hard » (physical) sciences to biology.<sup>14</sup> The program of the CNRS, especially as it was portrayed to Weaver by Louis Rapkine, was congenial to the RF.<sup>15</sup> Given this confluence of interests, after a complex pas de deux, the RF provided the CNRS supplemental funding for equipment and for conferences aimed at reorienting research, with special emphasis on experimental research in biology. Although the funds in question were insufficient to ensure complete rebuilding after the war, they allowed significant opportunities to establish and shape serious programs of research.

### The Heads of the CNRS Genetics Laboratories

At this point, it will be helpful to provide some information regarding the three individuals who headed the CNRS laboratories. This background will prove useful in the narrative that follows.

Philippe l'Héritier and Georges Teissier were both *normaliens*. Teissier was seven years l'Héritier's senior; both were trained primarily in mathematics, turning to zoology during their studies. Teissier was particularly interested in biometry and in the laws of growth; with Julian Huxley, he was one of the co-founders of the mathematical study of allometry. He helped persuade l'Héritier, who began his career at the Ecole Normale in mathematics, of the importance of the mathematical study of biology and encouraged him to accept a Rockefeller fellowship to study genetics in the United States, arranged by the physiologist André Mayer.<sup>16</sup>

Before returning from the United States, l'Héritier conceived the idea of the *population cage*, a device allowing one to follow the evolution of large, genetically mixed, populations of *Drosophila*. He persuaded Teissier to join him in a series of experimental studies using population cages during the mid-1930s, among other things to determine how selection would treat « unfavorable » alleles. They demonstrated that such alleles could be maintained in the population. Together they explored the mechanisms (such as heterozygote advantage) involved.<sup>17</sup>

In the course of this work, they made an accidental discovery: lethal sensitivity to CO<sub>2</sub> in some strains of flies. They found, to their asto-

14. Cf. Weaver (W.), *Scene of Change: A Lifetime in American Science*, New York, Charles Scribner's Sons, 1970, and the literature cited in Zallen « Rockefeller Foundation (n. 2.) For additional literature and references, see Kohler, (R.), »Warren Weaver and the Rockefeller Foundation Program in Molecular Biology: A Case Study in the Management of Science,« in Reingold (N.), ed., *The Sciences in American Context: New Perspectives*, Washington, 1980, pp. 249-293, Abit-Am, (P.), »The Discourse of Physical Power and Biological Knowledge in the 1930s: A Reappraisal of the Rockefeller Foundation's 'Policy' in Molecular Biology,« *Social Studies of Science* 12 (1982) : 341-382, and the replies to the latter article (with the author's response) in *ibid.* 14 (1984) : 225-263.

15. Zallen, « Rockefeller Foundation » (n. 2).

16. Cf. Picard (J.-F.) and Ragueneau (, « Entretien avec Philippe l'Héritier, Ambert le 3.07.86 », kindly supplied by M. Picard, or R. Burian, « Interview with Philippe l'Héritier, Ambert 22 Nov., 1984. » Cf. also l'Héritier (P.), « Souvenirs d'un généticien », *Revue de Synthèse* 102 (1981) : 331-350 and the account in Gayon (J.), *La théorie de la sélection: Darwin et l'après-Darwin*, Thèse de Doctorat, Université de Paris I, July, 1989, pp. 703-710.

nishment, that the  $\text{CO}_2$  sensitivity was not transmitted by the nucleus, as Mendelians would expect, but cytoplasmically. They devoted considerable effort to the analysis of this aberrant phenomenon; it became the main research interest of the CNRS laboratory directed by l'Héritier after the war.

The two men were unusual in having both serious mathematical training and training in classical zoology. Both were unusual in conducting internationally recognized genetic research in France when there was no institutional base for such research. (Ephrussi was the only other person to do so in the thirties.) Both remained, to some extent, allied to classical zoology. Teissier, for example, retained the love for marine invertebrates that shaped the early phase of his career;<sup>17</sup> he spent most of his summers at the (marine) Biological Laboratory at Roscoff, of which he was director from 1945 on. And throughout his career, he maintained a strong interest in biometry, a discipline to which he made fundamental contributions. Thus « *Génétique évolutive*, » including population genetics, was only one of his many research interests; it enters into approximately one-fourth of his publications. And the interest of this topic, for him, was less for the sake of genetics as such than it was for the application of mathematical methods and models to evolutionary problems. Partly for this reason, l'Héritier found it difficult to persuade Teissier to sustain the work on  $\text{CO}_2$  sensitivity.

Teissier was a central figure in the resistance. In this connection he became a close co-worker of Joliot-Curie, who became Director of the CNRS in 1945. Joliot-Curie appointed Teissier Assistant Director. Teissier succeeded Joliot-Curie when the latter was appointed Haut-Commissaire à l'Energie Atomique in 1946.

Throughout his career, Ephrussi was concerned with the regulation and control of development;<sup>18</sup> his role in genetics was, in many respects that of a *physiological geneticist*, striving to reconcile the rich elaboration of Mendelian (nuclear-chromosomal) genetics with the evidence indicating that differentiation and a great variety of developmental phenomena were controlled by events occurred in the cytoplasm. Trained under Emmanuel Fauré-Fremiet, Ephrussi was keenly conscious of problems surrounding the analysis of morphogenesis and development. His early

17. E.g., l'Héritier and Teissier, « Une expérience de sélection naturelle. Courbe d'élimination du gène 'bar' dans une population de *Drosophiles* en équilibre », *C. R. Soc. Biol.* 117 (1934) : 1049-1051, « Elimination des formes mutantes dans les populations de *Drosophiles*. I. Cas des *Drosophiles* 'bar' », *C. R. Soc. Biol.* 124 (1937) : 882-884, and « L'élimination des formes mutantes dans les populations de *Drosophiles* », *C. R. Acad. Sci.* 205 (1937) : 1099-1101.

18. See the *Titres et travaux scientifiques de Georges Teissier*, Paris, Prieur et Robin, 1958, and the *Supplément aux titres et travaux scientifiques de Georges Teissier*, Paris, Robin et Mareuge, 1962.

19. Cf. Burian (R.), « Boris Ephrussi and the Foundations of Developmental Genetics », scheduled for Gilbert (S.), ed., *Developmental Biology*, New York, Plenum, 1990. The best account of Ephrussi's work to date is in Sapp (J.), *Beyond the Gene: Cytoplasmic Inheritance and the Struggle for Authority in Genetics*, New York, Oxford University Press, 1987. This book offers a useful comparative analysis of the competition between programs of research treating the nucleus as the dominant locus of genetic control and those locating control of development and differentiation in the cytoplasm.

work, though diverse, exhibits a distinctively embryological focus.<sup>20</sup> In particular, he sought to identify factors affecting development and to analyze their contributions to the processes by which the organism developed out of a fertilized egg. His widely-known work in the mid-1930s with G. W. Beadle, characterizing the ways in which different alleles of the genes *vermillion* and *cinnabar* affect the formation of eye pigments in *Drosophila*, was based on embryological rather than genetic techniques.<sup>21</sup> Indeed, the aims of this research were more embryological than genetic: the point was to work backward from the effects of various alleles on determinate characters to an elaboration of the pathways by means of which the genes brought about those effects. The aim was, thus, to discover and characterize the points at which, and ways in which, developmental pathways were affected by the activity of the genes.

Thus, although Ephrussi was thoroughly trained as a geneticist, by the beginning of World War II he had published only one paper in which he carried out a classic Mendelian experiment.<sup>22</sup> Until that time, virtually all of his work in genetics was concerned to elucidate the means by which genes affect physiological and developmental phenomena, especially pigment production. Together with Beadle and many other colleagues, he had shown that certain diffusible substances (which were not yet fully chemically analyzed) were present in the egg according as certain alleles were present or absent in the egg. These substances could enter the egg or the larva by other means — e.g., they could be deposited in the egg cytoplasm by the mother or they could be produced by certain embryonic organs, including implants, of foreign genetic constitution. They were soluble in hemolymph and could be injected into eggs or larvae. As long as they were present, they allowed the host organism to take certain developmental pathways which, in their absence, were blocked. Ephrussi, noting that these substances acted at a distance, acted on target organs, and were effective in minute quantities, thought of them as hormones well into the 1940s.<sup>23</sup>

Unlike l'Héritier (who taught at Clermont during the war) and Teissier (who, as already indicated, was active in the resistance), Ephrussi left France during the war; he was one of the scientists brought out under RF sponsorship. Although he was able to work in the United States, his circumstances there were not entirely happy. His collaboration with Beadle was over. The latter had already switched to microbial and

20. A small sample of Ephrussi's early publications includes: « Sur le chondriome ovarien des *Drosophila melanogaster* et *simulans* », *C. R. Soc. Biol.* **94** (1925) : 778-780; « Sur la transformation de fibroblastes en microphages », *C. R. Soc. Biol.* **105** (1930) : 697-699; « Sur les facteurs limitant l'accroissement des cultures des tissus in vitro. Signification de l'énergie résiduelle », *C. R. Acad. Sci.* **192** (1931) : 1763-1765; *Croissance et régénération dans la culture des tissus*, Paris, Masson, 1932; *Contribution à l'analyse des premiers stades du développement de l'oeuf. Action de la température*, Paris, Imprimerie de l'Académie, 1932; « Sur le facteur lethal des Souris brachyotiques », *C. R. Acad. Sci.* **197** (1933) : 96-98; *Génétique physiologique*, Paris, Hermann, 1939.

21. Burian, Gayon, Zallen, « Singular Fate » (n. 2), pp. 389-400.

22. Ephrussi, (B.), « The Absence of Autonomy in the Development of the Effects of Certain Deficiencies in *Drosophila melanogaster* », *Proc. Natl. Acad. Sci.*, **20** (1934) : 420-422.

23. Cf. Burian, Gayon, Zallen, « Singular Fate », pp. 396 ff. for an account and references.

biochemical genetics, working with Tatum on *Neurospora*. Beadle and Tatum's biochemical work led them to the one gene - one enzyme hypothesis and was eventually rewarded with a Nobel Prize.<sup>24</sup> Ephrussi had no comparable base and was unable to start a comparable program during this period.

### The Role of the RF in Shaping Genetics at the CNRS

The RF was not shy. It determined in its own way which individuals it would fund, but it did far more. It evaluated the institutions in which its fellows were placed, sought to help them find better situations, and so on<sup>25</sup>. The RF required its fellows to return to (or remain in) their homelands when it deemed the local situation suitable, for it sought to foster international science even when that meant some sacrifice of opportunities for an individual. In cases of great concern, the RF was not above intervening (with some delicacy) in institutional arrangements. One such case is of critical concern to the history of genetics at the CNRS. The story is complicated, but also quite important; in spite of the considerable space devoted to it below, we can only provide an outline account here.

The key instance to be explored concerns the award of \$54,000 to the Institute of Genetics of the CNRS. This money was intended to equip Ephrussi's laboratory, but with the understanding that both Teissier and l'Héritier would head laboratories with their own programs of research within the Institute. The issues involved in this matter go in two principal directions — first, to the RF's vision of the political circumstances in which sound science could be conducted and, second, to the institutional difficulties within the CNRS in setting up the laboratories at Gif.

#### *I. Background*

The debate over Lysenkoism was at its height during the late forties and the early fifties. In France, this debate was particularly acerbic.<sup>26</sup> Furthermore, the long-standing sympathy for Lamarckism, together with the recent interest in cytoplasmic inheritance among French geneticists (including Ephrussi and l'Héritier),<sup>27</sup> suggested on both historical and

24. Cf. Kay (L.), « Selling Pure Science in Wartime : The Biochemical Genetics of G. W. Beadle », *J. Hist. Biol.* 22 (1989) : 73-101.

25. Examples are readily found by examining the diaries of the RF's officers, who made extended tours to examine the situations of the RF fellows, maintain a large network of scientific contacts, locate new and promising individuals and lines of work, etc. The relevant diaries are available at the RFA, RG 12.1; they have provided invaluable assistance to many scholarly projects.

26. Cf. esp. chapter 1 of Lecourt (D.), *Lysenko : Histoire réelle d'un 'science prolétarienne'*, Paris, Maspero, 1976, pp. 23-44.

27. Cf. Burian, « French Contributions », (n. 2).

technical grounds that French genetics might well be receptive to Lysenkoist doctrines. Teissier, the Director of the CNRS from 1946-1950, was affiliated with the Communist Party. Although his technical writings in genetics fit within the Morgan-Mendel tradition, he had expressed some sympathy with Lysenkoist views, e.g., in discussing the Lysenkoist interpretation of his experiments by Marcel Prenant in *La Pensée*. For this and other reasons, he was mistrusted by the officials of the RF as well as various figures in the French scientific and political establishments. In January, 1950, he was dismissed as Director of the CNRS by Yvon Delbos, Minister of Education. The official reason, partly trumped up, concerned a resolution passed by l'Union Française Universitaire on the last day of 1949, protesting the « conditions scandaleuses » under which some twenty Polish teachers had been expelled from France as an « odieuse provocation nuisible à l'amitié séculaire unissant nos deux peuples. »<sup>28</sup> Teissier was a « Président d'Honneur » of the UFU, which had passed the resolution without his knowledge. Unlike the other honorary presidents, however, Teissier was one of the founders of that organization and sympathetic to the resolution. Thus, he refused to resign as « Président d'Honneur » of the UFU or to disown its resolution. In response, Delbos fired Teissier as Director of the CNRS. Teissier, of course, retained his Professorship of Zoology at the Sorbonne; he also remained in charge of one of the three laboratories of genetics in the nascent Institute of Genetics at Gif.

## 2. The Funding Decision

Against this background, Weaver wrote a remarkable letter to Ephrussi, dated Feb. 15, 1950, regarding the status of his application for a grant of \$54,000 for equipment for the laboratories of the Institute of Genetics. It is worth quoting this letter at length :

« The record of the Rockefeller Foundation makes it hardly necessary to preface my remarks by pointing out that we exclude any questions of race, religion, or politics in judging whether we shall make a requested appropriation. This necessarily implies, however, that such considerations will also be excluded from any scientific research that we support. Otherwise, we should in fact — and against our policy — be indirectly involved in supporting racial, religious, or political interests.

« Until recently this position has been one of principle and of general interest, and assurances have not been required in specific cases. Indeed,

28. The expulsions served to retaliate for various Polish expulsions, including that of a member of the French ambassadorial staff, on grounds of espionage. See « L'affaire Georges Teissier », a 23 page pamphlet published by the Union Française Universitaire in 1950. Included is an appendix (pp. 16-22) containing relevant documents. Because the source is partisan, we have also reviewed the newspaper reports in *Le Monde* and *Combat* from 13-19 January, 1950. The descriptions provided above are supported by all of these documents. The two other honorary presidents of the UFU, Saraille, Rector of the University of Paris, and Donzelot, Director of Higher Education, both retained their positions; they stated publicly that they did not approve of the position of the UFU. We are grateful to Michel Veuille for having supplied us with the UFU pamphlet and photocopies of the newspaper reports.

for over three centuries activities in science have been specially free from the influence of such considerations. No one, however, can sensibly disregard the fact that genetics and politics have recently become interrelated, in some quarters, in a most confusing, a most disappointing, and indeed a most fantastic way.

« There is no necessity to go into detail, for the whole matter has been widely discussed by those who have special competence. The essence is well stated by Huxley in the opening paragraph of his NATURE article, *Soviet Genetics: The Real Issue* (June 18, 1949, page 935), « There is now a party line in genetics, which means that the basic scientific principle of the appeal to fact has been overridden by ideological considerations. A great scientific nation has repudiated certain basic elements of scientific method, and in so doing, has repudiated the universal and supranational character of science. »

« The Rockefeller Foundation is not prepared to aid research in genetics anywhere in the world unless it has assurance that this research can and will be carried out in the true spirit of universal science. There must be, of course, a complete dedication to the unbiased discovery of facts — all the facts and not merely certain misleading or partial facts which conform to a predetermined code. It goes without saying that we could only be interested in aiding geneticists who are in a position to affirm their devotion to the concept of properly controlled experiments, fully described and fully open to the critical judgment of the scientific world, carefully interpreted by modern quantitative standards as to reliability and significance.

« You will not, I am sure, think that I am to the slightest degree suggesting that any special set of scientific ideas are so sacred that they must not be questioned. On the contrary, we all know that vigilant skepticism and a steady willingness to shift ideas — or even wholly to abandon old ideas — is one of the proud characteristics of science. But true science shifts or abandons ideas on the basis of valid evidence and logical reasoning, not on the basis of confused and obscure polemics.

« The new Institute of Genetics at Gif is attached to the CNRS, under the control and management of its officers, and is not a corporate part of the University of Paris with its centuries of tradition and its large but well recognized systems of authority. Furthermore, it is planned that the Institute will have three main laboratories, each with its own director and with a considerable staff. This is thus a project which may well reflect rather more sensitively than is usual the scientific philosophy of its leaders and the opinion of the men in its own higher levels of administration.

« Thus before we proceed further in our consideration of your request, we would appreciate knowing whether and in what form we could be furnished with assurance from the authorities of the CNRS that the men in this Institute will be free to carry on their work in the true spirit of modern universal science; and assurance from the geneticists involved that their scientific work will be uninfluenced by political considerations or party loyalties ».<sup>29</sup>

29. Weaver to Ephrussi, February 15, 1950, RFA. Arch. 2. Series 500D. NCSR-G, 1949-50. Box R1050. (Unprocessed material.)

Terroine's response to Weaver, quoted in n. 3, was hand carried by Ephrussi to New York. Addressing Weaver's concerns, Terroine wrote that a personal exchange of views was necessary. At his request, Ephrussi represented in person the views of the CNRS (which differed from Ephrussi's own)<sup>30</sup> at meetings which took place in the RF's offices in New York from 28 February through 3 March, 1950. From the available correspondence and the diaries of Weaver and G. R. Pomerat (an RF officer present at these meetings)<sup>31</sup> it is clear that Ephrussi was able to persuade the RF officers of a number of things which, taken together, relieved their concerns sufficiently for them to proceed with consideration of the grant. The following matters were established to the satisfaction of the RF officers: The political views of the three directors of the laboratories of the Institute of Genetics, far from being uniformly like those of Teissier, were quite divergent — l'Héritier, for example, had strongly conservative, even royalist, sympathies. Ephrussi himself had no sympathy with Lysenkoism; indeed, he had spoken out against it privately and had helped persuade Huxley to take the stand supported in Weaver's letter, but had refrained from making public statements for fear that they would exacerbate the political situation, drive Teissier toward a break with Mendelian research (which he had both carried out in his laboratory and supported during his directorship of the CNRS), and make political interference in the affairs of the CNRS more likely. As the current changes in the directorate of the CNRS showed, the administration of the CNRS would not support a Lysenkoist bias as such; indeed, it had no desire to interfere in the scientific work of the Institute of Genetics; the CNRS's safeguards for academic freedom were essentially as strong as those of the University of Paris and the directors of those laboratories were, in the sense of Weaver's letter, honest scientists working «in the spirit of universal science.» At the same time, the situation was highly charged and difficult; there could be no guarantee that the work would proceed smoothly and wholly without ideological interference or that Teissier might not be driven to a stronger stand for Lysenkoism for ideological reasons.<sup>32</sup> Indeed, in light of the rapidly changing situation in the CNRS, Ephrussi wrote the following, to Weaver on March 16:

As I look back on our conversations, I still feel that I presented to you as honestly as possible my opinion concerning the risks of leftist

30. Terroine, letter to Weaver (n. 3).

31. See Weaver to Terroine, March 6, 1950, Terroine to Weaver, March 10 and April 18, 1950, Weaver to Ephrussi, March 15, 1950, and Ephrussi to Weaver, March 16, 1950, all in RFA. Arch 2. Series 500D. NCSR-G, 1949-50. Box R1050. (Unprocessed material.) See also, crucially, the officer's diaries of W. Weaver for Feb. 28, 1950 and G. R. Pomerat for Feb. 28, Mar. 1 and 2, 1950. RFA. RG 12.1.

32. Point 9 of Pomerat's long summary of the conversations of Feb. 28-Mar. 2 in his diary includes the following: « E. explains that until now Teissier has continued to publish scientific papers that report research in modern Western aspects of genetics along Mendelian-Morgan lines.... E. Emphasizes, however, that he cannot guarantee in any way that T. will not produce scientific studies having a Lysenko bias or that he has not made and will not make popular talks or write popular articles which have a Lysenko bias. » *Ibid.* L'Héritier (in the interview with Picard and Ragueneau (n. 16, p. 11), claims that « l'affaire Lysenko a mis Teissier dans l'embarras à cause de ses opinions politiques. Mais il n'a jamais cru aux thèses Lysénquistes. »

Lyssenkoism [sic], but I am not quite sure that I emphasized sufficiently the dangers to French genetics coming from the representatives of the still traditional French Lamarckism [sic], more frequently associated with political ultra-conservatism. A few days ago, we learned the results of the first round of the elections of the new C.N.R.S. Committees. Although it is impossible from these to predict the exact composition of the future « Directoire », it is not altogether unlikely that it will be weighted with some very conservative elements. This might recreate some of the difficulties which retarded the development of genetics in France in pre-war days.

Part of the risk, ironically, was that the conservative opposition to genetics — opposition that had prevented the founding of a chair of genetics until after WW II, the very chair that Ephrussi occupied — was sympathetic to some Lysenkoist doctrines in spite of their Communist origin. The reason was simple : A Lysenkoist mechanism would vindicate (Lamarckian) inheritance of acquired characters. This would justify the long-standing preference in French conservative circles for Lamarck over Darwin as well as conservative opposition to Morgan's version of Mendelian genetics, according to which the genes were splendidly isolated from the influence of the environment by the buffer of the cytoplasm.<sup>33</sup> Indeed, l'Héritier and Teissier on the one hand, and (as we will see below) Ephrussi on the other, had independently discovered distinct and important instances of cytoplasmic inheritance; these had been used to argue in support of Lysenkoist doctrines.

In spite (or, perhaps, because) of Ephrussi's frank portrayal of risks in various directions, the balance of considerations seemed clearly favorable to the RF officers; on March 3, the last day of Ephrussi's trip, Weaver told him (as Pomerat put it in his diary for that day), « we will lay E's request for an appropriation of \$54,000 in the lap of the gods — that is, we are prepared to present it at the April Board Meeting [with no further reference to the issues raised in Weaver's letter of February 15]. » The award was officially approved on 5 April, with the monies to be available to the CNRS as of 1 May, 1950, to be expended over the next three years, primarily for equipment unavailable in France.

### *3. Institutional Difficulties; the Return of the Grant*

After the great effort expended by Ephrussi and the CNRS and the elaborate investigation by the RF to ensure that the grant would be used appropriately, it is surprising to learn that the monies were never expended — indeed, that the grant was ultimately rescinded because the Institute for Genetics never took the form intended under the award. The story is a sad mixture of institutional constraints, obstacles at the level

33. L'Héritier interviews with Burian and Picard and Ragueneau (n. 16). In these interviews, l'Héritier suggests that Catholic moral training may be partly responsible for this conservative tendency — for only thus could the sins of the fathers be visited on their sons. He believes this to be a major reason for the relatively slow acceptance of Mendelism in Catholic countries.

of the Directoire, and personal pettiness. It is all the sadder because the laboratory buildings, meant to house about eighty research workers for the Institute, were largely completed by 1951.

In brief, shortly after the grant had been approved, Terroine lost his positions on the Directorate and on the Committee for Foreign Affairs. The Acting Director, J. Pères, was replaced by a new director, G. Dupouy. Dupouy and many members of the new Directoire had not been parties to the planning of the Institute of Genetics which, for various reasons, they considered an extraordinarily large commitment in one direction, threatening distortion of the CNRS budget.<sup>34</sup> Thus, a number of the promises that Ephrussi thought he had obtained regarding the working conditions for the Institute at Gif, to be described shortly, were not met.

The documents available to us do not allow a balanced evaluation of the situation; nonetheless, it is quite clear that relations between Ephrussi and Dupouy broke down badly. In consequence, both men stubbornly refused to seek out compromises that might ameliorate the situation. The result was an impasse lasting several years; by the summer of 1951, by fiat of the Director, the planned Institute had been separated into three independent laboratories, with separate budgets.<sup>35</sup> From 1951 to 1956, l'Héritier and Teissier occupied facilities at Gif, but with relatively minimal programs and in nearly complete isolation, while Ephrussi remained at the Institut de Biologie physico-chimique with a far more active program of research.<sup>36</sup> In practice, his laboratory at that facility (which received considerable support from the CNRS) was both a teaching laboratory of the Sorbonne and the Laboratoire de Génétique physiologique of the CNRS, one arm of the planned Institut de Génétique.

The principal conditions that Ephrussi claimed to be necessary for a successful transfer of his laboratory to Gif were the following: completion of some of the additional institutes (or suitable alternatives) planned for that site so that the staff at Gif would not work in physical and intellectual isolation; building of housing facilities for a substantial portion of the staff so that they would not have to commute from Paris; and full control of the grant monies awarded by the Rockefeller for support of his own program of research. Only the last condition seemed realizable by the fall of 1951, and since the monies were intended to equip

34. Cf. Pomerat, Officer's Diary, 5 June, 1953. RFA. RG 12.1.

35. Weaver's diary for June 18, 1951, (RFA. RG 12.1) describes how Dupouy obtained, without Ephrussi's knowledge, first Teissier's and then l'Héritier's consent to administrative and budgetary autonomy from Ephrussi while occupying the new facilities of Gif. Ephrussi's letter to Weaver, August 13, 1951 (RFA. Arch 2. Series 500D. NCSR-G, 1951-56. Box R 1050. Unprocessed material), also describes the way in which he learned, without advance knowledge, that he was « Monsieur le Directeur du Département de Génétique physiologique » instead of « de l'Institut de Génétique » and his unsuccessful attempts to clarify the situation with Dupouy.

36. In his interview with Picard and Ragueneau (n. 16), l'Héritier indicates that he commuted between Gif and the rue Curie as early as 1948, when a gardener's shed at Gif was made available to the Institute of Genetics. He also points out (p. 7) that Teissier's Calvinist view that each doctoral student should work wholly unassisted so that (s)he could say « I have done this work on my own, it is truly mine » meant that Teissier had few students and that those students received little guidance. M. Lamothe, one of Teissier's students, in an interview with R. Burian (Paris, 18 May, 1986, notes available on request), expressed precisely the same opinion.

the new facility, to which Ephrussi was unwilling to move in the circumstances, he decided to postpone any expenditures from the grant until the situation had improved.<sup>37</sup>

But it did not improve during the life of the grant. In spite of efforts by Champetier, l'Héritier, Pomerat, and others to mediate the differences between Dupouy and Ephrussi, as of February, 1953, as the expiration date for the grant (30 April, 1953) approached, the situation was basically unchanged. On 12 February, Ephrussi wrote Dupouy to warn him of the impending end of the grant, with a full account of the conditions of the award, asking, in effect, whether there was any way to resolve the matter favorably.<sup>38</sup> Having received no reply, Ephrussi wrote the RF on 24 February, enclosing a copy of his letter to Dupouy, and indicating his desire not to seek an extension of the grant. In spite of a complex series of maneuvers in which Dupouy attempted to obtain an extension of the grant that would divide the funds among Ephrussi, l'Héritier, and Teissier, and a year's postponement by the RF to allow exploration of alternatives, the grant expired, with revocation of the RF award at the end of April, 1954.

### *Establishment at Gif*

In 1951, Teissier and l'Héritier established their laboratories at Gif. Teissier, however, occupied the chair of Zoology at the Sorbonne, directed the marine biological station at Roscoff and the « Laboratoire de Biométrie Animale » at the Ecole Pratique des Hautes Etudes. Genetics was only one (and not foremost) among his many interests.<sup>39</sup> The development of a research program at Gif was low on his priority list; it appears that he was seldom there more than once every two weeks and that his laboratory there was relatively inactive.<sup>40</sup> L'Héritier's group

37. Cf. the interviews with Ephrussi recorded in Pomerat, Officer's Diary, 9 Sept., 1950, 3 June, 1952, and 5 June, 1953 (RFA. RG 12.1) as well as the letter to Weaver cited in n. 34. The general picture provided here has been confirmed in a series of interviews with P. Slonimski, Ephrussi's successor at Gif.

38. « En conséquence, je me trouverai, dans un proche avenir, dans l'obligation d'informer la Fondation Rockefeller de l'état de la question que je viens de vous rappeler, ce qui revient en fait, pour ma part au moins, à renoncer à la subvention.

Etant données les relations entre le C.N.R.S. et la Fondation Rockefeller, j'ai cru qu'il était de mon devoir, avant d'entreprendre cette démarche, de vous rappeler l'état de la question. En effet, outre qu'elle est embarrassante pour moi en tant qu'auteur de la demande de subvention, elle place également dans une situation délicate, vis-à-vis de la Fondation Rockefeller, le Centre National de la Recherche Scientifique, dont l'un des organismes devait bénéficier de la subvention» (RFA. Arch 2. Series 500D. NCSR-G, 1951-56. Box R1050. Unprocessed material).

39. Teissier *Titres et Travaux* (n. 18).

40. There are many sources for this claim, some cited above. Corroboration may be found in Pomerat's diary for 11 June, 1954, RFA. RG 12.1 « As far as the genetics situation at Gif is concerned, that is not at all rosy. Some months ago Teissier collapsed at a luncheon and when he woke up he was recovering from a complete gastrectomy... Since then Teissier has devoted less and less time to his laboratory at Gif and has just about lost all his students. L'Héritier is therefore out there in almost complete isolation : this is preying more and more heavily on his mind. He talked about this with Ephrussi the other day and said that he was going to make a very strong effort to have Dupouy reconsider the possibility of getting Ephrussi to consent to move out to Gif. At a wedding party shortly after this, L'H. did speak to Dupouy and was rebuffed... »

was more active, pursuing the characterization of the cytoplasmic factor (later identified as the sigma virus) that caused CO<sub>2</sub> sensitivity in *Drosophila*. Still, he and his group worked in relative isolation, did not maintain strong contact with the Ephrussi's group or the work in the Pasteur, and did not enjoy the sort of lively interchange with American and British workers that characterized the laboratories of Ephrussi, Lwoff, and Monod.

In 1956, after the formal expiration of the RF grant to the Institute of Genetics in 1954, Ephrussi was awarded another grant of \$61,000 by the RF to support his research program in physiological genetics. In the interim, Teissier had undergone major surgery and, in consequence, reduced his personal activity at Gif and l'Héritier (who would switch from teaching genetics to teaching general biology at Orsay in 1959) was feeling increasingly isolated at Gif. Partly in response to RF pressure<sup>41</sup> and partly in response to new CNRS funding that enabled the founding of new institutes of hydrobiology, plant physiology, and photosynthesis, a rapprochement was effected between Ephrussi and Dupouy. The result was that Ephrussi moved his laboratory to Gif in phases (1956-1958) and that, after complex negotiations, the RF grant was formally funded and administered under the auspices of the CNRS.

The institutional background to this transformation cannot be pursued on this occasion. Indeed, to a first approximation, the move of Ephrussi's laboratory to Gif, the separation in the Pasteur of Monod's lab from that of Lwoff (1953-5), Monod's acceptance of a chair of biochemistry at the University of Paris in 1959, and the formation of the teaching and research laboratories at Orsay for the troisième cycle in 1960 mark the transition to a more stable long-term configuration for fundamental genetic research in France. Instead of pursuing these institutional matters further, we turn to a partial account and assessment of the scientific work carried out in this period.

## CONTRIBUTIONS TO GENETICS

Our argument has shown that Ephrussi was the leading figure in the founding of the laboratories at Gif. In this section, we will confirm, briefly, our claim that his program of research came to occupy a central place in the development of genetics in France. To do so, we will characterize that program, compare it with the research of Teissier and l'Héritier and make some remarks about its relationship to the research carried out at the Institut Pasteur. We will conclude by locating the work of the laboratories of the CNRS in the context of international developments in genetics.

41. Cf., e.g., Pomerat's Officer's Diary, 9 June, 1953, for an extended description of a difficult interview with Dupouy. RFA, RG 12.1.

### The Research

In the mid 1930s, l'Héritier and Teissier had developed a serious experimental program in population genetics. They demonstrated a number of important phenomena, including the maintenance of equilibria between species, the evolution of sex ratios, and the maintenance of disadvantageous alleles in a population. They also discovered a wholly unexpected phenomenon, the cytoplasmic inheritance of CO<sub>2</sub> sensitivity which, because it would spread to all the offspring of all affected mothers, was inherited in a distinctive and easily recognized manner. Their collaboration ceased in 1938 when l'Héritier departed for Strasbourg. They divided their materials, l'Héritier taking the CO<sub>2</sub> sensitive flies, Teissier the population cages.

By 1951, when each of these men had his own laboratory at Gif, they were no longer close and performed no collaborative work. l'Héritier's laboratory was called the lab of formal genetics. In practice it concentrated on the analysis of the sigma viroid or virus, which proved to be the cause of CO<sub>2</sub> sensitivity.<sup>42</sup> To match its mission, the lab was renamed in the mid-1950s; it became the Laboratory of Viral Genetics. (Later, with the discovery that the virus was present in about 20% of natural populations globally, l'Héritier's group also pursued the population genetics of the sigma virus.)

Teissier's lab was devoted to population genetics, but was relatively inactive, as indicated above. In 1957-8, Teissier was succeeded by Bocquet, who directed the laboratory until 1977. Thus, although Teissier founded an important tradition in population genetics,<sup>43</sup> he no longer played a central role in the shaping of French genetics by the mid fifties.

In the 1930s, Ephrussi and Beadle had demonstrated convincingly that nuclear genes at least sometimes consisted of, produced, or controlled the production of diffusible substances that altered the developmental pathway followed by an organism. Their work also demonstrated the need to carry out a biochemical analysis of the substances in question and to find a system simpler than *Drosophila* with which to pursue the mixed genetic and biochemical analyses required.

Like Beadle, Ephrussi self-consciously sought a microorganism suitable for this purpose. Unlike Beadle,<sup>44</sup> Ephrussi's work was largely halted by WW II. Even though he had tentatively chosen yeast as an appropriate organism in the early forties, he was unable to start to work with it until after his return to France after the war. Initially allied to Beadle's *Neurospora* program, Ephrussi's program is of interest largely

42. The work of the fifties is summarized in l'Héritier, (P.), « The Hereditary Virus of *Drosophila* », *Advances in Virus Research* 5 (1958) : 195-245 and « Les relations du virus héréditaire de la *Drosophila* avec son hôte », *Ann. Inst. Pasteur* 102 : 511-526.

43. His students include Boesiger, Bocquet, Lamotte, and Petit. Yet in the interview with Picard and Raguenel, following up on his comments reported in n. 35 above, l'Héritier says, « Comme je vous l'ai expliqué, [Teissier] n'avait pas d'élèves... Son seul élève finalement, c'est moi, parce que nous n'étions séparés que par sept ans de distance. Il considérait que nous étions des camarades plutôt qu'un directeur et un élève » (p. 13).

44. Cf. Kay (n. 24).

for the surprises that it yielded, for the ways in which, following behind Beadle's work, it came to point in an entirely different direction.<sup>45</sup>

Those surprises, and the way in which Ephrussi and his colleagues elaborated and exploited them, are, we shall argue, characteristic of the programs of research that were central in French genetics in the fifties, programs that would have been much more difficult to execute starting from a mainstream Mendelian orientation. An exploration of this research, its relationship to the work in l'Héritier's laboratory and to some of the work in the Pasteur, and its contrast with related programs of research in the United States and England thus provides a useful characterization of the special contributions of the genetics laboratories of the CNRS during the first fifteen years after the war.

In this context, it is particularly interesting to examine the role of issues concerning the relationship between nucleus and cytoplasm. In the late thirties, there was nearly total estrangement between traditional Mendelians and students of development (embryologists, physiological geneticists, and some workers in such fields as ciliatology and protozoology concerned with developmental processes). Using exaggerated stereotypes, traditional Mendelians believed that the nucleus contained (virtually) all of the factors that determined the ontogeny of the organism, while embryologists saw ontogeny as either controlled by the cytoplasm or as involving some sort of complex interaction between nuclear and cytoplasmic systems of control.<sup>46</sup> To think like an embryologist on this issue was to think of intermediary pathways, of the determination of cellular fates by such factors as polarities within the (egg) cell, chemical gradients, relationships to neighboring cells, and so on. To think like a (traditional Mendelian) geneticist was to think that no matter how complex these intermediate steps might be, the ultimate determination of cell fates, indeed the very Bauplan of the organism was, somehow, determined by the (nuclear) genes. And, for important practical reasons, researchers with these diverse interests and points of view usually worked with different organisms, so that there was no readily accessible experimental route for resolving the differences between them.<sup>47</sup>

45. The best historical account of this work to date is in Sapp, *Beyond the Gene* (n. 19).

46. These stances are nicely illustrated in a radically different context by Gilbert (S.), « Cellular Politics : Ernest Everett Just, Richard B. Goldschmidt, and the attempt to reconcile Embryology and Genetics », in R. Rainger, K. Benson, and J. Maienschein (eds.), *The American Development of Biology*, Philadelphia, University of Pennsylvania Press, 1988, pp. 311-346. Cf. also draft papers by Burian (R.), « Lillie's Paradox — or, Some Hazards of Cellular Geography » and « Disciplinary Specialization and the American 'Dis-solution' of the Impasse Between Development and Heredity » (read at Gif, May, 1987).

47. P. Slonimski, commenting on Burian, « Disciplinary Specialization », stressed the use of different organisms in embryology and genetics. Embryology requires organisms with large transparent eggs, visible protoplasm, and sufficiently slow and complex early development to allow visual tracking of developmental processes. Genetics, in contrast, requires organisms with short generation times, small and simple eggs with large nuclei and few, but large, chromosomes, and distinctive adult features under clear-cut genetic control. « Domesticating » a laboratory organism for either purpose takes a long time; since the requirements of the two sorts of investigation are quite different, shortly after the turn of the century embryologists and geneticists did not appreciate the features of the others' organisms and found it very difficult to integrate the others' findings into their own framework.

Immediately after the war, Ephrussi, l'Héritier, and Teissier were the only figures active in France whose work in genetics was internationally recognized. These men (Teissier included!) were all good Mendelians, but Mendelian preoccupations had not been at the center of their early biological training. There was no long-standing Mendelian research tradition,<sup>48</sup> indeed no tradition of foundational genetic experimentation, in France. Thus, in contrast to such countries as England and the United States, there was no counterpoise to programmatic shifts that, starting from a Mendelian base, placed central emphasis on nucleo-cytoplasmic relations or on cytoplasmic determinants of heredity.<sup>49</sup> Indeed, against the international background, the need to find a distinctive niche not already occupied by advantaged elites may well have fostered the attractiveness of such programs. And the prior French interests in general biology, microbial physiology, and development generally would have supported precisely such an orientation.

It is not surprising that l'Héritier's and Teissier's discovery of the cytoplasmic transmission of CO<sub>2</sub> sensitivity in *Drosophila* astonished their (largely foreign) Mendelian friends but more-or-less fit the expectations of the serious biological critics of Mendelism in France.<sup>50</sup> l'Héritier's pursuit of that problem after the war, inevitably, landed him in issues regarding the cytoplasmic transmission of hereditary factors and in the interplay of genetic and cytoplasmic factors in the control of viral and host genes.

After the war, the climate in France (and in some interstices internationally) encouraged such departures from a narrow Mendelian orientation. This is the special interest of Ephrussi: during this period, his most pressing concerns centered on nucleo-cytoplasmic relations.<sup>51</sup> These issues also came to be the focus of the best-known genetic research at the Pasteur. It is the place of these problems to which we turn in closing this paper.

Ephrussi's embryological concerns and his interest in relating genetics to development surely predisposed him to pay close attention to phenomena bearing on nucleo-cytoplasmic relations. Shortly after starting to work with yeast, he made the fortuitous discovery that acriflavin (a chemical mutagen) systematically caused yeast (which can live either anaerobically or in the presence of oxygen) to lose the ability to respire -- and that the loss was usually inherited by 100 % of the progeny of the

48. In spite of the early formative work of Cuénod, as we argue in « Singular Fate », (n. 2).

49. A point emphasized by Slonimski in his interviews with us.

50. Interview with Burian (n. 16).

51. The best source for his approach to this issue during this period is Ephrussi (B.), *Nucleo-Cytoplasmic Relations in Micro-Organisms: Their Bearing on Cell Heredity and Differentiation*, Oxford, Clarendon Press, 1953.

52. The first serious report was Ephrussi (B.), « Action de l'acriflavine sur les levures », in *Unités biologiques douées de continuité génétique*, Paris, Editions du CNRS, 1949, pp. 165-180. A series of eight articles by various members of Ephrussi's lab group, « Action de l'acriflavine sur les levures » was published in the *Ann. Inst. Pasteur*, the first six in vols. 76 and 77 (1949), the last by H. Marcovich in 81 (1951) : 452-468. For a useful review see the First Lecture of *Nucleo-Cytoplasmic Relations* (n. 50). Slonimski bore primary responsibility for the biochemical analysis. Cf., e.g., Slonimski's Doctorat d'Etat, *La formation des enzymes respiratoires chez la levure*, Paris, 1953.

altered yeast. In a series of fundamental studies, Ephrussi and his co-workers (including, especially, Slonimski)<sup>53</sup> demonstrated that the phenomenon was caused either by the loss of a great number of cytoplasmic particles or by their loss of the ability to manufacture the soluble enzymes required for respiration. In a long and exhaustive series of genetic studies, Ephrussi proved that the phenomenon was not caused by nuclear genes (though certain nuclear genes were required to maintain respiration), while Slonimski characterized the complex biochemistry of the enzymes lost under a variety of genetic conditions.

These studies, though they yielded extremely complex results, produced some clear conclusions by the mid-fifties. Respiration required the manufacture of enzymes by both the nucleus and the extra-nuclear particles, tentatively (but correctly) identified as mitochondria. The inheritance of a sufficient number of extra-nuclear particles competent to manufacture the necessary enzymes was absolutely required for respiration. Loss of the ability to manufacture those enzymes was irreversible and almost certainly involved the simultaneous loss of several genes or a complex of genes carried by the cytoplasmic particles. These particles were classed as « unités douées de continuité génétique. »<sup>54</sup>

Several distinct genes were involved since several enzymes could be distinguished and, occasionally, separately lost. Under specific conditions, cells could be produced with just enough functioning cytoplasmic particles to yield one respiratory competent and one respiratory incompetent cell on division. In such cases the respiratory incompetent cells never yielded respiratory competent progeny, whereas, depending on culture conditions, the respiratory competent ones would do so or not in a manner suggesting that the key issue was the number of « healthy » cytoplasmic particles transmitted to the daughter cells. Biochemical (and, ultimately, genetic) analyses of the differences between the particles yielding respiratory competent cells and those yielding respiratory incompetent cells were executed, eventually serving as a foundation for the now-flourishing field of mitochondrial genetics.<sup>54</sup>

This line of research, in which Ephrussi was directly involved, was only one of several pursued in his laboratory. His successful 1956 RF grant application seeks support for the following research programs : his own analysis of the genetics of the cytoplasmic particles and their relation to mitochondria; three distinct programs (Slonimski's and two others) investigating various biochemical mechanisms and gene-enzyme relationships controlling the synthesis of a great variety of yeast enzymes; that of his wife, H. Ephrussi-Taylor, analyzing the mechanisms by which DNA transformed bacteria and the physical and chemical structure of

53. This was the title of the RF-supported CNRS colloquium, co-organized by Ephrussi, in 1948. Ephrussi, *Nucleo-Cytoplasmic Relations* (n. 50), p. 35, characterizes the results of the yeast work to date as follows : « The only conclusion we may draw today with a high probability of being right is that the normal yeast and the vegetative mutants differ by the presence in the former and the absence in the latter of cytoplasmic units endowed with genetic continuity and required for the synthesis of certain respiratory enzymes. » (Original italicized.)

54. To this day, the laboratory is headed by P. Slonimski, and is one of the foremost laboratories of mitochondrial genetics.

bacterial DNA; that of G. Rizet on two cytoplasmically-inherited phenomena in *Podospora* (« barrage » and « senescence »); that of M. Gans and others on the genetics of basidiomycetes; and that of J.-M. Goux on the genetics of chlorophyll mutants in *Chlamydomonas*.<sup>55</sup> These programs were carried out in collaboration with a series of distinguished guest scientists; those for 1956-7 included four Americans, two Poles, and one French scientist.<sup>56</sup> By 1960, some of these research programs had been placed elsewhere; the three principal programs in the lab were Ephrussi's on nuclear genes affecting mitochondrial synthesis of respiratory enzymes, H. Ephrussi-Taylor's on DNA recombination as a mechanism of bacterial transformation, and Slonimski's on a wide variety of biochemical and genetic aspects of enzyme synthesis and regulation in yeast.

### *Some Comparisons*

We have suggested that the study of nucleo-cytoplasmic relations was a distinctive strength of French genetics at the time of its rapid assumption of international prominence during the late forties and fifties.<sup>57</sup> This was a formative period for modern biochemistry (especially, biochemical kinetics), biochemical cytology (cf. J. Brachet and T. Caspersson), the study of gene expression and regulation (to use anachronistic terms), and what would eventually come to be known as molecular biology (really molecular genetics).

We believe that close attention to the French contributions, employing background of the sorts examined here and in our other relevant writings, would improve the historiography of the transformations involved. For it is clear that the stream of visitors to the labs of Ephrussi, Lwoff, and Monod, and others took back with them something more than a panoply of techniques, something more than the fruits of a year of intensive work away from home. They took away a characteristic set of questions and a fusion of physiological, biochemical, and genetic approaches to those questions, well represented in the work of Ephrussi, Jacob, Lwoff, Monod, Wollman and many others on the French scene. In this concluding section, we will provide a thumbnail sketch of the distinctive features in question.

The French work of the early fifties is striking for its concentration on nucleo-cytoplasmic relations and (in Monod's, Slonimski's, and Wollman's work, but not in Ephrussi's) its use of biochemical kinetics

55. RFA. Application for a RF grant, Aug. 11, 1956, awarded as NS Grant RF 56162.

56. *Ibid.* These were B. Bonner, D. Bonner, R. Milkman, H. Roman, S. Opara, W. Tyssarawski, and P. Galzy.

57. We do not mean to exaggerate. Much work elsewhere was devoted to related problems. One need only think of such figures as Darlington, Lederberg, Lindgren, Luria, Sonneborn, Spiegelman, Waddington, and many others to realize that great caution is needed in thinking through the general patterns underlying the conceptual and experimental changes of the period. We should also point out that from here forward we are ignoring, unfairly, the important French contributions to population genetics during this period.

as a means of getting at the control of cellular functions. Also striking is the use of a mix of skeptically controlled speculation and severe experimental test. The point is illustrated by the fact that, in the face of various alternative hypotheses that Ephrussi and his colleagues cooked up, it took him some seven years to accept the claim that mitochondria are the cytoplasmic particles controlling the manufacture of respiratory enzymes. This example also illustrates the typical distrust of morphological findings in the absence of confirmatory genetic, physiological and biochemical results.

A nice marker for the distinctive approach we are seeking to characterize is the name for the informal city-wide seminars, held at the Institut Rothschild on the rue Curie until Ephrussi moved out to Gif. These were sessions at which international visitors joined many Pasteurians, workers from the CNRS labs, and some others to report on their findings. The name employed was the « Club de physiologie cellulaire. »<sup>58</sup> This, we believe, nicely defines the distinctive approach conveyed to foreign visitors, an approach rare elsewhere in the world.<sup>59</sup>

The long-standing French traditions exploring the control of cellular function and the correlated skepticism regarding simple (e.g., Mendelian) structural answers to major questions regarding the control of cellular function, differentiation, and (thus !) heredity, were now able to find the right tools with which to tackle the connections between cellular structures (including, ultimately, molecules) and the entities and processes responsible for the regulation and control of cellular properties, the manufacture of enzymes, and so on. The uniqueness of the French school is marked by its ability to draw on this background, while working with full command of genetic techniques as practiced elsewhere.

It remains only to say a few more words about the contributions of the CNRS labs in particular to the flowering of French genetics. We are keenly aware that we have not addressed important institutional questions regarding the relationship of the CNRS labs to the universities and to the Institut Pasteur. The sources presently available to us do not allow us to do these topics justice. In the period up to 1960, as far as genetics was concerned the relationship between the University of Paris and the CNRS labs was symbiotic; the head of each laboratory had a professorship and was able to use it to recruit research students to work in his or the others' laboratories. The content of the *Certificat* in genetics was, more-or-less, in their control. Much of the same equipment was used in the programs of teaching and research. With the revision of the troisième cycle in 1960, laboratory equipment that had been used both for teaching

58. Most of our information about meetings of the Club come from interviews with E. L. Wollman and with Slonimski, Nov., 1984, with corroborating details from D. Perrin (May, 1987) and various American scientists who visited Paris in the 1950s.

59. This approach is very different than that of Crick and Watson, Delbrück, or Beadle and Tatum. We would argue that even such figures as Lederberg, Luria, Sonneborn, and Spiegelman, certainly far more physiologically and less structurally oriented than the men just listed, learned a great deal about how to clarify nucleo-cytoplasmic relations from the French workers although, obviously, there was a thoroughgoing two-way exchange in all such cases. If there is a large point here, it turns on the fact that the French workers were able to draw on traditions during the early parts of this period which were inaccessible and quite foreign to their British and American colleagues.

and research at Gif had to be sent to Orsay and replaced at Gif; this was one of the bases of Ephrussi's application for Rockefeller funding in 1960.<sup>60</sup> But beyond these small points, we can presently contribute little to this important area of investigation. We hope to pursue the topic further in the near future.

As our argument has shown, Teissier did not play a central role in the shaping of the new discipline of the fifties (except, it should be added, for his considerable influence on the population genetics tradition that we will not explore further here).

L'Héritier's research focussed on a particular and important problem concerning the non-Mendelian inheritance of  $\text{CO}_2$  sensitivity but, although it landed him in the thick of issues concerning nucleo-cytoplasmic relations, he did not play a central role in the development of the research tradition in that area. He did not attend the sessions of the Club de physiologie cellulaire regularly,<sup>61</sup> he was somewhat physically isolated at Gif, and, because his system required the intermediation of the *Drosophila* life cycle, he did not develop crucial techniques for working with microorganisms *in vitro* (a virtual necessity if one were to make rapid progress on this topic). He did, however, recruit students who pursued genetic careers under the auspices of the CNRS and the universities, many of whom would appear in important roles in a full history of the material covered all too briefly here.

Because his central study involved a virus attacking a eucaryote, it was extremely difficult to separate issues concerning infection from those concerning heredity and to carry out a detailed mechanistic analysis. In short, l'Héritier was more a consumer than a producer of the foundational theorizing for which the French genetics of the period is known and his experimental work, though carefully followed and of great interest, was not central to the theoretical innovations in question.<sup>62</sup>

This leaves, as our closing question, the relationship between Ephrussi's work and that at the Pasteur. There are many questions here with which we would like to cope, but which we cannot answer for lack of information. We speculate that there had been some sort of flirtation between Ephrussi and the Pasteur before the war (an idea advanced by some of our informants in interviews), but that nothing had come of it, leaving Ephrussi somewhat embittered. It is quite clear that Ephrussi was an unusually hard man to work for; Slonimski was known as « le mutant résistant » because he managed to work at close quarters with Ephrussi for years, and Monod, notoriously, would not work under him.<sup>63</sup>

In terms of the content of Ephrussi's research, his central focus on the role of nucleo-cytoplasmic relations in genetics seems to precede the

60. RFA. RF grant 60187.

61. According to Wollman, in interview, Nov., 1984.

62. This judgment should not be understood as an underestimate of the importance of the sigma virus work, which showed that the issues of central concern to the rest of this community concerned eucaryotic as well as prokaryotic organisms and played a central role in forcing *Drosophila* geneticists to expand their horizons beyond the usual Mendelian cases.

63. These claims have been supported in interviews with Slonimski and many others. G. Cohen, A. Lwoff, and M. Weiss have confirmed the use of the nickname.

parallel focus in the work of Jacob, Lwoff, Monod, and Wollman.<sup>64</sup> Perhaps precisely because Ephrussi was far weaker in biochemistry than these other figures (indeed, he was thoroughly dependent on Slonimski to carry out the required biochemical analyses), he concentrated on genetic aspects of the problems of this domain. What is clear is that in the late forties he, above all others, saw the need to place genetics at the center of the agenda, that he directed the first full-fledged program in France employing genetic techniques in the investigation of nucleocytoplasmic relations in microorganisms,<sup>65</sup> and that, in those early days, his lab was as major a bridge between American and French research programs on the genetics of microorganisms as was Lwoff's in the Pasteur. For these reasons, given also the first class work in his laboratory and the skeptical power with which he tested his hypotheses (exceeded, later, in that respect only by Monod), it is, perhaps no exaggeration to say that he was the *maitre à penser* who introduced modern genetics into France.

Thus, in spite of all of the institutional difficulties that the CNRS encountered in establishing its three genetic laboratories at Gif, the programs of those labs are of comparable historical importance with those of the Pasteur. They exercised a strong influence on the directions taken by genetics after WW II in France. They deserve a comparable share of the glory and the misery that that entails.



64. Jacob was younger and did not begin his work until the fall of 1950. He and Wollman first published on a colicin in 1952 and on lysogeny in 1953. Lwoff, who to this day does not consider himself a geneticist, had done occasional genetic work earlier (e.g., Lwoff (A.) and Audureau (A.), « Sur une mutation de *Moraxella lwoffii* apte à se développer dans les milieux à l'acide succinique », *Ann. Inst. Pasteur* 67 (1940) : 84-111), but it was not until he began his work on lysogeny with Gutmann and others in 1949 that there was a serious genetic component to his program of research. Even then, it was only after the induction of lysogeny was under adequate experimental control (in 1950 or 1951) that the problem of the control of induction could be experimentally explored in a form that would now be called, anachronistically, an instance of the problem of the control of gene expression. In short, the link from the physiological control of cellular states to genetic regulation came slowly in Lwoff's work precisely because his problems started from the former rather than the latter issue. Similarly for Monod, who recognized early on that he had to arrive at genetics, but whose path toward that point required him to gain complete mastery of the biochemistry of enzyme induction before he could enter seriously into the genetic work involved. The proof of this point, however, goes far beyond the present study.

65. Though, as the quotation from Monod (which may have been partly influenced by Ephrussi) at n. 7 above shows, it was on Monod's agenda to reach the genetic analysis of the biochemistry of enzymatic adaptation (i.e., in the long run, of enzyme induction and synthesis) very shortly after the war.

## La mise en place d'un réseau scientifique

### Les rôles du CNRS et de la DGRST dans l'institutionnalisation de la biologie moléculaire en France (1960-1970)

#### *Introduction*

Il s'agit ici d'analyser les relations qui se sont instaurées entre le Centre national de la recherche scientifique (CNRS) et la Délégation à la recherche scientifique et technique (DGRST), entre 1960 et 1970, tout en soulignant particulièrement le rôle joué par les scientifiques qui ont proposé l'action concertée biologie moléculaire.

L'hypothèse qui guide mon analyse est que le détournement par la DGRST a permis à un groupe de chercheurs d'impulser et ensuite d'institutionnaliser leur discipline, à savoir la biologie moléculaire, en agissant de l'extérieur et puis de l'intérieur sur le CNRS en tant que grand organisme de recherche.

En réalité, cette hypothèse implique deux questions : en premier lieu, il s'agit d'expliquer « pourquoi » ce groupe de scientifiques fut amené à réaliser le détournement par la DGRST ; en second lieu de savoir « comment » nos acteurs ont investi ou mobilisé le CNRS en leur faveur. Le sujet de ce travail est essentiellement cette dernière question. Ici je pars du fait que, ni l'université, ni le CNRS (dont la vocation principale est pourtant la recherche fondamentale), ont été les organismes à partir desquels s'est opérée la mise en place de la biologie moléculaire en France dans les années soixante. Elle a été le produit de ce type nouveau d'intervention que furent les « actions concertées »<sup>1</sup>. Et c'est grâce à ce moyen que les « biologistes moléculaires » sont passés de la périphérie au centre de la communauté scientifique dans le domaine des sciences de la vie.

#### *La DGRST et l'action concertée « biologie moléculaire »*

L'action concertée biologie moléculaire s'est déroulée au cours de dix années comme une action financée par le Fonds de développement de

1. Pour une description assez complète de ce mode d'intervention, voir Jean-Didier Dardel, « Qu'est-ce qu'une action concertée ? », *Le progrès scientifique* n° 105, février 1967, p. 2-12.

la recherche scientifique et technique, sous la tutelle de la DGRST, et ceci dédoublé en deux périodes de cinq ans, la première fois de 1961 à 1965 et la seconde de 1966 à 1970. Entre 1969 et 1970 se produit le transfert de l'action concertée « Biologie moléculaire » de la DGRST au CNRS, et laquelle survivra au sein du CNRS pendant deux ans pour y conclure définitivement. Je vais considérer ces trois étapes qui semblent correspondre aux phases de décollage (take-off), de stabilisation et de conclusion d'un cycle de développement classique.

Le choix de la biologie moléculaire comme l'une des options de la DGRST a été justifié par celle-ci à l'époque en tant que « le lancement d'une discipline nouvelle »<sup>2</sup>. En effet, la vision que nos acteurs divulgaienent de la biologie moléculaire, était qu'elle constituait « sans doute l'un des événements les plus marquants de la Science moderne, comparable au renouvellement que subit la Physique à partir de 1925 »<sup>3</sup>. Cette même idée nous la trouvons également dans un projet de rapport de conjoncture, dactylographié et non publié, de la commission de Biologie cellulaire du CNRS : « l'entrée dans cette étape moléculaire constitue sans doute pour la Biologie un événement d'une portée comparable au renouvellement de la Physique à partir de 1925 », et ensuite il y est noté que « son extrême importance, universellement reconnue par les biologistes, a été sanctionnée en France par la création d'un Comité de Biologie Moléculaire à la Délégation Générale à la Recherche scientifique et technique »<sup>4</sup>. Ceci sera repris par ailleurs dans le rapport de conjoncture scientifique de 1962/1963<sup>5</sup>. On voit donc quelles étaient la représentation que les savants proposaient de la biologie moléculaire, et la signification stratégique qu'ils accordaient à l'action concertée de la DGRST dans ce domaine.

### *Le CNRS et la biologie*

En même temps que le Comité d'études soutenu par la DGRST finissait son rapport sur la biologie moléculaire, la direction du CNRS s'interrogeait sur l'avenir des sciences biologiques, suite à la diffusion du rapport de Pierre Auger sur les tendances principales de la recherche dans les domaines des sciences exactes et naturelles<sup>6</sup>. Comme l'explique le président de la section de Biologie cellulaire, en réponse à une lettre (du 16 décembre 1960) du directeur général du CNRS, à la lumière « des larges débats, prolongés par des discussions approfondies entre les membres des sous-commission chargées de la rédaction de deux derniers rapports de conjoncture de la section de Biologie cellulaire », il lui

2. DGRST, *Les actions concertées. Rapport d'activité*, Paris : 1965, p. 1.

3. Comité d'études « Biologie moléculaire » : « Rapport général sur la situation présente et l'action à envisager dans le domaine de la biologie moléculaire » (mars 1960) - Archives DGRST, document dactylographié p. 2.

4. Archives CNRS 78039 / 12 : il s'agit d'un brouillon non daté, rédigé vraisemblablement entre 1960 et 1961.

5. CNRS, *Rapport national de conjoncture 1962/1963*, p. 119-120.

6. Une partie de ce rapport fut publiée en 1964 dans la collection « La science vivante » dirigée par Henri Laugier chez PUF, sous le titre *Recherche et chercheurs scientifiques*. Pour les recommandations spéciales concernant les sciences biologiques, voir les pages 70-72.

apparaît que « l'esprit dans lequel a été rédigé ce remarquable rapport est absolument conforme à celui qui a animé les travaux de la section de Biologie cellulaire ». Selon lui : « L'analyse des tendances qui se manifestent actuellement dans le domaine de la Biologie cellulaire et les recommandations spéciales relatives à la Biologie moléculaire, l'Immunologie, la Génétique et la Radiobiologie s'accordent en tous points avec les conclusions auxquelles est parvenue notre section », ce qui n'est pas surprenant car il souligne « les contacts fréquents du professeur Auger avec plusieurs membres de la section; spécialement instruits des exigences nouvelles de la Biologie cellulaire »<sup>7</sup>. Pour ce qui est de la biologie moléculaire dans le rapport Auger, on peut lire ce qui suit :

« Nous groupons sous ce titre [Biologie moléculaire] les différents aspects de la recherche sur la constitution et le rôle des macromolécules biologiques, sur leurs fonctions dans la reproduction et dans le métabolisme, sur leurs associations dans les arrangements intérieurs des cellules. Il se produit en effet une synthèse très féconde entre les doctrines de la biochimie, de la biophysique et de la physiologie cellulaire autour de la notion de macromolécule. La génétique, la radiobiologie cellulaire et enfin la différenciation cellulaire, le vieillissement et le cancer sont également apparentés étroitement à ce domaine. L'ensemble représente l'une des grandes tendances, les plus actives et les plus riches en promesses d'avenir, de la biologie. La mise en route d'un programme international de recherches coordonnées dans ce domaine devrait s'accompagner de l'attribution de ressources suffisantes aux institutions de recherche existants » (p.70).

### *De la recherche fondamentale*

Pour nos acteurs, si la biologie moléculaire a été dès l'abord retenue parmi les premières actions concertées dans la période 1960-1961, « c'est qu'elle représentait alors une discipline nouvelle dont le lancement était à la fois possible et nécessaire. Possible, car dès cette époque, existaient en France des hommes ayant contribué à sa création malgré la modicité des moyens dont ils disposaient. Nécessaire, car dès 1960 il était clair aux yeux des biologistes les plus compétents qu'elle était appelée à étendre son activité à l'ensemble des problèmes biologiques ». Tels sont les termes utilisés par les protagonistes eux-mêmes, en 1970, pour expliquer retrospectivement l'action concertée biologie moléculaire. Par ailleurs, ils expliquent que la notion même d'action concertée a pu être appliquée à cette discipline fondamentale, « à la condition de concevoir cette action non pas comme devant aboutir dans un temps déterminé à un résultat bien défini à l'avance, ce qui était manifestement impossible, mais comme devant favoriser certaines directions préférentielles de recherche, choisies en raison de leur importance actuelle ou prospective »<sup>8</sup>. Ceci n'a pas été

7. Archives CNRS 780309 / 12 : lettre de René Couteaux, du 23 janvier 1961, au directeur général du CNRS, Jean Coulomb. Les rapports de conjoncture auxquels R. Couteaux fait référence dans sa lettre, ce sont bien entendu ceux de 1959 et de 1960.

8. *Le progrès scientifique*, n° 11, Janvier 1972, numéro spécial, rapport de l'action concertée « Biologie moléculaire », p. 2. Voir également *Le progrès scientifique*, n° 153/154, mai-juin 1972, p. 22. Vraisemblablement, ce texte a été rédigé par Jacques Monod et Roger Monier.

## *Cahiers pour l'histoire du CNRS*

acquis de prime abord, il a été le fruit de la résistance de ce groupe de scientifiques à se soumettre au nom du caractère fondamental de la biologie moléculaire, aux critères de gestion d'un mode d'intervention conçu essentiellement pour aider la recherche finalisée. Ainsi, ce groupe de scientifiques réussira d'une part à imposer leur recherche de base à un organisme dont la mission était plutôt d'aider la recherche appliquée, et d'autre part à développer cette activité hors du cadre de l'organisme de recherche fondamentale par excellence qu'est le CNRS. Ce ne sera que par la suite qu'ils chercheront à s'insérer dans cette institution.

### *Comment s'explique la mobilisation progressive du CNRS ?*

Elle s'est réalisée, cette implication du CNRS à la fortune de l'action concertée biologie moléculaire, à travers trois axes d'action développés initialement par le Comité scientifique de 1961-1965 et poursuivis par celui de 1966-1970, à savoir : la construction de nouveaux instituts consacrés à la recherche dans le domaine de la biologie moléculaire, le recrutement de jeunes chercheurs formés au cours de l'action concertée, et la question enfin de la reprise de l'action concertée biologie moléculaire par le CNRS.

Au niveau des activités de recherche soutenues par le Comité scientifique (aussi bien de la première période 1961-1965, que celui de la seconde période 1966-1970), il y a eu cette forme de mobilisation des équipes de recherche CNRS qui furent conventionnées par l'action concertée, et de cette manière, orientées à travailler dans le sens du programme de recherche que le Comité avait défini; de plus il y a eu la promotion au moment du transfert de l'action concertée de la DGRST au CNRS, de certaines unités de recherche, non CNRS, conventionnées par le Comité au statut de laboratoires associés à cet organisme.

Dès le début de l'action concertée, la DGRST a voulu que le Comité biologie moléculaire non seulement informe mais aussi développe des liaisons avec les organismes de recherche et en particulier avec le CNRS<sup>9</sup>. C'est ainsi qu'en avril 1961, par exemple, le Comité se réunissait avec la direction du CNRS, pour lui communiquer l'action déjà entreprise et ses prolongements en 1962<sup>10</sup>. On doit remarquer par ailleurs, que les relations des membres du Comité avec le CNRS n'étaient pas seulement

9. On sait qu'à partir des décrets de décembre 1959 concernant la reorganisation du CNRS, le Délégué général siège au Conseil d'administration et au Directoire du CNRS. Archives CNRS 860369 / 48 : procès verbal de la séance du Conseil d'Administration du 23 décembre 1959 ; Maurice Reclus, membre de l'Institut, président du Conseil, salue la présence de Pierre Piganiol et lui souhaite la plus cordiale bienvenue.

10. Archives DGRST procès verbal de la réunion du 24 mars 1961 p. 3. Je n'ai pas pu trouver de traces de cette réunion dans les archives du CNRS. Mais il y a dans ces archives, versément 800484, un document dactylographié (3 p.) de la DGRST, daté de mai 1962 où sont exposées les activités du Comité scientifique de Biologie moléculaire en 1961, détaillant ses quatre principaux axes d'action : i) l'encouragement de certains travaux de recherche, ii) la construction de laboratoires, iii) la formation de chercheurs, iv) l'information et le contrôle.

« extérieures », puisqu'un nombre important d'entre eux agissait également de l'intérieur, notamment au niveau des commissions scientifiques du Comité national (en particulier dans les sections de Chimie biologique et de Biologie cellulaire), mais aussi à partir de la direction de certains laboratoires, ou bien en tant que membres des comités de directions des laboratoires propres CNRS.

En somme, comme le montrent les tableaux 3, 5 et 6 (voir l'annexe) ce groupe de scientifiques était bien implanté au CNRS, lorsqu'ils ont décidé entre 1959 et 1960 de lancer la « Biologie moléculaire » à partir de la DGRST, et sous la forme d'une action concertée.

### *Un vaste programme de constructions*

L'analyse de ce qui s'est passé entre les membres du Comité scientifique, la DGRST et le CNRS à propos de la construction des nouveaux instituts de biologie moléculaire proposée par le Comité scientifique de l'action concertée, montre que cette histoire comporte deux volets : d'une part les constructions de Gif-sur-Yvette et de Marseille, dont les acteurs principaux sont respectivement Slonimski<sup>11</sup> et Desnuelle ; celles-ci vont donner lieu au Centre de génétique moléculaire de Gif et au Centre de Biochimie et Biologie moléculaire de Marseille ; ce sont des constructions proposées par la DGRST concernant des laboratoires propres du CNRS. A propos de ces constructions, on voit se développer, entre 1961 et 1964, une pression « interne » sur la direction de cet organisme, menée par les sections (ou commissions) de Chimie biologique et de Biologie cellulaire du Comité national, en faveur du programme de construction proposé (de l'« extérieur ») par le Comité de « Biologie moléculaire » de la DGRST.

D'autre part, nous avons le projet de Jacques Monod à l'Institut Pasteur, qui aboutira finalement à la construction de deux nouveaux laboratoires, l'un à l'Institut Pasteur (l'actuel Institut Jacques Monod) et l'autre sous la forme mixte CNRS-Université de Paris, c'est l'Institut de biologie moléculaire (IBM). Le fait est que le projet de Monod trouva tout de suite, en 1961, l'opposition de la direction de l'Institut Pasteur



11. Il est en réalité l'acteur principal dans cet acte et non pas Ephrussi. Durant cette période, Ephrussi sera absent, il était parti aux Etats-Unis pour un long séjour, et c'est Slonimski, sous-directeur du laboratoire de génétique physiologique, qui le remplacera au sein du Comité scientifique, et aura la tâche de mener à bien ce plan de construction, on pourrait presque dire qu'entre Ephrussi et Slonimski il y a le passage de la génétique physiologique (ou classique) à la génétique moléculaire. Ephrussi recevra la médaille d'or du CNRS en 1968, et Slonimski (qui avait été son élève) en 1985. Pour ce qui concerne les rapports entre ces deux chercheurs et la direction du Centre de génétique moléculaire, voir dans les Archives CNRS 780369 / 11, le procès verbal de la réunion de la commission de Biologie cellulaire des 29, 30 novembre et 1er décembre 1966, p. 3-4; et dans le versement 860369 / 48, le procès verbal de la séance du Comité central provisoire des 14 et 15 janvier 1971, p. 14-15.

à l'époque<sup>12</sup>. C'est alors que l'on envisage la possibilité, grâce à l'initiative du doyen Marc Zamanski, de le faire au quai St-Bernard, dans les terrains de la Faculté des sciences de Paris. Ce projet serait adopté (en 1965) par le CNRS et réalisé sous la forme mixte CNRS-Université<sup>13</sup>. Entre temps, à la suite des changements qui se sont produits au niveau de la direction de l'Institut Pasteur<sup>14</sup>, Monod revient sur son ancien projet, et qu'il réussit à le mener à bien.

Il faut noter, au passage, que les projets concernant le domaine biomédical, où le CNRS n'a pas été impliqué, se développent sans grands problèmes et sont les premiers à se réaliser (Latarjet, Mathé et Schapira). Mais celui de Schapira (l'IPM c'est-à-dire l'Institut de pathologie moléculaire), qui demanda l'autorisation de commencer les travaux en 1962, déclencha de la part de Desnuelle une lutte au sein du Comité scientifique de l'action concertée et auprès de la direction du CNRS, pour que son projet ne soit aucunement retardé vis-à-vis de celui de Gif, qui avait été considéré prioritaire<sup>15</sup>.

12. Archives DGRST procès verbal de la réunion du 8 novembre 1961 p. 5. Comme André Lwoff écrit dans *Jeux et Combats* (Paris : Fayard, 1981) p. 88 il y eut d'abord un échange de vues entre le directeur et le président du conseil d'administration, lequel, notons-le en passant, véhiculait d'illustres chromosomes. La question fut ensuite débattue en conseil d'administration. La décision tomba comme un couperet : « La biologie moléculaire n'intéresse pas l'Institut Pasteur ». D'après ce que nous savons, ce n'est pas, comme écrit Lwoff (p. 88), le CNRS qui proposa à l'Institut Pasteur de créer en son sein un Institut de biologie moléculaire, mais la DGRST, et ceci à l'initiative du programme de constructions proposé par le Comité scientifique. Selon l'avis de E. Wollman, le refus de la direction de l'Institut Pasteur s'était appuyé dans la volonté de sauvegarder l'autonomie financière de l'Institut Pasteur vis-à-vis de l'Etat (entretien avec M. Callon, 1975). On peut consulter à ce sujet ce que Lwoff écrit dans l'ouvrage ci-dessus cité, p. 69, p. 73 (dans cette page il est indiqué que l'Institut Pasteur réussit à maintenir son équilibre financier jusqu'en 1962) et p. 78.

13. Archives DGRST procès verbal de la réunion du 18 décembre 1964 p. 3 La création de l'Institut de biologie moléculaire du quai St-Bernard est soumise par P. Jacquinot, au Directoire dans sa session des 9 et 10 décembre 1965 (Archives CNRS 860369 / 47), et au Conseil d'administration le 18 décembre 1965 (Archives CNRS 860369 / 48). Le *Rapport d'activité* de 1966 fait état de la création d'un importante Institut de Biologie moléculaire, lié par convention à la Faculté des sciences de Paris, qui doit être édifié sur les terrains de la Faculté, quai Saint-Bernard, et dont le directeur provisoire est M. Dedonder, Directeur de Recherche au CNRS, Chef de service à l'Institut Pasteur, nommé Professeur à la Faculté des Sciences à compter du 1er octobre 1966 » (p. 8), les membres du comité provisoire étaient : Champetier, G. Cohen, F. Gros, F. Jacob, Lwoff, F. Morel, Monod et Słonimski (Archives CNRS 800484 / 1 : arrêté de nomination du 8 juillet 1966, signé par P. Jacquinot, directeur général du CNRS). En 1970, l'Institut est inauguré et Dedonder devient son directeur (voir Archives CNRS 860369 / 47 : compte rendu de la session du 24 avril 1970 du Comité Central Provisoire; voir aussi le *Rapport d'activité* de 1970 p. 84).

14. Comme explique Dedonder, la proposition d'un institut de biologie moléculaire à l'Institut Pasteur est à « l'origine de la révolution pasteurienne », car le Conseil d'administration de l'Institut Pasteur l'avait refusé, et c'est cela qui a conduit le Conseil après le prix Nobel en 1965 de Jacob Lwoff et Monod, à sa démission, et selon Dedonder « à ce que l'on appelle entre nous la révolution » (J.F. Picard et X. Polanco, entretien avec R. Dedonder, le 24 février 1989).

15. Archives DGRST, procès verbaux des réunions du 8 novembre et du 14 novembre 1961; Archives CNRS 780309 / 11, l'échange de lettres entre Desnuelle et le directeur adjoint P. Drach, et le directeur général J. Coulomb, dans leurs notes manuscrites au marge de la lettre de Desnuelle à P. Drach du 2 février 1961, on perçoit l'attitude de la direction du CNRS de ne pas trop s'engager sans obtenir l'avis favorable de la section scientifique correspondante.

Les directions du CNRS (celles de J. Coulomb d'abord et de P. Jacquinot ensuite) ont été très tôt mises au courant et amenées à participer à ce programme de constructions<sup>16</sup>. Les tiraillements à ce propos seront nombreux aussi bien entre les membres du Comité, qu'entre la DGRST et le CNRS, en ce qui concerne les laboratoires de Gif-sur-Yvette (Ephrussi, Slonimski) et de Marseille (Desnuelle), comme le témoignent les procès-verbaux du Comité scientifique et les échanges de lettres entre la Délégation générale et la direction du CNRS<sup>17</sup>. Les sections de Chimie biologique et de Biologie cellulaire soutiennent avec force la construction de nouveaux bâtiments pour la génétique moléculaire à Gif et les projets de création des instituts de biologie moléculaire de Marseille et du quai Saint-Bernard à Paris, ce qu'elles expriment clairement dans le rapport de conjoncture scientifique de 1963/1964<sup>18</sup>. Dans son rapport de conjoncture scientifique de 1960, la commission de Chimie biologique exprime déjà le vœu que « le projet d'un Institut de Biologie moléculaire soit réalisé »<sup>19</sup>. Et l'année suivante elle recommande « la réalisation immédiate » du centre de Marseille « prévu dans le plan quadriennal du CNRS », et « la création rapide » de l'Institut du quai Saint-Bernard<sup>20</sup>.

Il me semble que la passion que nos scientifiques du Comité de l'action concertée ont mise dans cette histoire de constructions, peut s'expliquer en partie par l'association intime qu'ils établissaient entre la notion de biologie moléculaire, et celle de « centre polyvalent », qu'ils proposaient aux décideurs des institutions de politique scientifique (DGRST), et de recherche (CNRS).



16. Archives CNRS 780309 / 11. Comme suite à la demande que J Coulomb aurait faite à Wurmser au cours d'un entretien, Pierre Piganiol, Délégué général, lui adresse le 14 février 1961, un exemplaire du compte rendu de la réunion du Comité en date du 25 janvier 1961, où se trouve en annexe le tableau (date du 3 février 1961) sur « Les recommandations du Comité « Biologie moléculaire » en matière d'investissements immobiliers, pour le 4ème Plan de modernisation et d'équipement ». Ce tableau est celui que nous citons dans l'annexe de notre travail. L'entretien entre Wurmser et Coulomb est mentionné dans une lettre de Desnuelle à Coulomb du 2 février 1961.

17. Archives DGRST, procès verbaux des réunions du 22 septembre 1961, p. 2; du 13 octobre 1961, p. 2; du 25 octobre 1961, p. 4; du 8 novembre 1961, p. 5-6; du 14 novembre 1961 (Desnuelle adresse une lettre à Wurmser contestant les décisions prises par le Comité de l'action concertée); du 1er mars 1963, p. 5; du 3 octobre 1963 p. 1; du 10 avril 1964, p. 5; du 30 octobre 1964, p. 2; du 18 décembre 1964, p. 2. Archives CNRS 780309 / 11, pour l'échange de lettres entre la DGRST et le CNRS (14 février 1961), et entre Desnuelle et la direction du CNRS (2 février 1961).

18. CNRS, *Rapport national de Conjuncture 1963/1964*. Pour la section 14 de Chimie biologique voir tome II pages 108 et 109-110; pour la section de Biologie cellulaire les pages 156 et 163 notamment.

19. CNRS, *Ibid.* 1960, p. 191.

20. CNRS, *Ibid.* 1961/1962, p. 100. Dans ce document, le centre de Marseille est désigné Institut de Biochimie, et celui du quai Saint-Bernard, Institut de Biochimie et de Biophysique, c'est-à-dire que la dénomination de biologie moléculaire disparaît en faveur de celle de Biochimie - Biophysique.

### Une traduction immobilière de la notion de biologie moléculaire

Comme le montre le tableau 8 (voir annexe), ce programme comportait, des « centres polyvalents » selon le langage de l'époque, qui étaient les vrais instituts de biologie moléculaire où il s'agissait de réunir les diverses disciplines et équipes nécessaires à sa formation. De plus, ce programme d'investissements immobiliers comprenait également des unités de recherche à vocation biomédicale où la biologie moléculaire s'appliquerait à la médecine<sup>21</sup>.

En vérité, ces bâtiments et notamment les « centres polyvalents » étaient pour les membres du Comité scientifique une manière de traduire la notion de biologie moléculaire dans des termes immobiliers. En effet, la biologie moléculaire avait été le nom choisi pour désigner cette démarche (ou recherche) dont le but ultime serait « l'interprétation des phénomènes de la vie au niveau chimique et physique, c'est-à-dire en définitive au niveau des molécules dont sont constitués les êtres vivants. En ce sens, la Biologie Moléculaire — encore que le mot soit nouveau — ne serait pas une discipline nouvelle. Elle engloberait tous les aspects physiques et chimiques de la Biologie » (p.1). Elle avait ses origines dans la fusion de la Biochimie et de la Génétique : « A cette fusion, d'où est née la Biologie Moléculaire, d'autres disciplines ont largement contribué en apportant leur matériel, leurs principes ou leurs techniques : la Microbiologie, l'Immunologie, la Cytologie, la Biophysique avec ses diverses branches, la Chimie-Physique, la Cristallographie, la Chimie théorique, la Radiobiologie » (p.2).

Dans le rapport de conjoncture scientifique de 1959 de la section Biologie cellulaire, la même définition est utilisée, mais pour désigner la biologie cellulaire et non la biologie moléculaire. En vérité, derrière cette équivalence ou synonymie, c'est une concurrence qui apparaît entre ces deux appellations, pour désigner institutionnellement l'ensemble du champ. En tout cas, le terme de « centre polyvalent » sert à signifier l'espace physique de cette définition, c'est-à-dire les locaux à construire ou à aménager, où la recherche en biologie moléculaire pourrait se développer grâce au rassemblement et à la coopération des équipes travaillant dans ces divers domaines. Ils devaient rendre possible la « collaboration étroite entre biologistes, biochimistes et physico-chimistes »<sup>22</sup>.

En 1960, le Comité d'étude évalue à environ 200 personnes les chercheurs travaillant en biologie moléculaire (p.9). Alors on peut même « songer à regrouper dans trois ou quatre grands instituts de biologie moléculaire tous les travailleurs qualifiés qui dès maintenant s'y consa-

21. Rapport général sur la situation présente et l'action à envisager dans le domaine de la Biologie moléculaire. Archives DGRST, document dactylographié (19p) produit par le Comité d'étude 1960.

22. Rapport de l'action concertée Biologie moléculaire 1970, dans *Le progrès scientifique*, n° 11, Janvier 1972, numéro spécial, p. 10 : « Puisqu'il était avéré dès l'origine que de nouveaux progrès scientifiques étaient, dans une large mesure, conditionnés par les possibilités de collaboration étroite entre biologistes, biochimistes et physico-chimistes, la construction d'ensembles de laboratoires assez vastes pour les réunir paraissait s'imposer ».

cent ». Et comme le rappellera le rapport d'activité de 1961 : « *Ansi que l'avait souligné le rapport général, la construction de nouveaux laboratoires à mettre à la disposition des groupes travaillant en biologie moléculaire, est apparue comme l'une des nécessités les plus impérieuses et les plus urgentes en vue du développement de cette discipline* »<sup>23</sup>.

Pourtant, à la fin du IV<sup>e</sup> Plan, comme le note le rapport d'activité de l'action concertée, en 1970, « les centres de biologie moléculaire proprement dits, dont la structure correspondait mieux aux objectifs de l'action concertée, ont été les derniers à être réalisés », à savoir le Centre de biochimie et de biologie moléculaire de Marseille, l'Institut de Biologie moléculaire de Paris, et le Laboratoire de biologie moléculaire de l'Institut Pasteur; ceux-ci se seraient principalement heurtés, selon ce document, « à la rigidité des cadres administratifs, à la complexité des contrôles et aux lenteurs qui en ont découlé », mais aussi en partie pour les deux derniers aux « problèmes d'implantation propres à la région parisienne »<sup>24</sup>. En revanche, les constructions programmées dans le secteur biomédical n'auraient pas connu les mêmes difficultés<sup>25</sup>. Au terme de la période 1961-1970, une enquête auprès des groupes conventionnés avait permis une évaluation de l'évolution des surfaces de laboratoires consacrés pour l'essentiel à des recherches de biologie moléculaire. « En 1960, cette surface pouvait être estimée à environ 6.800 m<sup>2</sup>. En 1965, elle était passée à 11.400 m<sup>2</sup>, soit une augmentation de 68 %, très inférieure aux objectifs fixés pour le IV<sup>e</sup> Plan. En 1970, elle est évaluée à 25.000 m<sup>2</sup>, ce qui représente vraisemblablement une extension raisonnable pour le présent »<sup>26</sup>.

### *Des locaux mais aussi et surtout des chercheurs*

Parallèlement, et en même temps qu'il bâtissait, le Comité scientifique de l'action concertée biologie moléculaire, s'attaquait au problème de la formation des jeunes chercheurs. Encore une autre initiative qui n'était pas non plus prévue par la DGRST dans sa conception initiale des actions concertées, mais pour les membres du Comité, il s'agissait de doter la biologie moléculaire à la fois de laboratoires où se développer, et de former de vrais « biologistes moléculaires »<sup>27</sup>. A ce propos nous devons considérer d'une part la formation proprement dite de ces jeunes chercheurs, d'autre part la question de leur recrutement par le CNRS à

23. DGRST, *Les actions concertées. Rapport d'activité 1961* (Paris), voir p. 44-45.

24. *Le progrès scientifique*, n° 11, janvier 1972, numéro spécial, p. 10.

25. A savoir les centres de pathologie moléculaire (Schapira), de cancérologie et d'immunogénétique (Mathé) et de radiobiologie fondamentale (Latrjet). Voir le tableau 8 dans l'annexe.

26. « Une action concertée d'un caractère particulier : Biologie moléculaire », dans *Le progrès scientifique*, n° 153/154, mai-juin 1972, p. 26.

27. D'après J. Ben-David et R. Collin, « Social Factors in the Origins of New Science : The Case of Psychology », *American Sociological Review*, XXXI, 4 (1966), p. 451-465, l'émergence d'une nouvelle discipline scientifique « se développe lorsque diverses personnes s'intéressent à une idée nouvelle non seulement en tant qu'elle a un contenu intellectuel, mais aussi en tant qu'elle est un moyen potentiel d'établir une nouvelle identité intellectuelle et en particulier un nouveau rôle professionnel ».

l'instigation du Comité de biologie moléculaire de la DGRST (ceci s'est posé surtout entre 1968 et 1972). Celle-ci a été la tâche essentielle sinon exclusive du troisième et dernier Comité de l'action concertée (entre avril 1970 et décembre 1972).

Mais il y a un troisième aspect, celui de produire dans un laps de temps relativement court, une « masse critique », un nombre suffisamment important de chercheurs. Au nombre des objectifs proposés en 1961 par le Comité de biologie moléculaire, figurait le doublement du nombre de chercheurs au cours du 4ème Plan<sup>28</sup>. On estimait en 1960 à environ 150 ou 200 le nombre de chercheurs travaillant effectivement en biologie moléculaire. Ce nombre était de 300 environ à la fin de 1966. Au lieu de doubler en l'espace de cinq ans comme ils l'avaient prévu, les membres du Comité constatent que : « L'expansion a été bien plus limitée par les disponibilités en locaux que par des difficultés de recrutement », et ils corrigeant leur objectif pour la période 1966-1970 : « Il semble actuellement raisonnable de se fixer pour but d'atteindre un effectif d'environ 500 chercheurs travaillant en biologie moléculaire à la fin de la période couverte par le Ve Plan, soit un accroissement d'environ 66 % sur le nombre actuel »<sup>29</sup>.

Au sein du CNRS, les sections de Chimie biologique et de Biologie cellulaire elles aussi menaient à l'époque une active campagne visant à augmenter le recrutement de chercheurs dans chacun de ces deux domaines, surtout la section de Chimie biologique comme on le voit dans ses rapports de conjoncture de 1959, de 1960 et de 1963, où elle demande « une augmentation de 50 chercheurs par an à la section »<sup>30</sup>. La commission de Biologie cellulaire estimait en 1963 « que d'ici la fin de la période couverte par le Ve Plan, le nombre de ses chercheurs devrait être doublé »<sup>31</sup>.

### *La formation de jeunes chercheurs*

La formation de jeunes chercheurs était d'autant plus importante et d'actualité, qu'aucun enseignement structuré de biologie moléculaire n'existeit en 1961 en France. Afin de suppléer une telle défaillance de l'enseignement supérieur scientifique, le Comité avait adopté une politique de formation et le moyen retenu fut la création de bourses de formation, offertes à des étudiants ayant en général achevé des études supérieures dans le cadre des écoles nationales ou des facultés. L'un des buts poursuivis par cette politique était d'orienter vers la biologie moléculaire un certain nombre d'étudiants particulièrement brillants que

28. Rapport du Comité publié dans *Le progrès scientifique*, numéro spécial, janvier 1967 p. 18.

29. *Ibid.*

30. CNRS, *Rapport National de Conjoncture 1963/1964*, tome II p. 113, voir pp. 103-104, 105-106, 107; et les *Rapports nationaux* de 1959, p. 145; et 1960, p. 192.

31. CNRS, *Rapport National de Conjoncture 1963/1964*, tome II p. 158.

la nature de leur études supérieures initiales aurait sinon détournés de cette discipline en voie d'émergence. Cet essai paraissait aux yeux des membres du Comité d'autant mieux justifié *a priori* que la recherche en biologie moléculaire exigeait de plus en plus une formation très solide dans les domaines des sciences physiques et chimiques.

La formation de chercheurs était également une des préoccupations des commissions scientifiques du CNRS. En 1959, la commission de Biologie cellulaire considérait « que le problème du recrutement et de la formation des chercheurs est de beaucoup le plus important », et insistait « sur la nécessité de lui attribuer une priorité absolue, sans laquelle toute réforme tendant seulement à accroître les moyens matériels de la recherche et le nombre des laboratoires serait vaine ». La commission de Chimie biologique estimait « que le problème de la formation des hommes prime celui de la création des laboratoires qu'ils seront appelés à animer »<sup>32</sup>, et dans son rapport de conjoncture de 1960, elle voyait qu'il était indispensable « d'assurer un large recrutement à la base, au niveau des stagiaires, qui seul, permettrait de procéder à une sévère sélection » (p.192). Et dans ce même rapport de conjoncture, on peut également lire : « La commission de Biologie Cellulaire estime que la première condition du développement dans notre pays des diverses branches scientifiques relevant de sa compétence, réside dans une initiation aussi rapide que possible d'un nombre élevé de chercheurs à ces nouvelles méthodes. Elle propose en conséquence que soit accordée une priorité absolue à la formation de chercheurs et, dans ce but, qu'au cours des cinq années à venir un nombre élevé (plusieurs dizaines) de bourses soit attribuées à de jeunes chercheurs, afin qu'ils puissent effectuer des stages de recherche et d'étude dans des laboratoires français ou étrangers » (p.210). Dans le rapport de conjoncture 1962/1963, elle demande au CNRS « de former de jeunes chercheurs grâce à un vaste programme de bourses » (p.129-130) dans le domaine de la « génétique biochimique » (autrement dit, génétique moléculaire). On peut donc dire que la demande de nouveaux chercheurs existait. Le problème était plutôt du côté de l'offre comme le Comité de l'action concertée le voyait bien.

### *Des bourses pour former des « biologistes moléculaires »*

La procédure d'attribution des bourses de formation avait conduit le Comité de l'action concertée à faire un tri particulièrement soigneux<sup>33</sup>. Pour la période 1962-1965, 36 candidats seulement avaient été retenus sur 322 candidatures enregistrées. Les contrats de formation étaient gérés par

32. CNRS, *Ibid.* 1959 p. 146 (Chimie biologique) et p. 154 (Biologie cellulaire).

33. La procédure de formation est commentée au sein des laboratoires du CNRS. Par exemple, dans le comité de direction du laboratoire de photosynthèse dont le directeur est A. Moyse et le sous-directeur J. Lavorel, au moment où l'on discute sur la nécessité et les difficultés du recrutement de chercheurs formés à la physico-chimie et orientés vers la recherche en biologie, Wurmser communique à ses collègues les observations qu'il a pu faire lors de la formation des chercheurs en biologie moléculaire - Archives CNRS 800484 / 1 : procès verbal de la réunion du 21 février 1964, du Comité de direction du laboratoire de Photosynthèse p. 2-3.

*Cahiers pour l'histoire du CNRS*

la chaire de Biochimie cellulaire de la Faculté des sciences de Paris, dont le titulaire était René Wurmsser, président du Comité scientifique biologie moléculaire. De 1963 à 1970 un total de 65 avait été attribué à des candidats dont le tableau ci-dessus montre l'origine.

organisme d'origine	nombre
Ecole normale supérieure	05
Ecole polytechnique	09
Autre grandes écoles	08 ..... 22
Licenciés ou maîtres ès sciences physiques	11
Licenciés ou maîtres ès sciences chimiques	14 ..... 25
Licenciés ès sciences naturelles	05
Docteurs en médecine	11
Docteurs vétérinaires	02
Total	65 (47)

Source : Rapport d'activité de 1970 de l'action concertée « Biologie moléculaire », *Le Progrès scientifique* n° 11, janvier 1972, p.12.

On voit que l'objectif de ce programme était bien de recruter principalement des jeunes gens provenant des grandes écoles nationales (34 %) et des universités (46 %) et formés aux sciences exactes (83 %, contre 17 % de licenciés ès sciences naturelles), afin de les orienter vers la biologie, et de compléter leur formation de base, généralement excellente en mathématiques, en physique et en chimie, par les éléments de biologie indispensables. Seulement 17 % des boursiers venaient de la médecine. Le critère de choix que le Comité privilégiait était donc manifeste, et même dans l'éventualité des personnes déjà engagées par un organisme de recherche comme le CNRS par exemple, on voit qu'un contrat de formation pouvait leur être attribué pour autant qu'il s'agissait comme le proposait Monod au Comité, « d'une conversion ou d'une réorientation, par exemple d'un physicien vers la biologie »<sup>34</sup>.

Le tableau suivant montre que le taux de réussite (85 %) peut être considéré comme très satisfaisant, puisque 15 % seulement des boursiers n'ont pas poursuivi leur formation et n'ont pas été reclasés dans un organisme de recherche. Il est par ailleurs intéressant de voir comment les échecs se répartissent en fonction de la formation d'origine :

n'ont pas poursuivi leur formation :	10
— grandes écoles	04 (s/total de 22)
— licenciés en physique	02 (s/total de 11)
— licenciés en chimie	03 (s/total de 14)
— médecins	01 (s/total de 11)

Source : Rapport d'activité 1970 de l'action concertée « Biologie moléculaire », *Le progrès scientifique* n°11, janvier 1972, p.12.

34. Archives DGRST, procès verbal de la réunion du 25 octobre 1961 p. 2.

La répartition des échecs est assez uniforme. Les responsables de l'action concertée voyaient là une preuve que leur démarche était justifiée, « en particulier dans la mesure où elle concernait les anciens élèves d'Ecole scientifique à orientation non biologique »<sup>35</sup>.

Le reclassement des stagiaires a été très tôt évoqué par Monod, en présence de Pierre Guillaumat, ministre délégué auprès du Premier ministre, qui rendait visite au Comité le 13 octobre 1961. Pour Monod, il fallait prévoir leur recrutement par l'université et le CNRS, estimant qu'une expansion assez importante des disciplines constitutives de la biologie moléculaire était envisageable dans l'avenir, et que les stagiaires que le Comité était en train de sélectionner et de former devraient donc sans difficulté trouver place dans l'université et dans le CNRS et les autres institutions de recherche<sup>36</sup>.

La politique adoptée par le Comité à ce sujet a été claire : les contractuels devaient entrer dans un cadre institutionnel stable et plus particulièrement au CNRS. L'action concertée formait les chercheurs, que le CNRS se devait de recruter en tant qu'organisme de recherche<sup>37</sup>. Telle était la division de rôles qui est manifeste dans ce domaine, touchant les relations entre le Comité de la DGRST et le CNRS. Ceci fut une constante, puisque cette division de rôles imposée par l'action concertée s'est maintenue comme on le verra jusqu'à la fin en 1972 au sein du CNRS lui-même.

Il est certain qu'au moment où l'on crée un nouveau domaine de recherche, se pose avec une particulière importance, non seulement le problème de la formation de ceux qui vont ensuite le développer, mais aussi celui du cadre institutionnel où ces jeunes chercheurs devront travailler, et le premier visé par le Comité de l'action concertée « Biologie moléculaire » de la DGRST, a été le CNRS en tant que structure (institution) de recherche, et notamment de recherche fondamentale. Il n'y avait pas à l'époque dans le domaine des sciences de la vie, un autre cadre institutionnel non universitaire de recherche fondamentale. Certes, il y avait l'INH (c'est-à-dire l'Institut National d'Hygiène) mais ses missions étaient l'hygiène publique et la recherche médicale. Il existait à cet égard un accord tacite entre ces deux institutions, ou plutôt entre leurs directeurs respectifs, Coulomb et Bugnard, au CNRS la recherche biologique fondamentale, à l'INH la recherche médicale<sup>38</sup>. Ce n'est qu'en 1964 que l'INSERM (Institut national de la santé et de la recherche médicale) a été créé, et il était encore trop jeune pour concurrencer le CNRS à ce sujet. En outre, les commissions de Chimie biologique et de Biologie cellulaire notamment, mènent, à l'intérieur du CNRS, une forte politique de recrutement de nouveaux chercheurs ; l'heure était à l'expansion.

35. Texte sans signature intitulé « Une Action Concertée d'un caractère particulier : Biologie moléculaire », dans *Le progrès scientifique*, n°153-154, mai-juin 1972 p. 27.

36. Archives DGRST, procès verbal de la réunion du 13 octobre 1961 p. 3-4.

37. Selon F. Gros, ça n'a pas été sans mal, parce que le CNRS n'a pas bien accepté l'idée selon laquelle la DGRST pouvait imposer une préselection des candidats en se substituant à l'avis des sections du Comité national (J.P. Gaudilliére et X. Polanco, entretien avec F. Gros).

38. J.F. Picard : Entretien avec J. Coulomb, le 22 avril 1986.

sion dans ces domaines. Pourtant l'équivoque reposait sur le fait que la demande des uns était de « biologistes », tandis que l'offre des autres n'était que des « biologistes moléculaires », qui seraient les acteurs d'une nouvelle pratique scientifique là où la tradition « naturaliste » et « descriptive » (et donc anti-réductionnistes) était prédominante<sup>39</sup>.

### *De l'avenir de l'action concertée*

Aussi bien le programme de construction que j'ai analysé auparavant, que celui de formation de jeunes chercheurs en biologie moléculaire, que nous venons de voir, rendaient de plus en plus évident au fur et à mesure de leur développement, le fait que l'action concertée était une opération que l'on pouvait difficilement arrêter, qu'il fallait en toute logique la prolonger. Considérons donc maintenant ce dernier aspect des relations entre le Comité de l'action concertée, la DGRST et le CNRS.

Le tableau ci-dessous détaille le nombre de fois que ce sujet a été évoqué au sein des Comités de l'action concertée, et il y est noté également les options qui ont été discutées à ces occasions :

1963	25 janvier	(1)	Options : 1) le renouvellement
	13 décembre	(2)	par la DGRST, 2) la reprise
1964	14 février	(3)	par le CNRS, 3) l'EMBO
	30 octobre	(4)	
1967	3 mars	(1)	Un seul objectif :
	23 juin	(2)	La reprise par le CNRS
	6 novembre	(3)	
1968	10 mai	(4)	
	11 octobre	(5)	
1969	20 juin	(6)	
	31 octobre	(7)	

Source : Archives DGRST, procès verbaux des réunions du Comité « Biologie moléculaire ».

On voit en somme s'étaler trois options au cours de la période 1961-1965 : la première et qui retient les vœux du Comité, est la reconduite de l'action concertée par la DGRST pour une nouvelle période de cinq ans (1966-1970); la seconde est sa reprise par le CNRS, c'est une solution qui n'est envisagée qu'à travers une réorganisation interne du CNRS en vue de produire une structure spécifique à la biologie moléculaire; la troisième option qui a été évoquée pour un instant, c'est le recours à l'EMBO (l'Organisation Européenne de Biologie Moléculaire).

39. Les témoignages de Slonimski et de L'Héritier font référence à la prédominance de cette tradition « naturaliste » et « descriptive » dans la biologie française. P. Slonimski dans son entretien avec J.F. Picard et E. Pradoura, (le 19 février 1986), et Ph. L'Héritier, dans l'entretien avec Picard et Raguenel (le 3 juillet 1986). Pour Slonimski l'opposition qui traversait le champ biologique étaient entre le courant réductioniste et le courant holiste. A poser les choses de cette façon, on peut alors dire que l'action concertée « biologie moléculaire » a contribué à changer la corrélation de forces en faveur du courant réductioniste dans la biologie française.

laire), envisagée comme une sorte de CERN de la biologie moléculaire. Comme on le verra, une chose est claire pour les membres du Comité de Biologie moléculaire : il leur fallait encore une période de cinq ans pour « conditionner » le CNRS à la réception de l'action concertée, dans des circonstances à peu près analogues à celles qu'ils avaient créées à partir de la DGRST. Afin de réaliser cet objectif, le Comité dessine une stratégie qui comporte trois moyens tactiques d'investissement du CNRS : le premier moyen consiste à créer, au niveau du Comité national de la recherche scientifique du CNRS, une section spécialement consacrée à la biologie moléculaire ; le second est le reclassement au CNRS des jeunes chercheurs formés par l'action concertée, c'est le peuplement des sections de Chimie biologique et de Biologie cellulaire en particulier, par ces jeunes biologistes moléculaires ; le troisième est la conversion en « laboratoires associés » au CNRS, de certains laboratoires conventionnés par l'action concertée.

### *Pour le renouvellement de l'action concertée*

Tel est le choix que les membres du Comité privilégient, et ils agissent de la sorte entre 1963 et 1964. Vers la fin de la seconde moitié de 1965 ils atteignent leur but : la reprise de l'action concertée Biologie moléculaire par la DGRST pour une seconde période de cinq ans (1966-1970).

En janvier 1963, le Comité était rappelé par le Délégué général à réfléchir sur la question de son avenir. La réponse du Comité avait été « qu'il n'est pas possible d'envisager son arrêt à la fin de la loi-programme », c'est-à-dire en 1965. La raison que le Comité invoque c'est « que la structure actuelle des organismes existants ne semble pas permettre la reprise par ces organismes de l'action concertée », par conséquent la solution qui leur apparaît la plus raisonnable est simplement « de prolonger l'action concertée pour une période égale à celle couverte par l'actuelle loi de programme », et pendant cette période « la reprise en charge de l'action concertée par le CNRS pourrait être préparée dans la mesure où cet organisme pourrait créer les structures permettant de promouvoir des actions concertées mettant en œuvre des conventions de longue durée sur programme »<sup>40</sup>. Il est donc clair que l'intention du Comité était de se reproduire comme tel à l'intérieur du CNRS, en vue de la mise en œuvre d'un programme analogue à celui de l'action concertée mais de longue durée.

A la fin de cette même année, les membres du Comité se posent à nouveau la question et parmi les différentes solutions envisagées, la seule qu'ils jugent à nouveau comme la plus satisfaisante est « la reconduction de l'action Biologie moléculaire pour la durée d'une nouvelle loi de programme ». L'autre solution qu'ils considèrent est la reprise de l'action par les organismes existants et en particulier par le CNRS. Mais si à longue échéance elle leur apparaît comme la plus raisonnable, elle ne leur semble pas réalisable dans « le court laps de temps imparti ». Ils considèrent qu'une telle solution nécessite deux conditions : d'une part

40. Archives DGRST procès verbal de la réunion du 25 janvier 1963 p. 3.

« un accroissement sensible de crédits », et d'autre part « une modification des structures et du fonctionnement des organismes existants », ce qui leur semble difficile à réaliser d'ici à la fin 1965. Le souhait unanime est donc la reconduction de l'action concertée, ce qu'ils avaient déjà rappelé, d'ailleurs, dans les rapports d'activité de 1962 et 1963<sup>41</sup>. Dans cette même réunion, ils décident de rédiger un document recommandant cette solution à l'usage du Comité consultatif de la recherche scientifique et technique, ou « Comité des sages », et du Ministre délégué auprès du Premier ministre chargé de la recherche scientifique et technique<sup>42</sup>.

### *Les positions des sections de Chimie biologique et de Biologie cellulaire*

Des références explicites à l'action concertée et à sa reprise par le CNRS, se trouvent dans les rapports de conjoncture scientifique 1963/1964 des sections Chimie biologique et Biologie cellulaire<sup>43</sup>. Dans celui de la Chimie biologique, la reprise par le CNRS de l'action concertée est envisagée à travers la formule des recherches coopératives sur programme (RCP), dont elle souhaite qu'elles fonctionnent, par ailleurs, suivant la modalité établie par la DGRST<sup>44</sup>. Elle propose en outre la constitution d'un comité interdisciplinaire : compte tenu que la biologie moléculaire « s'étend sur au moins trois sections, Biologie cellulaire, Chimie physique, Chimie biologique », la section estime « souhaitable qu'une commission interdisciplinaire soit constituée pour assurer la poursuite de cet effort de manière coordonnée »<sup>45</sup>. De son côté, la commission de Biologie cellulaire voit que « l'aide apportée par la DGRST, dans le cadre du IV<sup>e</sup> Plan a eu une influence déterminante », et par conséquent qu'il importe « que cet effort soit poursuivi et développé dans le cadre du V<sup>e</sup> Plan et notamment que les équipes de recherche ayant bénéficié de l'aide de la Délégation Générale continuent à être soutenues soit par la Délégation Générale elle-même, soit par le CNRS ; dans ce dernier cas, il conviendrait évidemment que les ressources du CNRS soient accrues en conséquence ». Selon la commission l'option à faire en biologie moléculaire serait d'orienter l'effort sur l'étude des organismes supérieurs, pourtant elle souligne « que les moyens dont a disposé la section ne lui permettent pas de prendre en charge le développement indispensable des secteurs prioritaires ni la relève éven-

41. DGRST, *Les actions concertées. Rapports d'activité*, volume 1962 p. 65 et volume 1963 p. 180.

42. Archives DGRST procès verbal de la réunion du 13 décembre 1963 p. 1.

43. Si les rapports de conjoncture des années 1959 et 1960 ont servi de base à l'élaboration du 4<sup>ème</sup> Plan (1962-1965), le rapport de 1963/1964 devait servir de base d'élaboration du 5<sup>ème</sup> Plan (1966-1970).

44. Ce mode d'intervention a été créé par le CNRS en 1963. Les recherches coopératives sur programmes (RCP) ont été toujours considérées comme la réponse du CNRS aux actions concertées de la DGRST ; voir par exemple, R. Gilpin, *La science et l'Etat en France*. Paris : Gallimard, 1970.

45. CNRS, *Rapport National de Conjoncture 1963/1964*, tome 2 p. 104, 112, 115. Ici la biologie moléculaire est perçue à travers les études sur la structure et la fonction des protéines et des acides nucléiques, et les actions qu'elle mène sur le RNA et sur la structure des enzymes protéolytiques (p. 104 ; 112).

tuelle de l'aide accordée jusqu'ici à la biologie moléculaire par la DGRST, si celle-ci devait se décharger sur le CNRS de la continuation de son effort »<sup>46</sup>.

On voit donc se dessiner deux positions du côté CNRS, d'une part sa reprise sous la forme d'une RCP, de l'autre la demande explicite de sa reconduite par la DGRST. Je me limite dans ce travail à souligner cet aspect seulement, pendant la première phase (c'est-à-dire entre 1963 et 1965) : d'une part la commission de Chimie biologique apparaît ouverte à la reprise par le CNRS de l'action concertée de la DGRST, sous la forme d'une « recherche coopérative sur programme » (RCP); d'autre part, la commission de Biologie cellulaire voit, en revanche, beaucoup plus les difficultés d'une telle incorporation, et soutient plutôt la reconduite de l'action concertée par la DGRST pour une nouvelle période. Finalement, les commissions (ou sections) du Comité national du CNRS vont déjouer l'ambition du Comité de l'action concertée quant à la création d'une nouvelle section spécialement consacrée à la biologie moléculaire, en assimilant la biologie moléculaire à leurs champs respectifs de compétence disciplinaire : la section de Chimie biologique en établissant une équivalence absolue entre biochimie et biologie moléculaire, la section de Biologie cellulaire en lui accordant simplement le statut d'une approche commune à toutes les disciplines rassemblées par cette section.

### *Pourquoi pas une organisation européenne ?*

Au début 1964, les membres du Comité expriment l'espoir que l'action concertée pourrait être reconduite pour la durée d'une nouvelle loi de programme. Ils considèrent toujours en seconde place sa reprise par le CNRS.

A cette occasion, Monod fait état d'une autre possibilité : celle de la reprise de l'action concertée par l'Organisation Européenne de Biologie Moléculaire (EMBO ou OEBM), qui était en train de se constituer<sup>47</sup>. Bloqué à l'Institut Pasteur, contrarié par des tractations ennuyeuses et laborieuses CNRS-Université pour la mise sur pied de l'Institut de biologie moléculaire de Paris, Monod donne l'impression d'avoir rêvé, pour un instant, projeter l'action concertée au plan européen. A ce moment, il paraît qu'il a voulu jouer (à l'image d'un Bernard Gregory par ailleurs) la carte d'un CERN de la biologie moléculaire. Et dans son esprit, si les autorités françaises responsables acceptaient d'accorder leur soutien à la création de cette organisation européenne.

46. CNRS, *Rapport National de Conjoncture 1963/1964*, tome 2 p. 156 et p. 158 Dans ce document la biologie moléculaire est considérée « la base même de la Biologie moderne » (p. 156).

47. Dans les archives du CNRS 78039/27 se trouve une lettre de F. Jacob adressée à P. Jacquinot directeur général du CNRS, datée 17 février 1964, faisant état de la participation de Ch. Sadron et lui à la réunion d'étude tenue à Genève le 2 février, et lui adressant un rapport (6p dactylographiées) où sont exposés les buts de cette réunion et les décisions qui y ont été prises concernant l'Organisation Européenne de Biologie Moléculaire. Voir à ce sujet J.C. Kendrew, « EMBO and the Idea of a European Laboratory », *Nature*, vol. 218 (1968) p. 840-842.



l'action biologie moléculaire de la DGRST trouverait ainsi son prolongement naturel dans la création de l'organisation européenne. Lwoff qui évoquait les projets en cours de discussion au sujet d'une organisation internationale de recherche sur le cancer, dont la France avait pris l'initiative, pensait qu'une fraction substantielle des crédits accordés par la France devait servir à développer des laboratoires français. Comme Lwoff lui-même le signalait, les Commissions de « Biologie cellulaire » et de « Chimie biologique » du CNRS avaient émis le vœu que si un tel projet était réalisé, il conviendrait qu'une fraction importante de crédits soit réservée aux recherches fondamentales de Biologie cellulaire, dont dépend au premier chef toute solution scientifique. Le Comité partage entièrement cette façon de voir et il fait à son tour le vœu que « l'aide à la recherche fondamentale en biologie cellulaire et moléculaire constitue l'une des préoccupations essentielles d'une éventuelle organisation de recherche sur le cancer », et qu'« également le financement d'une organisation de recherche fondamentale telle que l'EMBO pourrait être assuré par ce moyen »<sup>48</sup>.

### *Discussions au CNRS sur l'avenir de l'action concertée*

C'est dans les sessions du printemps 1964 que les commissions du Comité national et le Directoire discuteront l'avenir de l'action concertée biologie moléculaire et la façon d'opérer sa reprise par le CNRS. Dans un document que la commission de Chimie biologique avait demandé à un de ses membres (Raymond Dedonder), sur les tendances qui se manifestaient dans ce domaine, il est exprimé le souhait que le CNRS développe des actions coordonnées en enzymologie, en endocrinologie et en « biologie moléculaire (si la Délégation ne poursuit pas son action) »<sup>49</sup>. Dedonder lui-même soulignera un peu plus tard, dans le Directoire, les efforts qu'il fallait faire dans quatre domaines principaux : enzymologie, biologie moléculaire, endocrinologie et neurophysiologie<sup>50</sup>. A la même occasion, le Délégué général André Maréchal expose les problèmes qui vont se poser en 1965 pour l'avenir des actions concertées de la DGRST<sup>51</sup>, soulignant que le plus important est l'action concertée biologie moléculaire, qui devrait pouvoir être continuée dans le cadre du CNRS, ce qui pose à la fois une question de crédits et une question

48. Archives DGRST procès verbal de la réunion du 14 février 1964 p. 2.

49. Archives CNRS 780309 / 11 : document dactylographié de 4 p.

50. Archives CNRS 860369 / 47 : Directoire, séance des 15 et 16 avril 1964 p. 8. Au cours de cette réunion le Directoire devait déterminer à la lumière du rapport national de conjoncture scientifique 1963/1964 établi par le Comité national de la recherche scientifique, les orientations générales en matière de recherche fondamentale dans la perspective du 5ème Plan (1966-1970). Il y a eu un très large accord sur l'effort considérable à faire en biochimie et biophysique en France.

51. Archives CNRS 860369 / 47 : Directoire, procès verbal de la séance des 15 et 16 avril 1964 p. 28. Il s'agit notamment de trois actions concertées : biologie moléculaire, océanographie, conversion des énergies. Selon Maréchal : l'action concertée « océanographie » devrait se poursuivre au sein d'un centre national d'études océanographiques en projet. L'action « conversion des énergies » devrait pouvoir se morceler entre plusieurs ministères. Quant aux trois autres actions concertées Cancer, Nutrition et Neurophysiologie les crédits étaient plus faibles.

d'emplois pour la prise en charge des personnels qui étaient rémunérés sur contrats. Le Directoire souligne la gravité du problème, qui risquait de provoquer la disparition de certaines équipes, à un moment où, par ailleurs, on voyait que les crédits du NHI (Institut National de Santé des Etats Unis) se réduisaient et allaient être supprimés. Le directeur du CNRS, P. Jacquinot, est d'avis que si le prolongement d'une action concertée est scientifiquement nécessaire sous la même forme, elle doit continuer quelques années de plus au sein de la DGRST. Mais s'il s'agit d'un relais par les organismes de recherche, il considère indispensable que soit alors opéré un transfert des crédits et des emplois, en sus du budget normal. En outre, il voit comme « structure d'accueil » possible dans le cadre du CNRS, celle des recherches coopératives sur programme (RCP). P. Aigrain, directeur des enseignements supérieurs du MEN, et Thibault, directeur de recherche à l'INRA, insistent sur la nécessité du transfert des crédits et des postes. Enfin, le Directoire émet l'idée que ces opérations de transfert puissent s'effectuer de façon progressive, par tranches, sur une période de trois ans.

En revanche, la commission de Biologie cellulaire, manifeste son inquiétude quant à la reprise de la Biologie moléculaire par le CNRS sous la forme d'une recherche coopérative sur programme. En effet, dans sa séance de mai et à laquelle participent Bessis, Lwoff, Slonimski et Wollman, après une discussion, elle adopte la motion suivante<sup>52</sup> :

« La Commission de Biologie Cellulaire accueille favorablement le principe des Recherches coopératives sur programme qui permet d'attribuer des crédits d'équipement et de fonctionnement à des programmes bien définis dont la réalisation peut être contrôlée. Elle s'inquiète toutefois que la création de R.C.P. ne semble pas s'accompagner d'une augmentation notable des crédits mis à la disposition de la Commission. Son inquiétude est d'autant plus justifiée qu'on semble s'orienter vers une reprise par le CNRS des actions lancées au titre de la Délégation Générale par le Comité de Biologie Moléculaire. Si on considère que les sommes annuellement distribuées par le Comité représentent globalement trois fois les crédits dont dispose notre Commission, il apparaît que dans l'état actuel des choses, non seulement l'œuvre du Comité de Biologie Moléculaire ne pourra être continuée, mais que le développement des Recherches qui s'effectuent dans le cadre de notre Commission dans d'autres directions risque d'être compromis. En conséquence, la Commission souhaite que la Direction du CNRS trouve à ce problème une solution générale »

Pour sa part, la commission de Chimie biologique, discute sur le titre qui conviendrait le mieux pour désigner son domaine de compétence, et ses membres sont menés à voter entre trois possibilités : a) chimie biologique et biophysique, b) biologie moléculaire (une proposition avancée par Monod), c) biochimie et biophysique. La majorité (14 sur

52. Archives CNRS 780309 / 12 : procès verbal de la session des 20 et 21 mai 1964 de la Commission de Biologie cellulaire. En outre des membres du Comité de l'action concertée, sont présents à cette réunion des « alliés » comme R. Cohen, Bernhard, Hirth, L'Héritier, Senez, et F. Gros qui assiste à titre de consultant.

17) se prononce pour la conservation du titre<sup>53</sup>. La séance était présidée par Jean Roche, et y assistaient Desnuelle, Monod et Wurmsser, tous les quatre membres du Comité de l'action concertée « Biologie moléculaire ».

### *L'action concertée est enfin reconduite par la DGRST*

La reconduite de l'action concertée par la DGRST pour une deuxième période de cinq ans est, au dernier trimestre de 1964, plus ou moins soupçonnée par les membres du Comité comme une cause acquise auprès de la Délégation. Elle est annoncée officiellement en novembre 1965.

Le 19 novembre 1965, Wurmsser exprime les félicitations du Comité de Biologie moléculaire et les siennes à Lwoff et à Monod pour la distinction dont ils ont été l'objet. En octobre le prix Nobel de médecine avait été attribué à Lwoff et Monod avec F. Jacob pour leur découverte de l'ARN messager et l'ensemble de leurs travaux touchant à la régulation génétique<sup>54</sup>. Et comme par un concours heureux de circonstances, le même jour De Lignac, représentant de la DGRST, communique au Comité que « la nouvelle action concertée pour la durée du 5ème Plan a été approuvée par le Ministre »<sup>55</sup>. C'était la 40ème et dernière réunion de ce premier Comité scientifique de l'action concertée Biologie moléculaire.

Entre temps un Comité d'études avait été mis sur pied par la DGRST, et sous la présidence de Monod, il s'était réuni deux fois le 25 juin et le 16 septembre 1965, et sur la base du rapport rédigé par Monod (lequel avait été discuté et approuvé au sein du Comité scientifique)<sup>56</sup>, ce Comité rédige un document qui reproduisait dans ses grandes lignes le rapport

53. Archives CNRS 780309 / 11 : notes manuscrites de la séance du 22 mai 1964, dans le procès verbal dactylographié de la session des 22 et 25 mai 1964, à la p. 2 on note une version un peu différente, selon celle-ci : « Il est suggéré une modification du nom de la Commission. Il est proposé de la transformer en Chimie biologique et Biophysique. La Commission exprime un accord unanime sur la nécessité du développement de l'emploi des méthodes physiques en Chimie biologique et en Biologie moléculaire. Il n'apparaît cependant pas souhaitable en conclusion de changer le nom, un certain nombre de nos collègues craignant l'intégration de physicochimistes n'ayant pas une perspective biologique suffisante ».

54. François Gros, dans son ouvrage *Les secrets du gène* (Paris : Editions Odile Jacob/Seuil, 1986) p. 137-8, décrit la réunion autour des trois Nobel qui eut lieu l'après-midi même du Nobel dans le célèbre « grenier » de l'Institut Pasteur. Les commissions de Chimie biologique (Archives CNRS 780309/11, version dactylographiée), dont Monod est membre, et de Biologie cellulaire (Archives CNRS 780309/12, version dactylographiée), dont Lwoff est membre, se font naturellement le devoir de saluer leur prix Nobel dans les rapports d'activité. Également le rapport d'activité du CNRS octobre 1964 - octobre 1965, où l'on peut lire à la page 10 après avoir félicité les trois Nobel, et rappelé l'appartenance de Monod et Lwoff aux commissions scientifiques du CNRS, cette note : « Qu'on veuille bien nous permettre d'y associer modestement les chercheurs du CNRS qui sont apporté leur collaboration aux travaux de cette équipe ».

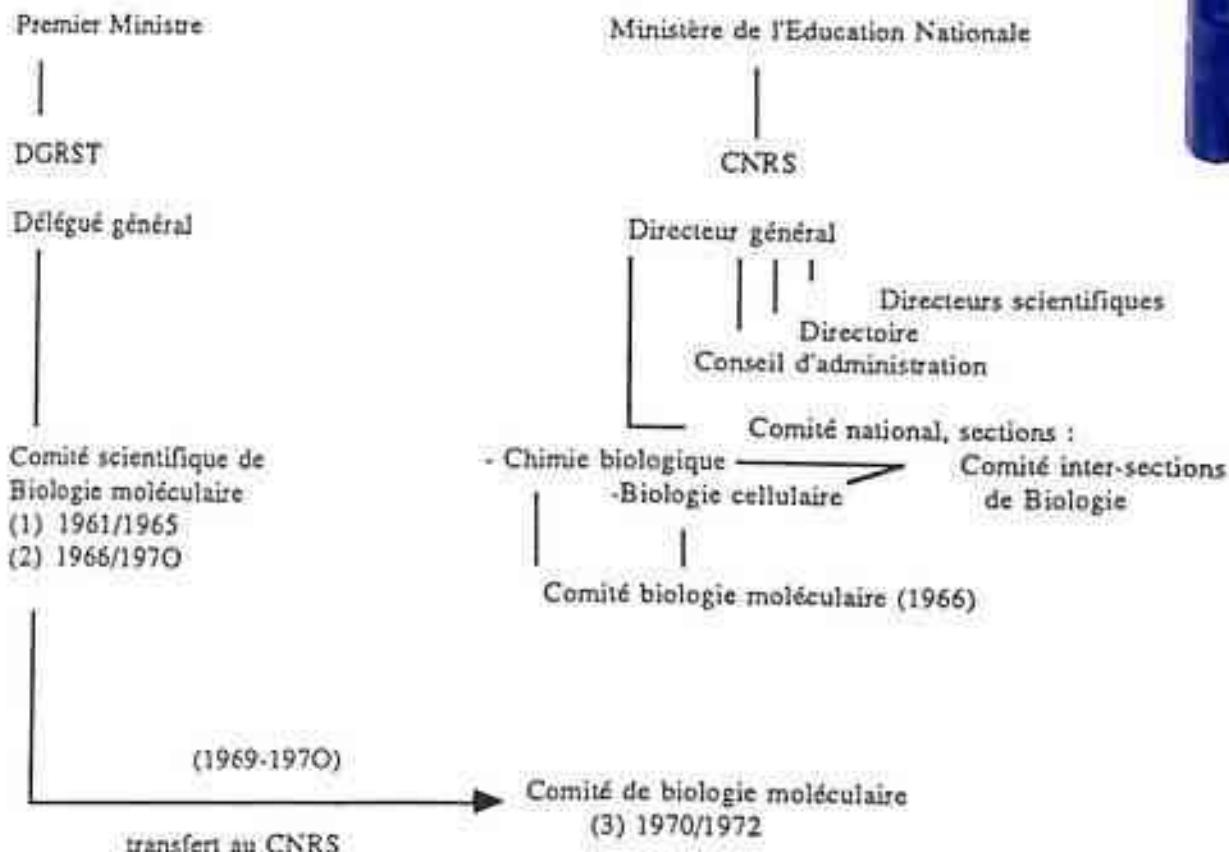
55. Archives DGRST procès verbal de la réunion du 19 novembre 1965.

56. C'est Monod lui-même qui propose que le rapport déjà rédigé par le Comité scientifique serve de base de la discussion à l'élaboration du rapport demandé au Comité d'études (Archives DGRST procès verbal de la réunion du 25 juin 1965 du Comité d'études).

préliminaire du Comité scientifique, précisant en outre les objectifs de l'action concertée qui serait mise en oeuvre au cours du 5ème Plan<sup>57</sup>.

### *La création d'un comité de biologie moléculaire au CNRS*

Les événements que je rappelle dans cette section se sont déroulés entre octobre 1964 et décembre 1966, et le schéma suivant résume (à gauche) le développement de l'action concertée sous la tutelle de la DGRST (les comités scientifiques 1 et 2), et (à droite) la structure du CNRS ainsi que les différentes commissions créées concernant la « biologie moléculaire » auxquelles je fais référence dans cette section, de plus, il signale également le transfert de l'action concertée vers le CNRS et la constitution du dernier et troisième comité scientifique. Malheureusement, les archives consultées ne me permettent pas de préciser ce qui s'est passé avec la commission présidée par Lwoff (crée en 1966) au moment du transfert et de la création de ce dernier comité de l'action concertée biologie moléculaire.



57. Archives de la DGRST, les procès verbaux des deux réunions du Comité d'études « Biologie moléculaire », du 25 juin et du 16 septembre, ainsi que le rapport du Comité d'études et les notes écrites contenant les remarques des membres du Comité d'études.

En octobre 1964, la commission de Chimie biologique demande la création d'un comité interdisciplinaire de biologie moléculaire en liaison avec les sections de Biologie cellulaire et de Chimie physique. Cette création aurait un double objet : regrouper certaines RCP suivant des grands thèmes, et assurer la succession de l'action concertée biologie moléculaire de la DGRST. Un vœu concernant la reprise de l'action concertée par le CNRS est annexé à cette proposition :

« La section de Chimie biologique demande que le CNRS assure la relève des actions concertées confiées à la Délégation générale et propose que les structures nécessaires soient mises en place pour le permettre. Elle souhaite notamment que dans ce cadre soient prévus les crédits nécessaires au recrutement libre, non nominatif et provisoire de personnel, afin de permettre l'aboutissement de recherches en évolution rapide ».

Des membres éventuels sont proposés, Wurmser, Desnuelle, Monod et Dedonder par la commission de Chimie biologique; Latarjet, Lwoff, Slonimski et Wollman par celle de Biologie cellulaire; Sadron, Barriol et Pacault par celle de Chimie physique<sup>58</sup>.

Le 20 mars 1965, le Comité inter-sections de Biologie du Comité national aborde le sujet de la coordination des programmes scientifiques concernant la biologie moléculaire, et décide suivant les propositions des commissions de Chimie biologique et Biologie cellulaire, la création d'un groupe de travail de moins de dix membres et dont le rôle serait consultatif; il lui appartiendrait de proposer au vote des commissions, les objectifs et les moyens<sup>59</sup>. Le 30 mars 1965, le Directoire examine la proposition de création d'un comité de biologie moléculaire. A la demande de P. Jacquinot, le directeur-adjoint chargé des sciences exactes et naturelles, F. Gallais (professeur à la faculté des sciences de Toulouse), informe le Directoire de cette proposition.

Bien qu'il envisage d'une manière favorable le fonctionnement de comités semblables à celui-ci, Jacquinot remarque que cela implique pour le CNRS la possibilité de donner à ces comités les moyens financiers pour fonctionner. En ce qui concerne la reprise par le CNRS des actions concertées de la DGRST, à son avis, trois cas peuvent se présenter : 1/ l'examen par le CNRS qui concluerait à ne pas s'y intéresser, et dans ce cas aucune suite n'y serait donnée. 2/ Si le CNRS estime devoir reprendre l'action concertée mais ne peut le faire faute de moyens financiers, il en informe la DGRST qui pourrait envisager un transfert de fonds. 3/ Enfin le CNRS décide de reprendre à son compte une action concertée et de pourvoir à son fonctionnement à l'aide de ses propres moyens. Jacquinot estime en conclusion que l'action concertée « biologie moléculaire » pourrait être reprise par le CNRS, mais la situation budgétaire actuelle ne permet pas de l'envisager dans l'immédiat. Champetier approuve la création de ce comité de biologie moléculaire, et souligne l'existence d'autres comités analogues (hautes températures, argiles, rhéologie) qui ont permis de regrouper des appartenances à des commissions différentes. Pour le financement, il pense qu'il faut recom-

58. Séance du 24 octobre 1964 de la Commission de Chimie biologique. Archives CNRS 860369 / 47 procès verbal de la séance du Directoire en date du 30 mars 1965 p. 17.

59. Archives CNRS 780309 / 11 : compte rendu de la réunion du samedi 20 mars du Comité inter-sections de Biologie. Annexe N°2, p. 2.

mander aux sections intéressées de prendre en partie sur leur budget une somme qui serait mise à la disposition de ce comité. En revanche, l'ancien directeur du CNRS, J. Coulomb, ne se montre pas favorable à la création d'un trop grand nombre de comités, qui vont selon lui alourdir les charges matérielles du CNRS. Il pense qu'il serait préférable que la biologie moléculaire vienne s'insérer dans les sections du CNRS, ce serait une simplification dans l'organisation du travail. La position du Délégué général, A. Maréchal, est que la DGRST est toute disposée à prendre les mesures qui assureront la continuité de son action, et si le CNRS peut lancer un comité de biologie moléculaire, la DGRST facilitera, le moment venu, l'attribution des crédits nécessaires. A la suite d'une discussion à laquelle interviennent plus particulièrement Dedonder, Lichnerowicz, Bugnard, Morazé et Senez, le Directoire donne un avis favorable, mais il estime qu'une étude est nécessaire, afin de voir quel statut pourrait être donné en général à la création de tels comités et plus particulièrement à celui de biologie moléculaire<sup>60</sup>.

Le 28 avril 1965, la commission de Chimie biologique, dans sa réunion préliminaire, sous la présidence de Wurmsser et la participation de Monod et Ebel, rappelle qu'il a été proposé une commission verticale inter-section Biologie moléculaire. Il y aurait eu une longue discussion sur ce point, qui se conclut par un accord sur la proposition retenue par le Directoire, à savoir : « le Comité inter-section de Biologie moléculaire sera d'abord une commission d'étude destinée à examiner les conditions de reprise de l'action concertée biologie moléculaire DGRST par le CNRS »<sup>61</sup>.

Dans un texte dactylographié (de six pages) daté de 1965, signé par le président de la commission (J. Roche), et intitulé « Rapport annuel d'activité scientifique de Chimie biologique du Comité National de la Recherche Scientifique » (écrit, donc, très probablement vers la fin de cette année), on rappelle que la commission avait proposé « la création d'un comité interdisciplinaire de Biologie moléculaire, et qu'elle avait proposé quatre de ses membres pour faire partie d'un tel comité. Ce comité devait en particulier prévoir la reprise de l'action concertée biologie moléculaire de la DGRST par le CNRS. Cette action concertée de recherche fondamentale devrait normalement avoir sa place dans le cadre du CNRS. Elle devrait en tout cas y trouver son prolongement le plus rapidement possible »<sup>62</sup>. Finalement, en 1966, un comité de biologie moléculaire a été constitué au CNRS, présidé par André Lwoff, ancien membre du comité de biologie moléculaire 1961-1965 de la DGRST<sup>63</sup>.



60. Archives CNRS 860369 / 47 : procès verbal de la séance du Directoire en date du 30 mars 1965 p. 17-18.

61. Archives CNRS 780309 / 11 Commission Chimie biologique, réunion préliminaire du mercredi 28 avril 1965.

62. Archives CNRS 780309 / 11.

63. CNRS, *Rapport d'activité* 1966, p. 8. Ce rapport présente l'activité du CNRS du 1er octobre 1965 au 31 décembre 1966.

### ***Une seule et unique alternative : s'insérer dans un organisme de recherche***

Entre 1966 et 1970 il n'est plus question de « l'avenir » de l'action concertée, mais de sa « reprise » par le CNRS. La stratégie est de transporter l'action concertée à l'intérieur du CNRS, et de créer une structure propre, une section ou commission « Biologie moléculaire » au sein du Comité national. Cette stratégie échouera. Entre 1969 et 1970 l'action concertée est transférée de la DGRST au CNRS, et un comité restreint se limite pendant deux ans à peu près à administrer la fin de l'action concertée, notamment la conclusion des contrats de recherche et le reclassement des stagiaires en formation dont la plus grande majorité rentre au CNRS.

De ces trois activités, à savoir recherche, formation et constructions, le second Comité scientifique (1966-1970) de l'action concertée biologie moléculaire de la DGRST, n'aura à se charger que des deux premières. Comme on l'a déjà vu, un programme important de construction avait été élaboré dans le cadre du 4ème Plan, par conséquent ce second Comité n'a plus à considérer de nouveaux projets de construction; sauf à titre tout à fait exceptionnel, son souci principal sera désormais la question des équipements de ces nouveaux laboratoires ou centres de recherche<sup>64</sup>.

Au cours de la première réunion du nouveau Comité scientifique, le 24 janvier 1966, Jacques Monod qui en est le président, prend la parole en présence du Délégué général, André Maréchal, pour souligner à quel point l'aide apportée par la DGRST depuis 1961 s'est avérée décisive en permettant la formation et le regroupement d'équipes dont certaines se trouvaient représentées au sein du Comité. Et le sentiment qu'il exprime à cette occasion, c'est que la décision de relancer l'action concertée dans le cadre du 5ème Plan, est une initiative particulièrement heureuse, car il n'existe pas à l'heure actuelle, dit-il, de structure d'accueil satisfaisante, et l'une des tâches du comité sera, en conséquence, de préparer les voies et les moyens de réalisation d'une structure plus permanente, qui permette de stabiliser l'effort d'expansion réalisé par l'action concertée<sup>65</sup>. Telle est donc la stratégie : se doter d'une structure permanente capable de stabiliser l'effort d'expansion assuré par la DGRST. Or, cette structure devait être mise en place avant la fin du 5ème Plan, puisque l'action concertée biologie moléculaire ne pouvait en aucun cas être reconduite sur une troisième période de cinq ans. Le CNRS est l'« organisme de recherche visé par cette stratégie. Je vais donc exposer (a) les tactiques que les membres du Comité de l'action concertée Biologie moléculaire ont employées pour essayer d'atteindre un tel but stratégique, et (b) les réponses du CNRS qui a fini par absorber l'action concertée sans pour

64. Un exemple, la demande d'un million de francs adressée au Comité, pour l'équipement de certaines des nouvelles unités de l'Institut de biologie moléculaire du Quai Saint-Bernard Archives DGRST procès verbal de la réunion du 10 octobre 1966 p 4. C'est Dedonder à titre de président du Comité provisoire de l'Institut de biologie moléculaire qui présente cette demande. A son initiative le problème des sources de financement de l'Institut, devait être examiné par un groupe réunissant des représentants de la Faculté des sciences et du CNRS.

65. Archives DGRST procès verbal de la réunion du 24 janvier 1966 p. 1.

autant réorganiser la structure du Comité National, comme le demandait le Comité de l'action concertée, dans l'intention de devenir une section spécifique « Biologie moléculaire ».

### *A l'assaut du CNRS*

L'objectif stratégique est maintenant la reprise de l'action concertée biologie moléculaire par le CNRS. Pour atteindre ce but, les membres du Comité adoptent deux moyens tactiques au cours de l'année 1967. D'abord recommander la création d'une section de biologie moléculaire au sein du Comité national, ensuite proposer certains laboratoires conventionnés par l'action concertée au statut de « laboratoires associés »<sup>66</sup>. Quant à l'avenir des contractuels en formation, la DGRST avait rappelé aux directeurs d'études de ces jeunes chercheurs, la nécessité de leur intégration dans un cadre stable tel que celui du CNRS. Et la Délégation Générale leur recommandait de constituer les dossiers des candidats et de les présenter aux commissions du CNRS<sup>67</sup>.

Abordant la question de la reprise de l'action concertée par le CNRS, le Comité adopte la proposition d'un de ses membres, Jean-Claude Dreyfus, professeur à la Faculté de Médecine de Paris, selon laquelle le Comité pourrait proposer au CNRS un certain nombre de laboratoires conventionnés, susceptibles de recevoir le statut de laboratoire associés. En même temps, le Comité adopte la résolution de recommander la création d'une section de biologie moléculaire au CNRS<sup>68</sup>, et lors de l'examen du rapport d'activité 1966 de l'action concertée, il est approuvé un additif rédigé par Monod portant sur la reprise de l'effort en biologie moléculaire par le CNRS<sup>69</sup>.

Ce texte peut être considéré le manifeste officiel du Comité de biologie moléculaire de la DGRST à l'égard du CNRS où l'on peut lire notamment que « s'agissant d'une discipline fondamentale, dont les chercheurs sont en grande majorité membres du CNRS ou universitaires, c'est au CNRS qu'il appartiendra, de par sa vocation, d'assurer le développement de cette discipline » (p.19). En effet, ce document constate, que vers la fin du Ve Plan, les deux tiers environ des « chercheurs oeuvrant en biologie moléculaire *stricto sensu* » le feront dans le cadre d'instituts propres au CNRS, ou d'instituts mixtes

66. « La formule des << laboratoires associés >> au CNRS, étudiée en commun accord avec la Direction des Enseignements supérieurs, est entrée en vigueur au 1er janvier 1966 » (*Rapport d'activité 1966* p. 8). Pour ce qui concerne la discussion sur les « laboratoires associés », qui a eu lieu au sein de la Commission de Chimie biologique, voir dans les Archives CNRS 780309 / 11 les documents concernant les sessions d'automne 1965 (la réunion préliminaire du 14 novembre, et les réunions des 15, 16 et 17 novembre) et de printemps 1966 (la réunion préliminaire du 27 avril). A cette nouvelle formule viendront s'ajouter d'autres, à savoir : les groupes de recherche, les équipes de recherche et enfin les équipes de recherche associées.

67. Archives DGRST procès verbal de la réunion du 3 mars 1967 p. 3.

68. Archives DGRST procès verbal de la réunion du 3 mars 1967 p. 2.

69. Il s'intitule « Perspectives de la biologie moléculaire au-delà du Ve Plan », voir *Le progrès scientifique*, numéro spécial d'Octobre 1967 consacré aux rapports d'action concertées (1966), p. 19-20.

Université-CNRS. Pourtant, on estime souhaitable le développement de la recherche en biologie moléculaire dans les laboratoires universitaires, sous le statut administratif de laboratoires associés ou groupes associés au CNRS. Par ailleurs, l'additif recommande qu'au cours des trois prochaines années « les principales équipes ou laboratoires travaillant actuellement en Biologie moléculaire avec l'aide de la DGRST, se voient accorder progressivement le statut de laboratoires associés au CNRS ». Il rappelle enfin la suggestion formulée à plusieurs reprises au sujet de « la création éventuelle d'une section de biologie moléculaire, regroupant une partie des effectifs » des sections de biologie cellulaire, de chimie biologique et de chimie physique; mais un effet d'isolement est perçu comme l'un des inconvénients de cette proposition, dans ce sens que pour la biologie moléculaire, compte tenu de sa tendance « à devenir de plus en plus la discipline fondamentale de la Biologie, il pourrait être dangereux de l'isoler ainsi des autres disciplines biologiques ». Pour pallier cet inconvénient, on propose d'incorporer à cette section (de biologie moléculaire) des chercheurs appartenant à d'autres disciplines biologiques, mais aussi « la présence de biologistes moléculaires au sein de certaines autres sections du Comité national ».

### *La demande d'une section nouvelle au Comité national*

Comme il avait été convenu lors de la réunion de juin 1967<sup>70</sup>, Roger Monier, vice-président du Comité et professeur à la Faculté des sciences de Marseille, avait préparé un texte qui fut distribué dans la séance du 6 novembre 1967<sup>71</sup>, et après lecture, fut approuvé par le Comité<sup>72</sup>. Dans ce texte est demandée « la création au sein du CNRS d'une section nouvelle. Cette création devrait être réalisée à la faveur d'une réorganisation portant sur les sections de physicochimie moléculaire et macromoléculaire, de chimie biologique et de biologie cellulaire », en ajoutant que « des moyens financiers correspondants, dont l'importance pourra être évaluée à partir des crédits attribués aux laboratoires conventionnés, devront être mis à la disposition du CNRS. L'aide du CNRS pourrait alors se manifester par la création de laboratoires, groupes et équipes de recherche et par une augmentation des crédits alloués à ceux des laboratoires propres du CNRS qui bénéficient de conventions de recherche, après examen par la nouvelle section compétente créée » (p.2). Et il est rappelé que « la part des crédits attribués par la DGRST dans le total des ressources des laboratoires conventionnés représentait en 1966 en moyenne 28 % et qu'elle dépassait 30 % pour certains d'entre eux » (p.2). On prévoyait qu'elle se maintiendrait à un niveau élevé jusqu'en 1970.

70. Archives DGRST procès verbal de la réunion du 23 juin 1967 p. 6 et 7.

71. Archives DGRST procès verbal de la réunion du 6 novembre 1967 p. 4.

72. Nous avons trouvé une version dactylographiée en deux pages de ce texte intitulé « Reprise en charge de l'action concertée biologie moléculaire au-delà du Ve Plan », dans les archives DGRST document 252/BM/R.37.

Les membres du Comité étaient persuadés, en novembre 1967, que le principe de la création d'une section nouvelle au sein du Comité national du CNRS était tout à fait acquis. Le Comité proposait même le titre, celui de « Biologie physicochimique et moléculaire ». Et les membres du Comité pensaient également à la nécessité d'une deuxième commission, qui pouvait prendre la forme d'une commission horizontale du type de celle d'océanographie. A cette occasion, Monod informa le Comité que la direction du CNRS avait désigné deux représentants de la section de Chimie biologique à la commission de Biologie moléculaire qui devait être prochainement renouvelée. Ces deux représentants étaient Monod lui-même et Monier, c'est-à-dire le président et le vice-président du Comité de l'action concertée biologie moléculaire de la DGRST, de telle sorte que la liaison de la commission CNRS avec l'action concertée se trouvait réalisée *ipso facto*<sup>73</sup>.

Ensuite le Comité passa en revue les chercheurs français responsables de laboratoires participant à l'action concertée biologie moléculaire de la DGRST, afin de sélectionner ceux qui ne possédaient pas encore de rattachements directs au CNRS, et qui pouvaient être encouragés à déposer une demande auprès du CNRS. Les noms de six chercheurs furent retenus : Joseph Jacob, Jolles, Lwoff, Oudin, Stoeber et Mlle Staub<sup>74</sup>.

Au cours des années 1969 et 1970, le Comité suggère que les directeurs d'étude doivent procurer aux stagiaires qui travaillent sous leur direction une place stable en les intégrant au CNRS. Au moins au niveau des textes que j'ai pu consulter, on voit que la parade à la volonté trop invahissante ou même un peu impérialiste du Comité DGRST de biologie moléculaire, a été au sein de la commission de Biologie cellulaire, soit d'établir une équivalence entre les termes, soit de ne pas la considérer comme une discipline scientifique mais comme une nouvelle approche commune aux différentes disciplines qui relevaient de la section de biologie cellulaire, et qui de cette manière entraient toutes dans « l'étape moléculaire »<sup>75</sup>. Du côté de la Chimie biologique, la biologie moléculaire était purement et simplement assimilée à la biochimie<sup>76</sup>. Il n'était donc pas nécessaire d'ajouter encore une nouvelle section scientifique au Comité national, ni de renverser les termes au sens des les soumettre à la biologie moléculaire dans la définition institutionnelle des choses. Dans ces rapports de forces, outre le jeu de synonymies développé dans les commissions, il faut compter avec le poids des organisations (ou des institutions), qui a joué à l'encontre des projets des membres plus décidés du Comité.

73. Archives DGRST procès verbal de la réunion du 6 novembre 1967 p. 4.

74. Archives DGRST procès verbaux des réunions du 6 novembre 1967 p. 4-5; et du 10 mai 1968 p. 3.

75. Voir par exemple les pages 19-30 du *Rapport de conjoncture* de 1969 de la section 17 Biologie cellulaire. Ces disciplines scientifiques sont : la Microbiologie, la Virologie, l'Immunologie, la Génétique, l'Histologie, la Neuroendocrinologie, l'Embryologie et la Biologie végétale. Pour l'expression « étape moléculaire », voir *ibid.* 1962/1963 p. 119.

76. Voir *ibid.* 1969 établi par cette section, à la page 12 la rubrique sur « le rôle de la biochimie dans les sciences biologiques ».

### *Une opération : le transfert au CNRS*

Les vraies conditions du transfert de l'action concertée au CNRS ne sont connues que dans la réunion du 20 juin 1969, en présence et avec la participation de Claude Levi, directeur scientifique au CNRS et professeur au Muséum d'histoire naturelle; c'est lui qui dirige côté direction CNRS cette opération. Il communiquera au Comité la décision prise par le CNRS de continuer l'action concertée et les conditions dans lesquelles celle-ci allait se faire. Je résume les termes selon lesquels le transfert se réalisera :

(a) En principe il est prévu que ce sera le même Comité scientifique qui fonctionnera auprès du CNRS en 1970 et en 1971. (b) Le CNRS était favorable à la poursuite de l'action concertée en 1971, et la demande de crédits serait donc à faire dans le cadre du budget 1971 du CNRS. (c) Pour le CNRS, il était tout à fait impossible - en raison des structures existantes - de mettre en oeuvre une politique de formation de chercheurs telle qu'elle avait été menée au sein de l'action concertée de la DGRST. (d) En revanche, le CNRS ne faisait aucune objection à ce que le Comité scientifique prenne lui-même l'option de poursuivre la politique de formation pour les années 1970-1971. La somme à transférer par la DGRST au CNRS au titre de l'année 1970, serait ainsi amputée d'un million de francs, somme qui devait servir à couvrir la politique de formation. (e) Pour l'année 1970, il avait été convenu avec la DGRST qu'une somme de sept millions de francs serait transférée au CNRS. (f) Et enfin, la DGRST préviendrait les équipes dont le contrat venait à échéance le 31 décembre 1969 que c'est au CNRS qu'elles devraient adresser leur demande de renouvellement<sup>77</sup>.

On voit que dans ces conditions il n'est à aucun moment question d'une quelconque réorganisation du Comité national, ou de la création d'une nouvelle section spécifique à la biologie moléculaire. Après un an de pourparlers, le transfert de l'action concertée au CNRS, n'a pas lieu dans les conditions imaginées et désirées par les membres du Comité scientifique biologie moléculaire de la DGRST, puisqu'il n'y a eu ni une réorganisation des sections du Comité National, ni la création d'une section Biologie moléculaire. Il se peut en effet que des laboratoires conventionnés soient devenus des laboratoires associés au CNRS<sup>78</sup>. Et il est vrai que la grande majorité des jeunes chercheurs en formation seront effectivement recrutés par le CNRS.

Il est significatif que la section de Biologie cellulaire du Comité national du CNRS ne consacre qu'un bref paragraphe à l'action concertée, dans son rapport de conjoncture de 1969 : « La section de biologie cellulaire se félicite de la poursuite, au cours du Ve Plan, de l'action concertée « biologie moléculaire » de la DGRST dont la souplexe a permis de soutenir un certain nombre d'équipes aidées au cours

77. Archives DGRST procès verbal de la réunion du 20 juin 1969 p. 2.

78. Citons par exemple les cas suivants : Laboratoires associés, Pullman, Monod et Jacob en 1967; Ebel en 1968; groupe de recherche (GR) : Mme Grunberg-Manago et Gros en 1967; équipe de recherche (ER) Jolles en 1967; Oudin en 1969; équipes de recherches associées (ERA) : Bessis, Hirth en 1967; Mlle Staub en 1970.

du IV<sup>e</sup> Plan et de développer des équipes nouvelles »<sup>79</sup>. Aucune référence n'est faite par la commission de Chimie biologique, elle y semble trop occupée à défendre la biochimie du danger que la biophysique représente pour elle, et après tout, selon la vision de cette commission la biologie moléculaire est essentiellement de la biochimie. A l'époque, la biochimie est en concurrence avec une autre appellation, celle de biophysique, pour désigner son champ de compétence ou d'expertise<sup>80</sup>, et dont elle estime que fait partie la biologie moléculaire. Il n'y a pas une référence à sa reprise par le CNRS. En vérité, les textes qui constituent le rapport national de conjoncture scientifique avaient été discutés au sein des commissions du Comité national au cours des sessions de printemps et d'automne 1968. Il n'y en a pas non plus dans les rapports d'activité du CNRS des années suivantes (1970, 1971), ni dans les procès verbaux des réunions du Directoire, et du Conseil d'administration, ni dans les archives concernant les sections de chimie biologique et de biologie cellulaire du Comité national de la recherche scientifique. Elle est entrée en somme à l'anonymat de l'administration ordinaire des choses.

### Epilogue

Dorénavant le Comité ne se réunit plus à la rue de l'Université mais dans les locaux du CNRS. La réunion du 31 octobre 1969 est presque entièrement consacrée à discuter comment on allait gérer l'action concernée biologie moléculaire en 1970 à l'intérieur du CNRS. L'aspect financier est tout d'abord évoqué et déjà des restrictions budgétaires sont prévues<sup>81</sup>. A partir du 1er avril 1970 et jusqu'au 31 décembre 1972, un nouveau Comité scientifique est nommé<sup>82</sup>. Plus réduit que les précédents, il est composé de Roger Monier, président, Elie Wollman, vice-président, et trois membres : François Gros, Claude Levi, Victor Luzzati. Les principales tâches de ce troisième et dernier Comité scientifique de

79. CNRS, *Rapport national de conjoncture scientifique, 1969*, fascicule de la section 17 Biologie cellulaire, p. 15. Il faut noter que ce rapport (constitué par les 35 rapports établis par les sections scientifiques du Comité national), était un document pour la préparation du Ve Plan, qui devait s'étendre sur la période 1971-1975. Ces textes ont été discutés au sein des commissions du Comité national au cours des sessions de printemps et d'automne 1968. Le dernier rapport de conjoncture (en trois volumes) avait été établi en 1964, au début du Ve Plan.

80. Comme le montre un passage du *Rapport national de conjoncture 1969*, voir p. 13-14, où l'on peut lire par exemple ceci : « Le vocable de *biophysique* constitue plutôt actuellement un facteur de division et d'incompréhension. Pour éviter toute confusion, la Commission estime qu'il est préférable de le supprimer d'autant plus qu'il n'apporte rien » (p. 14). Quant à la définition de biophysique, voir dans le *Rapport national de conjoncture* de 1963/1964, tome 2 p. 42-45 le texte établi par la commission de Chimie physique, et ensuite repris à son compte par la section de Physico-chimie moléculaire et macromoléculaire dans son texte, *ibid.* 1969, fascicule de la section 13 p. 31. Voir à ce propos, J.D. de Certaines, « La Biophysique en France : Critique de la notion de discipline scientifique », dans G. Lemaine et al. (éds), *Perspectives on the Emergence of Scientific Disciplines*. The Hague/Paris : Mouton, 1976, p. 99-121.

81. Archives DGRST procès verbal de la réunion du 31 octobre 1969 p. 1. Dans cette réunion MM. Rouchon et Arrighi représentaient le CNRS.

82. En effet, par l'arrêté du 11 septembre 1968, la composition du comité scientifique « Biologie moléculaire » institué par l'arrêté du 3 février 1966, avait été maintenue sans modification du 1er avril 1968 au 31 mars 1970 - *Journal officiel* du 3 octobre 1968.

## *Cahiers pour l'histoire du CNRS*

l'action concertée biologie moléculaire, se résument essentiellement à ces deux activités : le reclassement des stagiaires en formation et la conclusion des contrats ou conventions de recherche. En somme, c'est simplement l'administration de clôture de l'action concertée, dont le but stratégique de devenir une commission scientifique du Comité national du CNRS entraînant par ailleurs la réorganisation des autres sections concernées par ce projet, n'a pas été atteint.

### *Et pour terminer : le peuplement du CNRS*

Entre juillet 1970 et décembre 1972, au-delà de quelques références sans importance sur les conventions de recherche, l'activité principale du Comité est l'examen de la situation des contractuels de formation et de leur reclassement au CNRS<sup>83</sup>. Il est une sorte de bureau de recrutement des jeunes chercheurs formés par l'action concertée biologie moléculaire de la DGRST, pour les présenter comme candidats aux commissions notamment de Biologie cellulaire et de Chimie biologique du Comité national du CNRS. Néanmoins un certain effort de recrutement a été demandé à cet autre organisme de recherche qu'est l'INSERM<sup>84</sup>.

Total de boursiers	55	100 %	organisme de reclassement
	43	78 %	CNRS
	7	13 %	INSERM
	5	9 %	UNIVERSITE

Source : Rapport d'activité 1970 de l'action concertée « Biologie moléculaire », *Le progrès scientifique* n° 11, janvier 1972 p.12.

On voit dans le tableau ci-dessus la distribution assez inégale de ce recrutement, 91 % trouvant une place dans les organismes de recherche, dont plus des trois quarts au CNRS (78 %) et seulement 9 % dans l'enseignement supérieur.

### *En conclusion*

Le CNRS a bel et bien absorbé l'action concertée sans pour autant transformer la structure de son Comité national, mais la biologie moléculaire s'est en revanche diffusée, disséminée : elle ne s'est substituée

83. Pendant toute cette période, la DGRST continuait à assurer le secrétariat du Comité, ainsi nous avons pu consulter dans les archives de la DGRST, les procès verbaux de ces réunions. Archives DGRST procès verbal de la réunion du 10 juillet 1970 p. 2 et 3; procès verbal de la réunion du 11 décembre 1970 p. 2; procès verbal de la réunion du 19 septembre 1972 p. 2.

84. Archives DGRST procès verbal de la réunion du 8 décembre 1971 p. 2 : Levi constate que les candidats demandent presque tous leur intégration au CNRS après leur contrat DGRST. Et le CNRS ne peut les accepter tous disait-il en ajoutant que l'INSERM pourrait en accueillir quelques-uns.

ni à la Chimie Biologique, ni à la Biologie Cellulaire; elle s'est répandue et propagée à l'intérieur de celles-ci<sup>85</sup>, introduisant « l'étape moléculaire ».

Au niveau des constructions de nouveaux centres de recherche de biologie moléculaire, au niveau du recrutement des jeunes chercheurs formés au cours de l'action concertée, le groupe de scientifiques qui ont animé les Comités de l'action concertée a mobilisé le CNRS en sa faveur, diffusant la biologie moléculaire à l'intérieur de cet organisme de recherche, et à partir de là, la diffusant également à l'intérieur de l'université<sup>86</sup>.

En outre, ils sont réussi à passer de la périphérie au centre de la communauté scientifique des sciences de la vie, comme le témoigne la trajectoire biographique de ceux qui ont été les principaux animateurs de l'action concertée; mais là où le triomphe est total, c'est à l'Institut Pasteur, où nos pasteuriens « biologistes moléculaires » passent à exercer le pouvoir. En vérité, l'avant-garde a été incontestablement dans cette histoire le groupe de pasteuriens, citons notamment Jacques Monod et Elie Wollman la véritable cheville ouvrière de l'action concertée, (Wollman a été présent d'un bout à l'autre de l'action concertée), citons également André Lwoff et François Jacob ce dernier sans pour autant avoir été membre d'un des trois comités scientifiques, seulement dans le comité d'études de 1965. François Gros et Jean Pierre Changeux qui avait la responsabilité durant la première période (1961-1965) du séminaire dans lequel se transforma (à la fin de 1961) le célèbre Club de physiologie cellulaire (qui, depuis 1946 environ, organisait des conférences et invitait des étrangers, à l'Institut de Biologie physico-chimique). Parmi les scientifiques CNRS, je soulignerai la participation de personnalités comme Charles Sadron, Pierre Desnuelle, Roger Monier et Pierre Slonimski. L'autre groupe qu'il me paraît important de citer est celui de l'Institut de biologie physico-chimique autour notamment de Pullman et Marianne Grunberg-Manago, au sein duquel François Gros a commencé ses travaux.

En définitive, l'initiative a échappé constamment aux instances directives et scientifiques du CNRS, et vient toujours, entre 1960 et 1970, du côté de l'action concertée de la DGRST, c'est-à-dire de son Comité

85. J.F. Picard et X. Polanco, Entretien avec R. Dedonder, du 24 février 1989. Selon Dedonder « la biologie moléculaire les avait déjà envahies toutes les deux », et son opinion est que « cette réaction de maintenir les commissions telles qu'elles existaient, dans lesquelles la biologie moléculaire s'était infiltrée progressivement a probablement été plus positive que celle qui aurait constitué à faire un splendide isolement de la biologie moléculaire par rapport au reste »

86. Voir l'avis de la commission de Biologie cellulaire, dans la plaquette de commémoration des 25 ans du CNRS p. 96 : sur l'état des disciplines de biochimie et biologie cellulaire à l'université, la contribution du CNRS et de l'action concertée biologie moléculaire de la DGRST. Selon ce texte, jusqu'à la fin de la dernière guerre mondiale, « les disciplines de la Biologie cellulaire, comme d'ailleurs la Biochimie qui lui est étroitement associée, n'étaient pas représentées ou commençaient seulement à l'être dans les Facultés des Sciences, figées dans leur rigide structure napoléonienne », et c'est pour une très large partie grâce aux efforts du CNRS, auxquels « se sont joints par la suite ceux du Comité de Biochimie Moléculaire de la DGRST », qu'ont été créées « les cadres nécessaires pour que l'Université puisse adapter son enseignement aux exigences de la Biologie moderne ».

scientifique et dans ce comité du groupe pasteurien, selon le mot de Dedonder : « le CNRS a réussi le virage de la génétique et de la biochimie, mais il a manqué le virage de la biologie moléculaire » (entretien avec J.F. Picard et X. Polanco).

Il faut enfin remarquer un autre aspect assez important de l'activité de nos scientifiques : leur travail de construction d'un contexte favorable à l'expansion de leurs idées. En effet, mon intention a été de montrer comment un groupe de scientifiques s'est construit un contexte où développer les idées dont ils étaient les agents. C'est la construction de ce « contexte » que j'ai voulu privilégier dans mon récit, afin de souligner le comportement « hétérodoxe » de nos chercheurs à l'égard du modèle traditionnel de « l'histoire des idées » souvent utilisé (avec celui du « genre biographique ») dans les histoires de la biologie moléculaire en France.

Quand je parle de la « mise en place d'un réseau scientifique », il s'agit bien entendu de celui des biologistes moléculaires, de leurs techniques, des concepts qu'ils énoncent, des résultats qu'ils produisent, des entités qu'ils étudient, des institutions où ils travaillent, un réseau scientifique est donc la mise en forme de tous ces éléments assez divers de sorte à constituer un nouveau mode de circulation et de production dans un domaine scientifique comme celui des sciences de la vie<sup>87</sup>.

D'autre part, mon intérêt pour détailler les agissements « politiques » des membres du Comité scientifique de l'action concertée biologie moléculaire, et non pas leur vie de laboratoire, répond à la volonté de rendre évident le fait qu'il y a une « politique » interne à l'histoire des sciences et dont les auteurs et protagonistes sont les scientifiques eux-mêmes. En dernier ressort, il n'y a pas de discontinuité entre la vie de laboratoire et cette activité politique : le drame vient quand on s'enferme dans le laboratoire sans se poser la question de construire le contexte où insérer son activité scientifique, et je dirais que l'innovation dans les sciences se produit justement quand -comme le montre d'une manière exemplaire le cas de l'action concertée biologie moléculaire- ceux qui développent une nouvelle pratique scientifique sont capables de construire leur contexte, c'est-à-dire leur réseau scientifique où ils vont travailler, produire et circuler.

### *Remerciements*

Je suis reconnaissant à Michel Callon de m'avoir proposé d'analyser ce sujet à partir des archives de la DGRST; à Pnina Abir-Am pour ses commentaires critiques qu'elle m'adressa en même temps qu'à Harry Paul, rapporteur du colloque « Histoire du CNRS »; à William Turner, son soutien m'ayant permis de réaliser cette enquête dans le cadre de mes fonctions au Département de Recherche et Produits Nouveaux de l'INIST/CNRS.

87. Pour approfondir plus le sens de cette notion de « réseau », voir *La science et ses réseaux*, sous la direction de M. Callon (Paris : La Découverte, 1989).

## ANNEXES

**La logique des tableaux :** En premier lieu le tableau 1 montre la composition des Comités d'études (1960; 1965), colonnes (1) et (3), et des Comités scientifiques (1961/65; 1966/70; 1970/72) de l'action concertée « biologie moléculaire » entre 1960 et 1972, colonnes (2), (4) et (5). Ensuite, les tableaux 2 et 3 exposent la position institutionnelle des acteurs des colonnes (1) et (2) du tableau 1. Et puis les tableaux 4 et 5 soulèvent les positions des acteurs de la colonne (4) du tableau 1, c'est-à-dire des membres du Comité scientifique 1966-1970. Le tableau 6 indique l'appartenance des membres des Comités scientifiques de l'action concertée, au Comité national du CNRS, et leur mode d'accession, la date de leur nomination est indiquée dans la colonne (1) des tableaux 3 et 5. Dans le tableau 7 se trouvent les noms des directeurs du CNRS et de l'Institut Pasteur, ainsi que des délégués généraux de la DGRST, durant la période de l'action concertée, et la période immédiatement postérieure. Enfin, les tableau 8 et 9 montrent les programmes de constructions et de recherche soutenus et développés par l'action concertée « biologie moléculaire ».



Tableau 1

Les membres des Comités d'études et des Comités scientifiques de l'action concertée Biologie moléculaire entre 1960 et 1972

DGRST		CNRS		
Comité d'études 1960	Comité scientifique 1961/65	Comité d'études 1965	Comité scientifique 1966/70	Comité scientifique 1970/72
(1)	(2)	(3)	(4)	(5)
01 Auger	(Auger)*	Bessis	Monod	Wollman
02 Bessis	Bessis	Dervichian	Wollman	Gros
03 Dervichian	Dervichian	Desnuelle	Wurmser	Monier
04 Desnuelle	Desnuelle	Latarjet	Bernardi	Luzzati
05 Ephrussi	(Ephrussi)*	Lwoff	Ebel	Lévi
06 Latarjet	Latarjet	Mathé	Gros F	
07 Lwoff	Lwoff	Monod	Monier	
08 Mathé	Mathé	Sadron	Pullman	
09 Monod	Monod	Wollman	M <sup>me</sup> A. Fessard	
10 Sadron	Sadron	Wurmser	Dreyfus J-C	
11 Wollman	Wollman	Roche	Luzzati V	
12 Wurmser	Wurmser	Wolff	Michelson	
13	Roche	Slonimski	Morel F	
14	Wolff*	Bader	Zuckerkandl	
15	Slonimski*	Bernardi		
16		Bernhard		
17		Cohen G.		
18		Ebel		
19		Gros F.		
20		M <sup>me</sup> G. Manago		
21		Hirth		
22		Hupper		
23		Jacob F		
24		Joly M		
25		Lavorel		
26		Monier		
27		Nunez		
28		Pullman		
29		Salmon Ch		
30		Schapira G		

Sources : (1) Décret n° 59-1397 du 9 décembre 1959, *Journal officiel* du 15 décembre 1959 p. 11931-11932; (2) Arrêté du 4 mars 1961, *ibid.* du 10 mars 1961 p. 2483-2485 (p. 2484); (3) Archives DGRST : liste dactylo, des membres du Comité d'études de 1965; (4) *Le progrès scientifique*, numéro spécial, Octobre 1967, p. 8; (5) *ibid.*, numéro spécial, Janvier 1972 (n° 11), p. 28.

Note : les lignes indiquent les différentes strates de scientifiques qui se sont incorporés depuis 1960 jusqu'au dernier comité (colonne 5), où l'on voit que Wollman est le seul membre du premier comité à se trouver encore présent dans ce dernier comité de clôture de l'action concertée; suivant le tracé de ces lignes l'on voit les différentes souches d'origine des membres des comités de l'action concertée. Dans la colonne (2), Slonimski et Wolff remplacent, en 1963, à Ephrussi et Auger respectivement dans le Comité scientifique.

Tableau 2

Position académique et institutionnelle non CNRS des membres du Comité d'étude (1960) et du Comité scientifique (1961/1965) de l'action concertée Biologie moléculaire.

Professeurs à l'Université Fac. des Sciences	de Médecine	Autres Etablissements de recherche que le CNRS
(1)	(2)	(3)
01. Auger (Paris)	Mathé (Paris)	Bessis (Dir. lab.R/CNT)
02. Dervichian (Paris)		Latarjet (Dir. I. Radium)
03. Desnuelle (Marseille)		Dervichian (Chef/s IP)
04. Ephrussi (Paris)		Lwoff (Chef/s IP)
05. Lwoff (Paris)		Monod (Chef/s IP)
06. Monod (Paris)		Roche (Collège de F)
07. Roche (Paris)		Sadron (Muséum HN) (a)
08. Sadron (Strasbourg)		Wollman (Chef/s IP) (b)
09. Wolff (Paris) (c)		Wolff (Collège de F) (c)
10. Wurmser (Paris)		Wurmser (Dir IBPCh)

Sources : Décret n° 59-1397 du 9 décembre 1959, *Journal officiel* du 15 décembre 1959 p. 11931-11932; Arrêté du 4 mars 1961, *ibid.* du 10 mars 1961 p. 2483-2485 (p. 2484); (a) et (c) DGRST, *Les actions concertées. Rapports d'activité 1962* (Paris) p. 56; (b) DGRST, *Les actions concertées. rapports d'activité 1961* (Paris), p. 12.

Note : Dir. lab/RCNTS = Directeur du laboratoire de recherche du Centre National de Transfusion sanguine; Dir. I. Radium = Directeur de l'Institut du Radium; Chef/s IP = Chef de service à l'Institut Pasteur; Collège de F = Collège de France; Muséum HN = Muséum d'histoire naturelle; Dir IBPCh = Directeur de l'Institut de Biologie Physico-Chimique.

Repère : A la fin de 1957, Monod est invité à devenir professeur de biochimie à la Faculté des sciences de l'Université de Paris. La chaire qu'il occupa, à partir de 1959, est celle de chimie du métabolisme. P. Gros est son assistant de cours.

Tableau 3

Appartenance au CNRS des membres du Comité d'étude (1960)  
et du Comité scientifique (1961-1965)

	Comité national	Directoire	Directeur de laboratoire	Comité de direction de laboratoire
	(1)	(2)	(3)	(4)
01	Auger (1939)	Auger (1957)	Ephrussi (1946)	Bessis
02	Roche (1939)	Roche (1963)	Sadron (1947)	Dervichian
03	Wurmser (1939)	Mathé (1967)	Wolff (1947)	Desnuelle
04	Ephrussi (1946)	Wollman (1967)	Desnuelle (1960)	Ephrussi
05	Lwoff (1946)	Monod (1971)		Latarjet
06	Sadron (1946)	Morel (1971)		Lwoff
07	Desnuelle (1950)			Monod
08	Dervichian (1960)			Roche
09	Sionimski (1960)			Sadron
10	Monod (1963)			Wolff
11	Wollman (1963)			Wollman
12				Wurmser

Sources : (1) J-Ch. Bourquin, « Fichier informatique du Comité national », Univ. Lausanne 1989; (2) Archives CNRS versement 860369 liasse 47 : procès-verbaux du Directoire; (3) CNRS *Rapports d'activité* des années 1956/1957 et 1957/1958; (4) Archives CNRS versement 860369 liasse 47 : Directoire, procès verbal de la réunion du 7 décembre 1961 pp. 12-20.

Note : Dans les colonnes (1) (2) et (3) les noms des personnalités sont disposés selon l'ordre chronologique de leur nomination dans ces instances.

Tableau 4

Position académique et institutionnelle non CNRS  
des membres du Comité scientifique (1966/1970)  
de l'action concertée Biologie moléculaire

Fac. des Sciences	Professeurs à l'Université	Autres Etablissements de recherche que le CNRS
	(1)	(2)
01. Mme Albe-Fessard (Paris)	Dreyfus (Paris)	Gros (Chef/s IBPCh)
02. Ebel (Strasbourg)		Michelson (idem.)
03. Gros, F (Paris)		Monod (Collège de F)
04. Monier (Marseille)		Morel (Collège de F)
05. Monod (Paris)		Pullman (S/d IBPCh)
06. Morel (Paris)		Wollman (S/d IP)
07. Pullman (Paris)		Wurmser (Dir IBPCh)
08. Wurmser (Paris)		

Sources : Arrêté du 4 janvier 1966. *Le progrès scientifique*, numéro spécial, Janvier 1967 : « Programmes d'actions concertées (1966-1970) », p. 23

Note : Chef/s IBPCh = Chef de service Institut de Biologie Physico-Chimique; Collège de F = Collège de France; S/d IBPCh = Sous-directeur de l'Institut de Biologie Physico-Chimique; S/d IP = Sous-directeur de l'Institut Pasteur; Dir IBPCh = Directeur de l'Institut de Biologie Physico-Chimique

Repère : En avril 1966 la chaire de Monod à la Faculté des sciences de Paris a été renommée chaire de biologie moléculaire. Monod fut nommé professeur au Collège de France en 1967, créant la chaire de biologie moléculaire, sa leçon inaugurale s'intitula « De la biologie moléculaire à l'éthique de la connaissance » (vendredi 3 novembre 1967), et F. Gros reprend sa chaire en 1968 dans la Faculté des sciences de Paris.

Tableau 5  
Appartenance au CNRS des membres du Comité scientifique  
(1966-1970)

Comité national	Directoire	Directeur de laboratoire
(1)	(2)	(3)
01. Wurmser (1939)	Wollman (1967)	Monier (sd)
02. Ebel (1956)	Monod (1971)	Zuckerkandl (1966)
03. Monod (1963)	Morel (1971)	Gros (gdr) (1967)
04. Wollman (1963)		Monod (la) (1967)
05. Gros (1967)		Pullman (la) (1967)
06. Monier (1967)		Ebel (la) (1968)
07. Morel (1967)		
08. Pullman (1967)		

Sources : (1) J-Ch. Bourquin, « Fichier informatique du Comité national », Université de Lausanne 1989; (2) Archives CNRS versement 860369 fascicule 47, procès verbaux des séances du Directoire des 27 et 28 juin 1967; et des 8 et 9 juillet 1971; (3) Archives CNRS versement 780309 fascicule 11 : Commission de Chimie biologique : session d'automne, réunion préliminaire du 14 novembre 1965 (p. 2-3), et procès verbal de la réunion des 29 et 30 novembre et 1er décembre 1966 (p. 4). CNRS, *Rapports d'activité 1968* (p. 42), 1970 (p. 295-296, 299, 301), 1972 (p. 388, 394, 429 et 430).

Note : Dans les colonnes (1) (2) et (3) les noms des personnalités sont disposés selon l'ordre chronologique de leur nomination dans ces instances. Dans la colonne (3) ont été inclus les sous-directeurs de laboratoires propres (sd), les responsables de groupes de recherche CNRS (gdr) ainsi que les directeurs des laboratoires associés (la).

Tableau 6

Membres des Comités scientifiques (1961/1965) et (1966/1970)  
de l'action concertée Biologie moléculaire (DGRST)  
présents dans les sections scientifiques du Comité national  
du CNRS entre 1956 et 1970

	Comité national : Sections		
	Chimie biologique	Biologie cellulaire	Autres
1956/59	Roche (pte) <sup>1</sup> Desnuelle <sup>1</sup> Ebel <sup>1</sup> Wurmser <sup>1</sup>	Ephrussi <sup>2</sup>	Auger (Phys. nucléaire) <sup>2</sup> Sadron (Chimie phys.) <sup>1</sup> Wolff (Zoologie) <sup>1</sup>
1960/62	Roche (pte) <sup>1</sup> Dervichian <sup>2</sup> Desnuelle <sup>1</sup> Wurmser <sup>1</sup> Ebel <sup>1</sup>	Bessis <sup>2</sup> Ephrussi <sup>2</sup> Latarjet <sup>2</sup> Lwoff <sup>2</sup> Slonimski <sup>1</sup>	Sadron (idem) <sup>1</sup> Wolff (idem) <sup>1</sup>
1963/66	Roche (pte) <sup>1</sup> Desnuelle <sup>1</sup> Ebel <sup>1</sup> Monod <sup>3</sup> Wurmser <sup>2</sup>	Bessis <sup>2</sup> Ephrussi <sup>2</sup> Latarjet <sup>2</sup> Lwoff <sup>2</sup> Slonimski <sup>1</sup> Wollman <sup>2</sup>	Sadron (idem.) <sup>1</sup> Wolff (idem) <sup>1</sup>
1967/70	Monier <sup>2</sup> Monod <sup>3</sup> /Roche <sup>1/</sup>	/Ephrussi <sup>2/</sup> Gros, F <sup>1</sup> /Slonimski <sup>1/</sup> Wollman <sup>1</sup> (Jacob, F) (Hirth) (Oudin)	/Pullman (sect. 13) <sup>2/</sup> Morel, F (Physio. végét.) <sup>1</sup> /Sadron (sect. 13) <sup>1/</sup> /Wolff (Zoologie) <sup>2/</sup>

Sources : J-Ch. Bourquin, « Fichier informatique Comité national », Université de Lausanne 1989; CNRS *Rapports d'activité* 1959/1960; 1962/1963; et *Rapports nationaux de conjoncture scientifique* 1959; 1963/1964 (pour le Ve Plan); 1969 (pour le VIe Plan).

Note : La section 13 est « Physico-chimie moléculaire et macromoléculaire ». Entre // les anciens membres d'un Comité scientifique de l'action concertée « Biologie moléculaire », et entre () les noms des personnalités qui peuvent être considérées comme des alliés importants, ou bien qui ont participé dans le Comité d'études de 1965.

Les chiffres en exposant indiquent le mode de désignation : 1 = élu; 2 = désigné par le premier ministre; 3 = désigné par le ministre de l'Education nationale.

Tableau 7

Les personnalités à la direction des institutions :  
DGRST, CNRS et Institut Pasteur entre 1957 et 1976 environ

Délégué général DGRST	Directeur général CNRS	Directeur de l'Institut Pasteur
P. Piganiol (1958-1961)	J. Coulomb (1957-1963)	J. Tréfouël (1941-1965)
A. Marechal (1961-1968)	P. Jacquinot (1963-1969)	Ch. Gernez-Rieux (1965-66)
P. Aigrain (1968-1973)	H. Curien (1969-1973)	P. Mercier (1966-1971)
H. Curien (1973-1976)	B. Gregory (1973-1976)	J. Monod (1971-1976)

Repère : Jacques Monod deviendra directeur de l'Institut Pasteur le 1er avril 1971, juste après avoir abandonné la présidence du second Comité scientifique de l'action concertée « biologie moléculaire », en mars 1970.

Tableau 8

## Le programme de construction du premier Comité scientifique (1961-1965) de l'action concertée « biologie moléculaire »

Constructions proposées		Superficie m <sup>2</sup>	Coût NF	Urgences
— Institut de génétique moléculaire - Gif-sur-Yvette	Ephrussi	3.250	3.900.000	(1)
— Institut de biologie moléculaire à l'Institut Pasteur	Monod	6.750	8.112.000	(1)
— Institut de biologie moléculaire - Marseille	Desnuelle	2.000	2.400.000	(3)
— Centre de radiobiologie - Orsay	Latarjet	3.000	3.600.000	(2)
— Unité de recherche sur la biologie de greffes - Salpêtrière, Gustave Roussy ou Orsay	Mathé	1.200	1.200.000	(1)
— Institut de pathologie moléculaire - Necker-Enfants Malades	Schapira	2.060	2.225.000	(3)
		18.260	21.437.000	

Urgences : (1) année de démarrage 1961-1962; (2) année de démarrage 1962-1963; (3) année de démarrage 1963-1965

Source : Annexe au compte-rendu de la réunion du 15 mars 1961 du Comité scientifique de l'action concertée Biologie moléculaire.

Note : Ce sont les recommandations du Comité « Biologie moléculaire » en matière d'investissement immobiliers, pour le 4<sup>ème</sup> Plan de modernisation et d'équipement. On a ajouté ci-dessus les noms des membres du Comité qui étaient les responsables de chacun de ces projets. (i) Schapira prendra la tête de l'Institut de Pathologie moléculaire qui sera construit à l'Hôpital Cochin, en vérité il n'était pas membre du Comité. (ii) L'Institut de biologie moléculaire de Monod prévu à l'Institut Pasteur ne se construira pas, et à sa place sera construit l'Institut de biologie moléculaire (Université-CNRS) du quai Saint-Bernard à Paris (8.000 m<sup>2</sup>). (iii) L'ordre de priorité est celui que les membres du Comité accordaient à leur projets en 1961, ainsi que les superficies estimées, et les coûts sont ceux qu'ils envisageaient à cette date.

a) Le Centre de Radiobiologie fondamentale d'Orsay (Latarjet) fut le premier réalisé (l'opération avait été menée conjointement avec le Comité de l'action concertée « Cancer et Leucémie »), suivi par ceux de Cancérologie et d'Immunogénétique (Mathé) et de Pathologie moléculaire (Schapira).

b) L'extension du Centre de génétique physiologique de Gif sur Yvette (Ephrussi, Stominski) aboutira à la création de nouveaux laboratoires de Génétique moléculaire.

c) Le Centre de Biochimie et de Biologie moléculaire de Marseille (Desnuelle), devenu institut propre du CNRS, était fonctionnel en janvier 1968.

d) L'Institut de Biologie moléculaire du quai Saint-Bernard, institut mixte CNRS-Université, était mis en route à l'automne 1969 (CNRS, *Rapport d'activité 1969*, p.218). En 1970 est inauguré l'Institut de biologie moléculaire au quai Saint-Bernard avec près de 200 chercheurs et techniciens (CNRS, *Rapport d'activité 1970*, p.84)

e) Le Laboratoire de Biologie moléculaire de l'Institut Pasteur ne fut en fait terminé qu'en 1970 (*Le Progrès scientifique*, mai-juin 1972, p. 26). En revanche, F. Gros écrit (dans *Les secrets du gène*. Paris : Editions Odile Jacob/Seuil, 1986) à ce sujet dans le paragraphe qu'il intitule « Les trois Nobel » : « Ce bâtiment - aujourd'hui baptisé « Jacques Monod » - fut achevé vers 1973, de fait, J. Monod, nommé directeur de l'Institut Pasteur en 1972, ne put jamais en tirer profit pour ses travaux, absorbé qu'il fut par d'importantes tâches administratives. André Lwoff, qui avait entre-temps accepté la direction de l'Institut du cancer à Villejuif n'y travailla point plus. Un bureau lui fut aménagé. Seul François Jacob et ses collaborateurs, ainsi que certains élèves de J. Monod (dont l'auteur), s'y installèrent » (p.138-139). Une plaquette de l'Institut Pasteur (Paris, 1982) signale qu'il entre en fonction en 1971.

Tableau 9

Les programmes de recherche de l'action concertée  
« biologie moléculaire » (1960-1970)

Le programme initial de l'action concertée retenait quatre grands thèmes généraux de recherche qui étaient :

- 1<sup>o</sup> L'étude de la structure des macromolécules biologiques par des méthodes physiques et chimiques directes.
- 2<sup>o</sup> L'étude des relations entre structures macromoléculaires et fonctions biologiques.
- 3<sup>o</sup> Les inter-relations entre acides nucléiques et protéines.
- 4<sup>o</sup> L'étude de la génétique et de la différenciation cellulaire.

Les projets soutenus (au total 35) étaient classés entre les grandes rubriques suivantes :

- |  |      |
|--|------|
| 1) Etude physique des constituants biologiques macromoléculaires                                 | (5)  |
| 2) Biosynthèse et fonctions des acides ribo et desoxyribonucléiques                              | (6)  |
| 3) Biosynthèse et fonctions des protéines spécifiques  | (14) |
| 4) Inter-relations fonctionnelles entre acides nucléiques et protéines.<br>Microorganismes       | (6)  |
| 5) Inter-relations fonctionnelles entre acides nucléiques et protéines.<br>Organismes supérieurs | (4)  |

Tout en conservant les grandes orientations du programme initial, le programme adopté en 1966 classait les problèmes à aborder en deux ordres :

- 1<sup>o</sup> L'analyse et l'interprétation des structures moléculaires elles-mêmes.
- 2<sup>o</sup> L'analyse et l'interprétation des mécanismes biologiques proprement dits

Les conventions de recherche (au total 69) se répartissaient entre les rubriques suivantes :

- |   |      |
|---|------|
| 1) Structure des protéines et des acides nucléiques   | (13) |
| 2) Enzymologie moléculaire                            | (8)  |
| 3) Biosynthèse des protéines et des acides nucléiques | (5)  |
| 4) Mécanismes de régulation                           | (8)  |
| 5) Génétique moléculaire                              | (7)  |
| 6) Virologie  | (4)  |
| 7) Immunologie  | (6)  |
| 8) Différenciation cellulaire                         | (4)  |
| 9) Activités des structures sub-cellulaires           | (3)  |
| 10) Membranes   | (2)  |
| 11) Endocrinologie                                    | (3)  |
| 12) Neurophysiologie                                  | (4)  |
| 13) Pathologie moléculaire                            | (2)  |

Source : *Le progrès scientifique*, numéro spécial, janvier 1972, p. 3 et p. 7-8; et n° 153/154, mai-juin 1972, p. 23.

**J. P. Gaudillière**  
(REHSEIS — CNRS)

## **Chimie biologique ou biologie moléculaire ? La biochimie au CNRS dans les années soixante**

Comment peut-on créer des nouvelles disciplines ? Pour l'historien des sciences, la question a une importance particulière. L'étude des conditions de naissance et de consolidation d'un nouveau champ de réflexion et de recherches pourrait presque tenir lieu de caractérisation de ses travaux. Comme toute discipline, l'histoire des sciences a elle aussi une histoire et les vingt dernières années de son existence sont riches en bouleversements des approches. Schématiquement, on peut dire que de problème de filiation conceptuelle, la nouveauté disciplinaire est devenue un objet à analyser en termes de générations, de réseaux de communication, de stratégies institutionnelles... Ce déplacement s'est parfois accompagné d'une marginalisation de l'analyse des transformations cognitives : pour les tenants d'une position relativiste « forte », elles ne sont importantes qu'en tant que facteur de légitimation des stratégies de création d'un nouveau pouvoir scientifique<sup>1</sup>.

Pourtant définir une discipline, c'est d'abord créer une homogénéité de pratiques de recherche. Tout le problème d'un groupe fondateur est d'arriver à transformer une série de savoirs et de pratiques « locales » en un ensemble assez cohérent pour être reconnu comme autonome par une partie de la communauté. Il s'agit donc d'aggrégner des objets et des techniques expérimentales, des concepts et des programmes, des chercheurs et des gestionnaires pour constituer une entité qui sera, en fin de parcours, dotée de ses propres structures de recherche, de ses propres réseaux de communication, de ses moyens d'enseignement... Observer la création d'une discipline permet donc de voir à l'œuvre l'ensemble des médiations qui unissent déterminants cognitifs et sociaux sans que l'on soit obligé de les isoler en « facteurs » séparés, sans que l'on doive distinguer le primaire du secondaire, l'interne de l'externe.

1. D. Bloor. *Sociologie de la logique ou les limites de l'épistémologie*. Traduction française Pandore. Paris 1982.



A partir de ce cadre, deux modèles ont particulièrement retenu l'attention : celui de la substitution et celui de la diversification. Le premier peut être illustré en biologie par la transition théories de l'hérédité — génétique. C'est celui développé initialement par T.S. Kuhn<sup>2</sup> : dans le cadre d'une révolution scientifique née de la multiplication d'anomalies, un nouveau paradigme remplace progressivement les anciennes problématiques. Son extension repose sur la « conversion » des chercheurs en place et sur leur remplacement par une nouvelle génération.

Le second modèle est illustré en particulier par les travaux de R.E. Kohler<sup>3</sup> sur la naissance de la biochimie à partir de la physiologie ; au sein d'une discipline, une spécialisation cognitive permet la constitution d'un réseau de chercheurs, une « proto-discipline » que ses membres vont chercher à institutionaliser avec plus ou moins de succès. L'acquisition de cette autonomie sociale ayant un rôle décisif dans la formulation des nouveaux programmes scientifiques.

Mais d'autres voies d'évolution existent. Le cas de la biologie moléculaire est intéressant en ceci qu'il repose sur un processus de convergence entre chercheurs issus de plusieurs horizons disciplinaires : chimie physique, biochimie, génétique, microbiologie... Une fois « créé »<sup>4</sup>, la biologie moléculaire tend à irriguer l'ensemble de la biologie : au processus de convergence et d'institutionnalisation à partir de groupes « locaux » s'ajoute une perspective d'annexion et de substitution qui déborde les disciplines-mères : l'endocrinologie, l'étude du développement ou même celle du cancer sont, entre autres, visées<sup>5</sup>. Analyser sa transformation en discipline reconnue impose de regarder de près la combinaison des points d'appuis cognitifs et institutionnels qui assurent l'homogénéisation des groupes fondateurs, les rapports avec les autres réseaux des disciplines-mères, les moyens de la diffusion vers d'autres secteurs.

En France, le groupe fondateur est constitué par l'association de quelques laboratoires autour d'un noyau travaillant à l'Institut Pasteur (A. Lwoff, F. Jacob, J. Monod, E. Wollman...). L'institutionnalisation fait intervenir une nouvelle structure de gestion de la recherche : la DGRST, créée en 1959. Parmi les disciplines-mères, seule la biochimie bénéficiait d'une assise institutionnelle solide<sup>6</sup> : reconnue comme domaine particu-

2. T.S. Kuhn, *La structure des révolutions scientifiques*. Flammarion. Paris. 1974.

3. R.E. Kohler, *From medical chemistry to biochemistry*. Cambridge University Press. Cambridge. 1982.

4. Une importante littérature est consacrée aux origines de la biologie moléculaire. Pour une histoire des recherches sur les acides nucléiques voir R.C. Olby, *The path to the double helix*. Mac Millan. New York. 1974. Pour la biologie moléculaire française voir les témoignages rassemblés dans A. Lwoff et A. Ullmann (eds.), *Les origines de la biologie moléculaire. Hommage à J. Monod*. Études Vivantes. Montréal. 1980. Ainsi que B. Fantini *Jacques Monod. Pour une éthique de la connaissance*. La Découverte. Paris. 1988. Pour une analyse sociologique des « histoires » publiée dans les années soixante-dix voir P. Abir Am *Themes, genres and orders of legitimization in the consolidation of new scientific disciplines : deconstructing the historiography of molecular biology*. *History of Science*, XXIII, 1985, p. 71.

5. Sur les étapes de cette diffusion en immunologie et embryologie, voir J. P. Gaudillière, *Un code moléculaire pour la différenciation cellulaire*. *Fundamenta Scientiae*, vol 9, 1989.

6. Le cas de la génétique française est analysé par R. Burian, J. Gayon et D. Zallen. *The singular fate of genetics in the history of french biology*. *Journal of the History of Biology*. Vol 21, 1988, p. 357.



lier de la biologie depuis le début du siècle, elle regroupe, dans les années soixante plusieurs centaines de chercheurs, elle est enseignée à l'université, il existe une association professionnelle : la Société de Chimie Biologique, un journal propre : le Bulletin de la Société de Chimie Biologique, une commission spécifique au CNRS...

On peut donc tenter une approche des mécanismes de création de la nouvelle discipline en prenant pour groupe témoin les biochimistes du CNRS. Quels sont leurs liens avec le groupe fondateur ? Avec la politique de développement de la biologie moléculaire poursuivie par la DGRST ? Comment évoluent leurs projets de recherche ? Leur vision de la discipline et de son avenir ?

En essayant de répondre à ces questions\*, il s'agira non pas de préciser les origines de la biologie moléculaire mais d'aborder les mécanismes qui ont permis sa transformation en domaine reconnu capable d'intégrer une série de recherches qui relevaient d'autres structures disciplinaires. Le choix des biochimistes comme centre de l'analyse a un autre but : éviter une appréciation trop influencée par la réussite finale des biologistes moléculaires.

### *1. La chimie biologique au tournant des années soixante : quelques éléments pour un état des lieux.*

Pour avoir une première idée de ce que signifiait être biochimiste en France à la fin des années cinquante — avant l'essor de la biologie moléculaire — laissons la parole aux acteurs de cette histoire.

« Dans la plupart des universités, la structure de l'enseignement en est restée au stade napoléonien : un département de zoologie et un département de botanique dans toutes les facultés des sciences de France, mais les disciplines modernes peu ou pas représentées... Dans toute la France quatre départements de biochimie... » (J. Monod - 1956)<sup>7</sup>.

« Il faut créer au CNRS des structures qui permettent de former des groupes de biochimistes dont le directeur ne soit pas obligatoirement déjà professeur, c'est-à-dire professeur de faculté de médecine ». (J. Monod - 1963)<sup>8</sup>.

Pour cette figure éminente de la biologie moléculaire française, le tableau était donc très sombre. On doit se demander s'il ne s'agit pas d'un discours forçant le trait pour insister sur la nécessité de la rénovation et l'apport de la biologie moléculaire. Pourtant, au début des années soixante, le président de la Société de Chimie Biologique exprime un sentiment analogue : « Il est vain de nier que la chimie biologique

\* Je tiens ici à exprimer ma reconnaissance envers toutes celles et ceux qui par leur travail de constitution d'archives et par leur aide chaleureuse ont permis la réalisation de cette étude : D. Ogiwie et M. Brunerie à l'Institut Pasteur, O. Welflé et J. F. Cosnier au CNRS, G. Bidault et G. Namoiaru au Ministère de la Recherche.

7. Rapport pour la commission recherche fondamentale et enseignement supérieur. Colloque National de Caen. 1956. Archives Institut Pasteur. Fonds J. Monod.

8. Archives CNRS 780309/11. Procès verbal de la réunion de la commission de chimie biologique. Mai 1963.



française a traversé une période de crise dont elle s'est relevée vigoureusement, il y a quelques années». (P. Mandel - 1963)<sup>9</sup>.

Il semble que la biochimie française des années cinquante ait été marquée, aux yeux d'une partie de ses acteurs par sa faible représentation dans les facultés des sciences conséquence de son insertion dans les structures de l'enseignement médical et par un retard sur ses concurrentes anglo-saxonnes<sup>10</sup>.

A propos du premier point, le corps électoral de la commission de chimie biologique du CNRS fournit des indications intéressantes. Il rassemble en effet tous les chercheurs appartenant soit aux laboratoires propres du CNRS, soit aux facultés des sciences, soit aux facultés de médecine<sup>11</sup>. Seuls les biochimistes des institutions de recherche biologique appliquée (INH, INRA...) en sont exclus.

Le résultat est dépourvu d'ambiguités : la moitié (111 sur 206) des chercheurs de catégorie A (directeurs ou maîtres de recherches, professeurs ou maîtres de conférence) sont en 1963 rattachés à un laboratoire de faculté de médecine ou de pharmacie. Seuls 43 d'entre eux appartiennent au CNRS. La géographie de la répartition (annexe 1) entre facultés des sciences et facultés de médecine-pharmacie montre que dans tous les cas, à l'exception de Strasbourg, où l'université bénéficie depuis l'entre deux guerres d'un statut privilégié et de l'héritage de la tradition allemande<sup>12</sup>, les biochimistes de faculté de médecine sont plus nombreux que ceux des facultés des sciences.

De plus, les villes de province ayant un fort potentiel biochimique : Montpellier, Lyon et Bordeaux, Marseille... sont toutes des centres à forte tradition médicale et elles sont caractérisées par un déséquilibre particulièrement favorable aux facultés de médecine. En fin de compte, les seuls centres où la biochimie n'est pas essentiellement liée à l'enseignement supérieur médical sont Paris et Strasbourg. Dans toutes les « petites » universités (Rouen, Poitiers, Nantes...) seules les écoles de médecine participent à la recherche biochimique.

Cette prépondérance médicale en ce qui concerne les effectifs ne signifie pas pour autant que la recherche soit réellement menée dans les facultés de médecine et de pharmacie. Compte tenu des missions d'enseignement, des tâches cliniques, il faudrait plutôt s'attendre à ce que bon nombre de ces laboratoires n'aient qu'une activité réduite. Si l'on

9. P. Mandel. Allocution du 5 février 1963 devant la Société de Chimie Biologique. *Bulletin de la Société de Chimie Biologique*. 1963, Vol 45.

10. Les jugements contemporains que nous avons recueillis témoignent par leur contraste des enjeux de la re-définition qui intervient dans les années soixante. « A la fin des années cinquante, la biochimie française était en très mauvais état (...) c'était une biochimie statique par la faute de G. Bertrand. » (G. Cohen, novembre 1989). « Si la recherche française était plus structurale que son homologue britannique, c'est pour des raisons de personnes. Il y aurait eu quelqu'un de l'envergure de Hopkins en France, cela aurait aussi bien marché. On s'est beaucoup plaint que ceux qui travaillaient en nutrition aient stérilisé la recherche en ne développant pas le métabolisme. De ce point de vue G. Bertrand a eu peu d'influence, il est resté isolé. » (J. Polonovski, décembre 1989).

11. Liste pour les élections au comité national du CNRS. *Bulletin officiel de l'Education Nationale. Mouvements de personnel*. 28 décembre 1962 et 17 janvier 1963. Pour les élections de 1967; la composition du corps électoral sera fortement modifiée du fait de la création de l'INSERM.

12. Voir R.E. Kohler (ref. 3 ci-dessus) p. 21-25 sur les débuts de la chimie biologique à Strasbourg.

examine les publications des biochimistes français dans le Bulletin de la Société de Chimie Biologique pour les années 1961-1962, une classification de l'appartenance institutionnelle du premier signataire de chaque article donne les résultats suivants :

Facultés de médecine et pharmacie :	45 %
Facultés des sciences :	12 %
Hôpitaux :	7 %
CNRS :	5 %
CEA, Collège de France, INRA :	10 %
Institut Pasteur, IBPC :	12 %
Autres :	9 %

Les articles reflètent donc la même tendance : plus de la moitié proviennent des institutions médicales. La très faible importance du CNRS tient au petit nombre de laboratoires propres : leur poids parmi les auteurs est donc beaucoup plus important que ces chiffres ne le laisse supposer. Il faut, de plus, souligner qu'un certain nombre de biochimistes français, en particulier le groupe de « biologistes moléculaires » de l'Institut Pasteur, ne publiaient pas ou peu dans le Bulletin, leur contribution n'est donc pas prise en compte. De ce fait, les contributions de l'Institut Pasteur ou de l'Institut de Biologie Physico-Chimique apparaissent importantes.

Il faut donc retenir deux éléments de l'examen de ces deux indicateurs. D'une part le fait que les institutions médicales avaient effectivement une place prépondérante dans la communauté biochimique. D'autre part le rôle important d'instituts indépendants de l'enseignement supérieur, comme l'Institut Pasteur ou l'Institut de Biologie Physico-chimique tous deux ayant un statut de fondation.

Cette situation ne peut être restée sans conséquence quant aux thèmes de recherche privilégiés par les biochimistes français. Pour savoir ce qu'il en était, on peut faire appel au même indicateur : le Bulletin de la Société de Chimie Biologique. Tenter une classification des articles publiés est loin d'être aisés. Tant le choix des catégories que l'attribution de l'une d'entre elles à un article qui porte souvent sur plusieurs thèmes fait intervenir l'image plus ou moins précise que l'historien s'est forgé des thèmes de recherches de l'époque, de leurs rapports avec les connaissances d'aujourd'hui. Cela nécessite des choix parfois difficiles à rationaliser.

La grille retenue tente de combiner une classification selon les méthodes et objets expérimentaux du biochimiste : protéines, analyses enzymatiques, hormones... et un tri faisant appel aux grands domaines conceptuels : l'étude des structures, celle du métabolisme, les travaux sur la synthèse des protéines... L'objectif est de proposer un ensemble qui reflète le choix de programme de recherches correspondant aux grandes étapes de l'histoire de la biochimie : isolement et étude des structures des principales substances biologiques, essor de la théorie enzymatique du vivant, développement de la physiologie chimique avec les hormones et les vitamines, naissance de la « biochimie générale » caractérisée par l'élucidation des voies du métabolisme cellulaire, et enfin étude des acides nucléiques et de la synthèse protéique... Deux exemples permettront d'illustrer « l'esprit » de cette classification. Des articles portant sur



le même objet : l'hémoglobine et provenant du même laboratoire de biochimie médicale sont classés avec les études sur la structure des protéines ou avec la clinique selon qu'ils portent sur la composition en acides aminés de cette protéine ou sur l'isolement des hémoglobines présentes dans certaines affections. De même, les études sur la même enzyme peuvent aborder soit la cinétique et le mécanisme d'action, il s'agit « d'enzymologie », soit faire partie de l'analyse des étapes d'une voie métabolique, il s'agit de « métabolisme ».

Afin de limiter les risques d'interprétation abusive, nous avons retenu le Biochemical Journal, édité par la société de biochimie britannique, comme élément de comparaison.

	<b>Bulletin de la Société de Chimie Biologique 1960-1961 (276 articles)</b>	<b>Biochemical Journal 1960 (288 articles)</b>
Biochimie clinique	15 %	8 %
Structure des protéines	12 %	10 %
Structure glucides, lipides...	22 %	16 %
Enzymologie	16 %	15 %
Métabolisme	7 %	24 %
dont métabolisme énergétique	2 %	9 %
Endocrinologie	10 %	6 %
Vitamines	1 %	4 %
Physiologie	8 %	5 %
Acides nucléiques, synthèse des protéines	7 %	6 %
Divers	2 %	7 %

Il faut noter que pour avoir un nombre d'articles équivalent (près de 300) il a fallu prendre en compte deux années de publication française et six mois de publication anglo-saxonne. Un rapport significatif de l'importance relative des deux communautés.

Les points forts de la biochimie française sont ceux que nous devrons nous attendre à trouver au sein de la commission de chimie biologique du CNRS. Le premier d'entre eux est la biochimie « statique », celle des études de structure chimique : analyse des divers glucides végétaux, des alcaloïdes, des composés caractéristiques de la paroi bactérienne ayant un rôle antigénique et dont l'étude apporte des informations utiles au diagnostic des infections. Ces analyses sont moins nombreuses en Grande-Bretagne et elles portent surtout sur les lipides des membranes, un secteur alors au début de son expansion.

La biochimie clinique est importante, plus que dans le journal britannique. Elle concerne les méthodes de dosage (protéines sériques, produits de dégradation des hormones...), la biochimie des tumeurs<sup>13</sup>, diverses affections (fractures). Elle associe donc les dosages de composés utiles au diagnostic et la recherche des mécanismes biochimiques d'une pathologie. Les mêmes éléments sont présents dans le Biochemical Journal accompagnés de quelques études pharmacologiques.

13. Il s'agit de l'étude de leur métabolisme énergétique qui prolonge un programme de recherche initié dans les années vingt.

Les études d'enzymes sont aussi importantes qu'en Grande-Bretagne mais elles ne portent pas sur les mêmes catalyseurs : les enzymes du métabolisme intermédiaire ou des grandes voies de biosynthèse sont peu représentées en France, les plus étudiées sont celles qui interviennent dans la digestion : lipase, protéases ou celles qui jouent un rôle dans la synthèse des glucides. Ce constat doit être rapproché de deux autres traits spécifiques du Bulletin. D'une part du point faible majeur : le métabolisme, d'autre part de l'existence d'un pôle physiologique important dans lequel on peut inclure les travaux portant sur la caractérisation et le mode d'action des hormones (hormones thyroïdiennes intervenant dans la croissance ou gonadotropines déterminant le cycle sexuel).

Le peu d'attrait manifesté pour les recherches portant sur les grands mécanismes de synthèse et de dégradation est un fait majeur. Ce qui est ainsi absent, c'est l'ensemble des travaux qui ont permis, avant la guerre, la transformation de la biochimie en une science étudiant la dynamique des transformations chimiques, qui ont abouti, à partir des années vingt, à la création d'une biochimie « générale » indépendante de la physiologie ou de la chimie organique<sup>14</sup>. Dans le *Biochemical Journal*, elle est représentée par l'étude de la respiration et des oxydations mitochondriales, de la synthèse des lipides ou de certains composés intervenant dans le métabolisme énergétique comme les quinones. Ce qui la remplace en France c'est une chimie physiologique où le biochimiste vient compléter la compréhension des grandes fonctions de l'organisme (nutrition, reproduction, digestion...) en précisant les agents chimiques qui en sont les effecteurs (enzymes) ou les médiateurs (hormones).

L'univers des biochimistes français manifeste donc, dans ses particularités, une certaine cohérence. Il est structural et physiologique. L'univers britannique est plus métabolique et dynamique. Même si les différences ne sont pas spectaculaires et portent sur l'importance relative de chacune des spécialités, sur le type d'objets que l'on retrouve dans chacune d'entre elles, leur existence est significative.

Le penchant des biochimistes français pour l'isolement et la description des glucides et des lipides doit être considéré comme un prolongement de la situation de l'entre-deux-guerres où dominait la tradition d'analyse et de taxonomie chimique développée tout particulièrement par G. Bertrand et les pharmaciens biochimistes<sup>15</sup>. Le poids de la physiologie peut, lui, être mis en rapport avec la tradition bernardienne. De façon analogue à C. Bernard analysant le rôle du foie dans le stockage et la libération du glucose, les chimistes physiologiques prennent pour objet de recherche les bases chimiques de la fonction digestive, de la croissance ou du fonctionnement des organes reproducteurs. On associe donc dans l'explication un composé et un ensemble multicellulaire; les mécanismes intra-cellulaires, le métabolisme n'interviennent pas ou peu.



14. Pour les premières phases de cette transformation en Grande-Bretagne voir R.E. Kohler (réf. 3) le chapitre 4 : General Biochemistry, the Cambridge School.

15. Voir J.P. Gaudillière, *Oxydations cellulaires et catalyse enzymatique. L'œuvre de G.B. Bertrand et sa réception* in *Les Cent Ans de l'Institut Pasteur*, La Découverte, Paris, 1990

Le statut d'auxiliaire de la clinique de cette biochimie apparaît ainsi sous deux aspects : la mise au point des méthodes de dosage qui sont indispensables au diagnostic, la compréhension des mécanismes chimiques des fonctions physiologiques qui permet de trouver de nouveaux indicateurs, par exemple, les stéroïdes urinaires dans les désordres de la reproduction.

Soulignons enfin la faible importance des recherches sur la structure des acides nucléiques, sur le métabolisme de leurs précurseurs ou la synthèse des protéines. Il ne s'agit pas d'une spécificité française mais d'une situation générale : la « biologie moléculaire » naît aux marges de la biochimie métabolique. Elle dépend plus des études de structure des macromolécules et de l'évolution de la génétique des microorganismes. Les travaux du groupe de l'Institut Pasteur sur les enzymes du métabolisme des glucides chez les bactéries montrent que le lien avec la biochimie générale n'était pas impossible : l'étude du métabolisme des acides aminés pouvait parfaitement conduire à celle de la synthèse des protéines et à l'analyse du rôle des acides nucléiques mais ce ne fut pas le cas général. Il s'agit donc moins de la manifestation d'un « obstacle épistémologique » que d'un phénomène collectif révélateur de ce que sont les axes prioritaires définissant à un moment donné la discipline. Comme le dit G. Cohen : « Dans les années cinquante, les gens qui travaillaient sur les acides nucléiques ou la synthèse des protéines étaient peu nombreux, ils le faisaient de manière artisanale et personne ne savait que ça allait avoir un tel développement »<sup>16</sup>.

## *2. La commission de chimie biologique du CNRS et ses projets.*

Comme toute assemblée de scientifiques ayant à gérer le développement d'un secteur de recherche, la commission de chimie biologique devait satisfaire deux impératifs : d'une part être suffisamment représentative des groupes existant pour que ses décisions bénéficient d'une légitimité dans la communauté, d'autre part élaborer une vision de l'avenir de la discipline qui justifie son soutien prioritaire à tel ou tel type de recherches.

Comment apprécier la représentativité de la commission ? Les indicateurs les plus faciles d'accès sont ceux que nous avons retenus : appartenance institutionnelle et thèmes de recherche.

La comparaison avec le corps électoral montre que du point de vue institutionnel, la commission de 1963 est loin d'assurer une représentation proportionnelle. Il y a sous-représentation des facultés de médecine et de pharmacie (un quart des membres, autant que pour les facultés des sciences); sur-représentation des centres consacrés uniquement à la recherche (plus de la moitié des membres). Le groupe dirigeant de la chimie biologique au CNRS est, en grande partie, en dehors de l'université : dans les laboratoires propres, au Collège de France, à l'Institut Pasteur, à l'Institut de Biologie Physico-Chimique. Indication qui va dans le même sens que les rapports officiels qui à l'époque déplorent l'état de la recherche universitaire.

16. Interview par l'auteur. Institut Pasteur. Novembre 1989.

La biographie succincte des membres de la commission (21/22) (annexe 3) que nous avons établie permet de souligner plusieurs caractéristiques :

— le faible nombre de membres ayant une formation de médecin ou de pharmacien (6/21), tous professeurs en faculté de médecine ou de pharmacie à l'exception de P. Joliot, tous élus par les chercheurs de rang A (annexe 4)

— la présence d'un contingent notable de chimistes et ingénieur chimiste (8/21), dont les travaux ne relèvent pourtant pas spécifiquement de la biochimie structurale (Desnuelle, Grabar, Wurmsler, Yon...), il y a donc transfert vers la biologie; le phénomène est propre à la recherche puisque l'enseignement de la chimie biologique est concentré dans les facultés de médecine et de pharmacie

— la part très importante des directeurs de laboratoire ou d'instituts (15/21) qui tient au mécanisme de désignation de la commission : seuls cinq membres sont élus par les chercheurs de catégorie B

— les responsabilités importantes de certains membres dans l'organisation de la discipline : participation au Conseil Consultatif des Universités (Boulanger, Desnuelle, Lederer, Courtois); participation au Conseil Supérieur de la Recherche Scientifique et du Progrès Technique de 1954 (Roche), responsabilités dans la Société de Chimie Biologique (Boulanger, Mandel, Courtois) mais aucun n'a été membre du « comité des Sages » de 1958 qui a présidé à la mise en place de la politique scientifique du gouvernement De Gaulle

— la relative jeunesse des membres (la pyramide des âges est régulière avec un maximum en 1920 et 1929) est due à la présence des élus syndicaux et aux nominations ministérielles

La commission apparaît donc comme une institution regroupant un « noyau dirigeant » de la discipline. Moins médicale et moins universitaire que le corps électoral, elle inclut toutefois un nombre un nombre important de chercheurs associés à la gestion de l'enseignement et de la recherche.

L'examen des thèmes de recherche (annexe 5) souligne l'existence d'un équilibre entre les différents domaines de la chimie biologique. L'image obtenue est fidèle aux données fournies par le Bulletin de la Société de Chimie Biologique. On trouve un groupe important de « structuralistes » (non limité aux facultés de médecine ou de pharmacie), un groupe d'endocrinologues ayant pour « base » le Collège de France<sup>17</sup>, un groupe important d'enzymologistes et de chimistes des protéines (pour l'essentiel hors des facultés de médecine), une faible représentation des études sur le métabolisme. Les recherches sur les acides nucléiques et la synthèse des protéines sont bien représentées du fait des nominations par le ministère (Monod, Grunberg-Manago) et de l'évolution récente de certains programmes (Ebel)<sup>18</sup>.

17. Tous sont des élèves de J. Roche. J. Nunez, interview par l'auteur, novembre 1989.

18. Archives Ministère de la Recherche. 770387/21. J.P. Ebel. Avant projet de convention soumis au comité de biologie moléculaire de la DGRST.

Ces éléments laissent donc envisager une commission favorable à une rénovation de la biochimie. Comment ses membres voient-ils l'état de leur discipline et ses perspectives d'avenir ? En particulier comment envisagent-ils ses rapports avec ce qui est en train de devenir la « biologie moléculaire » ?

Il faut attendre 1961 pour qu'une réflexion d'ensemble et un programme apparaissent dans les rapports de la commission. Ce changement de ton correspond à la mise en œuvre de la politique de développement de la recherche résultant de l'arrivée au pouvoir de De Gaulle. Parallèlement à la création de la DGRST, à la réforme des études médicales, aux projets de transformation de l'Institut National d'Hygiène, le début des années soixante est marqué par une augmentation importante des moyens mis à la disposition du CNRS<sup>19</sup>.

Dans le rapport de conjoncture de 1961 et surtout dans celui de 1963, la commission présente un état des lieux et élabore une définition des perspectives et des champs d'application de la chimie biologique.

Avant d'examiner les principaux thèmes de ces rapports, le vocabulaire doit être précisé : jusqu'à la fin des années soixante, le titre de la commission est « chimie biologique » mais les mots qui servent à définir ce champ de recherches évoluent. En 1961, la discipline est appelée « chimie biologique » et l'adjectif « biochimique » n'est employé que pour caractériser des substances. A partir de 1963 « Biochimie » désigne de plus en plus souvent la discipline et « chimie biologique » commence à être utilisé en association avec « organique » pour désigner un type particulier de recherches : la caractérisation et l'isolement des composés naturels. Parallèlement, la discipline est associée non plus avec le groupe des sciences chimiques mais avec celui des sciences biologiques. Cette transformation sémantique consécutive à la réorganisation des objectifs de la discipline fait que nous parlerons le plus souvent de « biochimistes » et non de « chimistes biologiques ».

Le terme de « biologie moléculaire » lui n'apparaît pas dans les rapports de la commission, il est remplacé par « biochimie moléculaire » ou par la description du champ de recherches correspondant : étude des acides nucléiques, de la synthèse des protéines... Cette absence est une prise de position implicite dans le débat sur l'existence et les limites de la nouvelle discipline. Il faut donc se demander à partir de quand les recherches sur la nature moléculaire des gènes, leur activité et la synthèse des protéines deviennent de la « biologie moléculaire » ? Pour la France, la création en 1960 d'une action concertée DGRST portant ce nom<sup>20</sup> est une étape décisive. Pourtant au début des années soixante savoir qui est ou n'est pas un biologiste moléculaire est encore un enjeu et un choix. De ce fait la définition de la biologie moléculaire que nous utiliserons

19. R. Gilpin, *France in the Age of the Scientific State*, Princeton University Press, 1968.

20. L. Rouban, *L'état et la science*, Éditions du CNRS, Paris, 1988.

20. J. Monod, Rapport préliminaire pour une action biologie moléculaire, Archives Institut Pasteur, Fonds J. Monod.

est basée sur une vision a-posteriori des programmes de recherche : il s'agira des chercheurs oeuvrant à l'étude des acides nucléiques ou des protéines du point de vue des transferts d'information (transcription et traduction du matériel génétique) et de leur régulation. Bien qu'elle soit limitative, cette définition a l'avantage de s'appuyer sur les travaux (ceux de F. Crick ou J. Monod) qui, à la fin des années cinquante et au début des années soixante, servent de références pour la constitution du domaine.

La première caractéristique de la chimie biologique soulignée par la commission CNRS en 1961 est sa richesse d'applications : « Si le problème de la vie comme celui de la mat  re et de l'univers est une des grandes questions qui se posent à l'esprit humain, les progrès dans la connaissance des phénomenes de la vie apportés par la Biochimie ont des répercussions directes sur la vie des hommes et des sociétés humaines. Agronomie, Nutrition, Médecine en dépendent étroitement ». (1963)<sup>21</sup>.

L'argument est conforme à la fonction traditionnelle assignée aux perspectives de « santé publique » dans le processus de légitimation des recherches en biologie<sup>22</sup>. Le rapport de 1961, en donne pour preuve les « multiples renseignements diagnostiques » : « l'isolement de nouvelles substances », dont nous avons vu l'importance dans les recherches des biochimistes français (« antibiotiques, vitamines, hormones polypeptidiques et st  ro  ides »), est présenté comme une étape « vers la découverte de composés à activité thérapeutique ». A partir de 1963, cette présentation habituelle est complétée par des références à la recherche fondamentale : « Il semble qu'il soit nécessaire d'insister à nouveau sur la place de la Biochimie au sein des disciplines scientifiques modernes. La Chimie Biologique est essentiellement l'étude des mécanismes chimiques fondamentaux de la vie... ».

Ce rappel de la contribution des biochimistes à la connaissance générale du vivant va de pair avec une justification de leur indépendance par l'histoire. « Il n'est pas étonnant de voir dans tous les pays, la Biochimie apparaître au premier rang des disciplines scientifiques les plus dynamiques... Dans tous ces pays, détaché suivant le cas des Ecoles de Médecine ou de Chimie<sup>23</sup>, l'enseignement de la Biochimie s'est partout développé de manière autonome... ». Or « la situation en France est fort différente ». Plus, on constate « une diminution relative de l'importance des disciplines biochimiques en France [qui est] particulièrement désastreuse ».

L'objectif du rapport de conjoncture de 1963, instrument de préparation du plan 1966-1970, est donc, pour la première fois, de proposer un programme de développement qui permette de surmonter la dépendance et la faiblesse de la biochimie française. Projet d'autant plus urgent, que partout ailleurs on constate, selon le rapport de 1961, une « expansion explosive ».

21. Archives CNRS. 780309/11. Rapports de conjoncture 1961 et 1963 de la commission 16 : chimie biologique.

22. Voir par exemple le rôle des recherches sur le cancer.

23. C'est moi qui souligne (JPG).

**Au titre du passif, les biochimistes du CNRS retiennent :**

- le caractère très limité de l'enseignement de la biochimie dans les facultés des Sciences avec son absence totale dans les licences d'enseignement
- sa croissance moindre que celle des autres disciplines au cours des dix dernières années de développement du CNRS
- la faible part de l'enzymologie et de l'étude des voies métaboliques « plaque tournante de la Biochimie qui n'est pas développée de manière suffisante en France, où la priorité a longtemps été donnée à la Biochimie Structurale ».

A contrario, le problème de la biochimie médicale tient peu de place : la commission note avec satisfaction la place qui lui est faite dans l'esprit général de la réforme des études médicales. Les cibles privilégiées de la rénovation sont donc les Facultés des Sciences et le CNRS lui-même. A propos du CNRS il faut souligner que jusqu'en 1960, les laboratoires propres de la section sont très peu nombreux : laboratoire de photosynthèse de Gif (A. Moyse, J. Lavorel), laboratoire de biochimie de la nutrition de Bellevue (R. Jacquot). Mais à partir de 1959, contrairement aux indications du rapport de conjoncture de 1963, l'évolution est sensible avec la création de nouveaux centres et équipes de recherches<sup>24</sup>.

L'ensemble de ces créations, tout en préservant les acquis de la biochimie structurale ou de la physiologie chimique, reflète un intérêt nouveau pour l'étude du métabolisme et la synthèse des protéines. Ce sont ces thèmes qui vont être au centre du projet de rénovation de la commission de chimie biologique.

Le dispositif institutionnel envisagé par la commission est ambitieux : il s'agit de doubler le nombre de chercheurs en six ans. Pour développer les recherches, deux moyens sont retenus : la création de nouveaux centres de recherches et la multiplication des projets de « recherches coopératives sur programme » (RCP). Les nouveaux centres devraient réunir les équipes dispersées entre facultés des sciences, de médecine ou de pharmacie et les équipes CNRS.

Les projets de RCP mettaient à la disposition d'une association de groupes, des moyens supplémentaires destinés à la réalisation d'un programme particulier soutenu par une ou plusieurs commissions. Cette innovation « gestionnaire » visait à favoriser les projets pluridisciplinaires.

24. Entre 1960 et 1963 ont lieu les créations suivantes :

- laboratoire d'enzymologie de Gif (G. Cohen)
- Institut des Substances Naturelles de Gif (M. Manot, E. Lederer)
- Centre de Recherches sur la cellule normale et cancéreuse à l'Institut Gustave Roussy de Villejuif (E. Le Breton)
- groupe de R. Dedonder, laboratoire des Polyosides de l'Institut Pasteur
- groupe de F. Gros, service de biochimie cellulaire de l'Institut Pasteur
- groupe de J. Jacques, laboratoire de chimie organique des hormones du Collège de France
- groupe de M. Grunberg-Manago, service de Biochimie, Institut de Biologie Physico-Chimique
- groupe de M. Nguyen Van Thoai, laboratoire de biochimie générale et comparée, Collège de France.

res, à permettre le soutien de thèmes de recherche prioritaires. Avec ces deux types de mesures, le CNRS pouvait compléter la faiblesse des crédits d'équipement et de fonctionnement des équipes universitaires.

Le choix des thèmes de recherches à favoriser illustre lui aussi la volonté de rupture avec les caractéristiques des années cinquante. La première cible est le développement d'une « biologie moléculaire », c'est-à-dire dans les termes de la commission, les études sur « les structures et les fonctions des protéines et des acides nucléiques ». En la matière, la commission souhaite que le CNRS prenne le relai de la DGRST comme pourvoyeur des moyens nécessaires à l'expansion du nouveau « secteur ».

« En dehors de cet ensemble important », il faut « attacher une importance particulière au développement de

- « l'enzymologie générale : *l'étude des voies métaboliques* »
- la biophysique

— le rôle et le mode d'action des médiateurs chimiques car si « ...on possède aujourd'hui une interprétation chimique remarquablement complète du fonctionnement de la cellule isolée, de très grand progrès restent à faire dans tout ce qui concerne les relations chimiques entre cellules et entre tissus chez les organismes supérieurs ». Les efforts particuliers doivent donc porter sur « *le mode d'action biochimique des hormones*, la biochimie fonctionnelle du système nerveux, et en particulier, *l'étude du mode d'action des médiateurs* », et enfin « *l'interprétation biochimique de la différenciation cellulaire* ».

Cet ensemble laisse donc de côté la biochimie structurale pour développer les recherches des enzymologues, des spécialistes des protéines, des biophysiciens et des endocrinologues. En juin 1964, lors de la discussion du directoire du CNRS sur les RCP, R. Dedonder reprend ces perspectives ; les ensembles appelant une coopération sont « l'enzymologie générale, la biochimie moléculaire, l'endocrinologie, la neuroendocrinologie et l'interprétation biochimique de la différenciation cellulaire ».

Le programme de rénovation semble donc pouvoir être résumé par trois objectifs :

1. Renforcer l'autonomie institutionnelle de la biochimie en la développant à côté des facultés de médecine, dans les facultés des sciences et au CNRS, sous l'égide de ce dernier

2. Renforcer son autonomie intellectuelle en favorisant la « biochimie générale » comme cela a été fait en Grande-Bretagne ou aux Etats-Unis grâce à l'étude du métabolisme (enzymologie générale), en passant à une étape supérieure de l'explication biochimique — celle des mécanismes de différenciation et de communication cellulaire — ce, en s'appuyant sur le potentiel « chimie physiologique »

3. Intégrer la « biologie moléculaire » comme un secteur particulier consacré à l'étude des acides nucléiques et des protéines. Secteur qui prend le relai des anciennes études métaboliques consacrées aux acides aminés et aux protéines. Ce domaine, temporairement pris en charge par la DGRST, devra ensuite être intégré au CNRS, par exemple sous la forme de RCP.



Ce dernier point pourrait laisser penser que biochimie et biologie moléculaire sont simplement complémentaires. Pourtant la définition étroite de la biologie moléculaire donnée par la commission de chimie biologique va à l'encontre de celles des « biologistes moléculaires »<sup>25</sup>.

Conçue comme « un mot inventé pour récupérer de l'argent », pour employer les termes d'un des membres de la commission, elle n'est qu'une partie d'un tout biochimique dont le but est maintenant l'extension des approches de la biochimie métabolique aux systèmes de communication chimique particuliers aux organismes supérieurs. En 1960, la commission se plaint de pas être consulté sur les projets « biologie moléculaire » de la DGRST<sup>26</sup>. Il est donc nécessaire de les examiner afin de voir dans quelle mesure ils complètent ou ils entrent en concurrence avec le « programme » de la commission de chimie biologique.

### *3. L'action concertée « Biologie Moléculaire » : un instrument pour créer une discipline.*

X. Polanco, dans son étude sur le rôle de la DGRST dans l'institutionnalisation de la biologie moléculaire et les rapports entre celle-ci et le CNRS, a largement précisé les étapes de mise en place de l'action concertée Biologie Moléculaire<sup>27</sup>. Nous nous limiterons donc à préciser les caractéristiques générales de la politique choisie par les comités de la DGRST et à examiner leurs programmes scientifiques.

Engagée en 1960 par la création d'un comité d'études biologie moléculaire, cette action concertée est l'une des plus importantes de la DGRST. Son budget (30 millions NF) est, durant les deux périodes d'activité (1960-1965 et 1966-1970) du même ordre de grandeur que les sommes effectivement allouées par le CNRS pour la chimie biologique (48 millions NF) ou la biologie cellulaire (53 millions NF) au cours du Vème plan (1966-1970)<sup>28</sup>.

Sa mise en place a été possible du fait de la rencontre de deux demandes. La première est celle du pouvoir politique : en créant la DGRST, le gouvernement De Gaulle entendait à la fois décloisonner la recherche française, réformer ses structures, promouvoir des applications d'importance stratégique et lui redonner une place de choix dans la communauté internationale<sup>29</sup>. De ce fait les actions concertées seront des

25. Le terme désigne ici les biologistes qui ont effectivement dirigé l'action « biologie moléculaire », c'est-à-dire les membres des deux comités scientifiques de l'action concertée de la DGRST.

26. Archives CNRS. 780309/11. Procès-verbal de la réunion de la commission de chimie biologique du 16 octobre 1960.

27. X. Polanco. La mise en place d'un réseau scientifique. Les rôles du CNRS et de la DGRST dans l'institutionnalisation de la biologie moléculaire en France (1960-1970).

28. Archives CNRS. 780309/12. Texte préparatoire au rapport de conjoncture 1969 de la commission de biologie cellulaire. *Le Progrès Scientifique*, janvier 1972. *Rapport de l'action concertée biologie moléculaire*.

29. J. Piganiol. Interview par D. Ogilvie et P. Abir Am. Juin 1988.

projets pluridisciplinaires, portant sur des domaines délaissés, le plus souvent de l'ordre de la recherche appliquée<sup>30</sup>.

La biologie moléculaire ne répondait que partiellement à ces objectifs : il s'agit de la seule action dont les acteurs revendiquent le caractère fondamental de leur domaine (dans le cas de la génétique, on parlera par exemple des « Applications de la génétique »).

Mais la demande des « biologistes moléculaires » coïncidait avec les objectifs visant à combler le « retard » de la science française. Une partie des membres de l'action concertée avaient ainsi participé aux différentes initiatives qui, dans les années cinquante, avaient rassemblé chercheurs, administrateurs et responsables politiques pour un développement de la recherche : J. Monod et C. Sadron pour le Colloque de Caen, C. Sadron pour Conseil Supérieure de la Recherche Scientifique et du Progrès Technique de 1954, R. Latarjet et C. Sadron pour le Comité Consultatif de la Recherche Scientifique et Technique (« Comité des Sages ») de 1958 qui prépara la création de la DGRST<sup>31</sup>.

Issues de disciplines peu représentées à l'université, en pleine expansion aux Etats-Unis, les recherches sur le rôle génétique des acides nucléiques et la synthèse des protéines pouvaient être présentées comme un secteur modèle pour l'application de la nouvelle politique. De fait, forte des résultats prestigieux acquis entre 1961 et 1965, la biologie moléculaire sera une des seules actions concertées reconduite<sup>32</sup>.

Les instruments retenus à partir de 1960 font alors de la DGRST, le véritable centre qui va donner à la biologie moléculaire les attributs institutionnels d'une discipline :

1. Les comités d'études de 1960 et 1965 puis les comités scientifiques qui g r ent les actions concertées de 1961 à 1965 puis de 1966 à 1970 en définiront les contours, les priorités, les bénéficiaires. Ces « collèges des pairs » dont l'ensemble constitue une société informelle de biologie moléculaire jugeront les programmes de recherche, leur intérêt et leurs résultats, organis ront colloques, séminaires et publicité des résultats.

2. L'action concertée permettra la création de nouveaux instituts, facilitera la naissance de nouveaux groupes de recherches.

3. Elle permettra d'organiser, grâce à un système de bourse, la formation de jeunes chercheurs indépendamment du CNRS ou de l'université : pris en charge par un parrain, ils seront conseillés dans leur programme d'études universitaires; tenus d'accomplir une série de stages de recherche en laboratoire; ils seront mis en contact avec la biologie moléculaire agissante, en France et à l'étranger; enfin, avec l'appui du comité, leur entrée dans les organismes de recherche (avant tout le CNRS) sera facilitée.

30. J.D. Dardel. *Qu'est-ce qu'une action concertée*. *Le Progrès Scientifique*. Février 1967. R. Gilpin op. cit. réf 20.

31. Archives Institut Pasteur. Fonds J. Monod (réf 7). Pour C. Sadron, R. Latarjet et l'analyse du rôle de ces colloques et comités voir A. Prost. *Les origines de la politique de recherche en France (1938-1958)*. *Cahiers pour l'histoire du CNRS*. 1988 n  1.

32. Archives DGRST. *Les actions concertées*. Rapport d'activité 1968.

Qui sont les scientifiques qui vont mettre en oeuvre ce développement de la biologie moléculaire ?

L'analyse biographique (Annexe 6) que nous avons tentée pour le premier comité scientifique (1960-1965), celui qui a le rôle principal dans la mise en place de la nouvelle politique scientifique, repose sur les mêmes critères que pour la commission de chimie biologique : âge, cursus de formation et statut pendant la période d'activité du comité.

Paradoxalement, les membres du comité, plus encore que ceux de la commission sont de formation médicale (7/13); comme les biochimistes ils ont en général suivi un double cursus (facultés des sciences en biologie et faculté de médecine). Mais aucun d'entre eux n'a poursuivi une carrière dans la recherche médicale. Seuls les deux médecins sans autre formation (G. Mathe, M. Bessis) appartiennent à des institutions médicales. A côté des médecins biologistes, on retrouve, comme dans la commission de chimie biologique, un groupe important de physico-chimistes. Les pharmaciens sont par contre totalement absents. La « biologie moléculaire » puise donc aux mêmes sources que la chimie biologique : médecine et chimie.

Une part importante des membres du comité est chargée de responsabilités universitaires (9 professeurs sur 13 membres). Néanmoins la répartition entre la faculté des sciences et facultés de médecine est très différente de celle de la commission de chimie biologique : seuls G. Mathe et J. Roche ont enseigné dans les facultés de médecine. La plupart de ces enseignants n'ont pas mené de carrière universitaire : ils ont poursuivi leurs recherches dans des institutions distinctes des universités, avant tout l'Institut Pasteur qui pèse d'un poids considérable dans le comité : 5 membres sur 13. Ceux qui ont un « profil » universitaire sont d'ailleurs soit membres de la commission de chimie biologique (P. Desnuelle, J. Roche) soit de la commission de biologie cellulaire du CNRS (E. Wolff) et aucun d'entre eux ne mène de recherches en « biologie moléculaire ».

Cette marginalité par rapport aux cercles universitaires ou médicaux n'est pas une absence de pouvoir scientifique. Nous avons rappelé plus haut les liens d'une partie des membres du comité avec les responsables politiques et administratifs ayant participé au Colloque de Caen, à la « commission Longchambon » ou au « comité des Sages ». Néanmoins aucun d'entre eux n'a participé au Conseil Consultatif des Universités.

On peut enfin noter que la moyenne d'âge est plus élevée que dans la commission de chimie biologique : les chercheurs nés après la première guerre mondiale (moins de 45 ans en 1963) sont une minorité (2/13 au lieu de 12/21). Cette différence tient au mode d'appartenance au comité : il s'agit d'une désignation par le premier ministre alors que près de la moitié des membres de la commission de chimie biologique sont élus. Le même facteur explique l'absence de chercheurs qui ne soit pas professeur ou directeur de laboratoire.

Le comité apparaît donc comme plus « pasteurien », moins lié à l'université et aux institutions médicales que la commission de chimie biologique mais il est tout autant, si ce n'est plus, un « conseil de sages ».

Les disciplines auxquelles on peut rattacher les recherches menées par les membres du comité scientifique dans les années cinquante

fournissent une image de la formation du nouveau domaine qui illustre la part importante de la biophysique et de la génétique microbienne alors que les domaines de la « chimie biologique » sont peu représentés. La biochimie générale qu'il s'agisse de l'enzymologie, de l'étude du métabolisme ou de celle des protéines y est minoritaire (J. Monod, P. Desnuelle) par rapport à l'ensemble chimie physique-biophysique.

Comment cette composition spécifique va-t-elle influer sur la politique scientifique adoptée pour l'action concertée ? Pour le savoir, nous en examinerons deux aspects : la définition et les bornes de la biologie moléculaire, les priorités de recherche.

En 1960, le comité d'études (dont la composition est très proche de celle du comité scientifique, voir annexe 6)   labora un rapport sur la situation et les actions à envisager dans le domaine de la biologie moléculaire<sup>34</sup>. Sa première fonction est de dresser un bilan des recherches qui ont abouti à un nouvel univers de la recherche biologique. La liste des « avancées » ou « découvertes » majeures proposées par le rapport correspond aux thèmes suivants :

- 1<sup>o</sup> Mise en évidence de la nature du matériel génétique : l'ADN.
- 2<sup>o</sup> Etude de sa structure et de ses propriétés.
- 3<sup>o</sup> Etude de la structure des protéines.
- 4<sup>o</sup> Etude de la reproduction des virus dans les cellules bactériennes, de la structure des gènes bactériens.
- 5<sup>o</sup> Découverte du déterminisme génétique de la structure des protéines et du contrôle de la synthèse des enzymes par induction et répression.
- 6<sup>o</sup> Découverte du rôle de l'ARN messager dans la synthèse des protéines. Etude des étapes biochimiques de la synthèse.
- 7<sup>o</sup> Etude de la catalyse enzymatique.
- 8<sup>o</sup> Origine et biosynthèse des anticorps.

Si l'on compare cette énumération aux éléments constitutifs du « dogme central » de la biologie moléculaire discutés par F. Crick en 1958<sup>35a</sup>, trois thèmes originaux apparaissent : les études sur le mode d'action des enzymes, l'étude de la régulation de leur activité et de leur synthèse, les anticorps. Leur introduction correspond aux préoccupations du groupe de J. Monod à l'Institut Pasteur. Les travaux qui conduisent au modèle de synthèse des protéines qui va être proposé par F. Jacob et J. Monod en 1961 (le \*modèle de « l'opéron-lactose »), portaient sur le contrôle métabolique de la synthèse de certaines enzymes bactériennes. Avant la mise en évidence de la nature génétique de cette régulation (inhibition de l'expression des gènes codant pour ces enzymes), il s'agissait d'une recherche dominée par les méthodes de l'enzymologie et les concepts de la biochimie métabolique. Loin de réflechir la synthèse des protéines à partir du gène, J. Monod pensa longtemps que le modèle généralement accepté pour expliquer la synthèse des anticorps (un



34. Archives Institut Pasteur, Fonds J. Monod.

35a. F. Crick, *On protein biosynthesis*. Society for Experimental Biology, Symposia 1958. Vol. 12 p 138.

schéma de modélage de la protéine autour de l'antigène où le gène ne jouait aucun rôle dans la spécificité biologique de l'anticorps) s'appliquait aussi aux enzymes<sup>35b</sup>.

Après l'acceptation du déterminisme génétique de la structure et de la spécificité des protéines, après la mise en évidence du contrôle de leur synthèse au niveau de la transcription, l'enzymologie ne disparut pas de ses préoccupations. La laboratoire de « biochimie cellulaire » de l'Institut Pasteur menait dans les années soixante deux types de recherches : celles directement impulsées par le modèle de 1961 sur les mécanismes de régulation génétique et celles portant sur le contrôle de l'activité des enzymes (et non leur synthèse) par divers constituants des chaînes métaboliques. Ces dernières devaient aboutir, en 1963, au modèle des « enzymes allostériques »<sup>36</sup>.

Ces différences avec la définition anglo-saxonne de la biologie moléculaire sont retrouvées dans la partie prospective du rapport. Les membres du comité insistent d'abord sur deux caractéristiques du nouveau domaine. Premièrement, il s'agit du résultat de la fusion de la biochimie et de la génétique mais « d'autres disciplines ont largement contribué en apportant leur matériel, leurs principes ou leurs techniques : microbiologie, immunologie, cytologie, biophysique avec ses nombreuses branches : chimie-physique, cristallographie, chimie théorique, radiobiologie... ». La définition proposée est beaucoup plus large que l'ensemble biochimie-génétique ; elle inclut certains points « forts » de la recherche pasteurienne (immunologie, microbiologie) et du CNRS (biophysique, étude des macromolécules). Deuxièmement, la discipline connaît un développement international très important, la France y a jusqu'ici tenu un rang honorable mais dans des circonstances exceptionnelles (financements américain des laboratoires de l'Institut Pasteur, de l'Institut de Biologie Physico-Chimique)<sup>37</sup>.

« Une expansion rapide de notre discipline est possible, à condition que les moyens nécessaires soient mis à la disposition d'une action concertée ». Face au pouvoir politique, l'argument de la « marginalité » au sein de la recherche française devient un instrument de persuasion d'autant plus fort qu'il peut être associé à l'audience internationale croissante du groupe pasteurien et au prestige des « biologistes moléculaires » anglo-saxons « découvreurs » de la nature des gènes.

Pour les membres du comité, les thèmes de recherche à privilégier sont :

1. L'étude de la structure des acides nucléiques et des protéines.
2. Les relations entre structures moléculaires spécifiques et fonctions biologiques (réplication des acides nucléiques, liaison anticorps-antigène, mode d'action des enzymes...).
3. Les relations entre acides nucléiques et protéines : code génétique et mécanisme de la synthèse des protéines.

35b. J.P. Gaudillière. *Les recherches de J. Monod et S. Spiegelman sur l'adaptation enzymatique et l'émergence de la biologie moléculaire (1945-1960)*. A paraître.

36. Sur l'allostérie. Voir C. Debru. *Philosophie moléculaire*. Vrin. Paris. 1987.

37. J. Monod. Rapport manuscrit European Institute for Molecular Biology (1958). Archives Institut Pasteur. Fonds J. Monod.

4. Différenciation cellulaire et cancer.
5. Extensions aux disciplines voisines : endocrinologie, embryologie et pathologie (maladies congénitales et d'origine virale).

Si les trois premiers points correspondent au « cœur » de la biologie moléculaire, ils incluent néanmoins une série de recherches appartenant au cadre « chimie biologique », en premier lieu l'enzymologie. Les deux derniers pourraient être interprétés comme la seule prise en compte des équilibres disciplinaires au sein du comité d'études (M. Bessis et G. Mathé pour le cancer et la pathologie). Dans ce cas, leur présence signalerait uniquement un « partage du gâteau » et non une véritable perspective d'extension des objets de recherche. La mention de l'endocrinologie et de l'embryologie relèverait alors de la rhétorique de mise en valeur de la discipline.

Pourtant, la discussion sur les limites de l'action concertée montre qu'une série de domaines proposés par certains membres du comité n'ont pas été retenus. Ainsi, en ce qui concerne les rapports avec la biochimie, lorsque Desnuelle suggère, « en tant que biochimiste de ce comité » que l'action concertée retienne en première urgence le développement de l'enzymologie y compris « la mise en formule des réactions du métabolisme, l'étude des facteurs qui rendent ces réactions possibles et l'élucidation des phénomènes énergétiques qui les accompagnent »<sup>38a</sup>, il n'obtient pas que ce développement de la « biochimie générale » soit considéré comme un objectif de l'action concertée. De même, la plupart des groupes qu'il mentionne comme bénéficiaires possibles de l'action ne font pas partie des laboratoires de la liste « Infrastructure biologie moléculaire »<sup>38b</sup> : E. Lederer (Institut des Substances Naturelles de Gif), S. Lissitzky (Faculté de Médecine, Marseille, hormones thyroïdiennes), P. Mandel (Faculté de Médecine, Strasbourg, métabolisme des acides nucléiques et neurochimie), R. Acher (Faculté des Sciences, Paris, hormones hypophysaires)...

Les propositions de B. Ephrussi<sup>39</sup> sur la place de la génétique fondamentale visant à inclure l'étude de la *Drosophila* (objet privilégié de la génétique classique) et la génétique des populations seront quant à elles renvoyées à l'action concertée « Applications de la génétique ».

Que la « biologie moléculaire » ne soit pas identique à ses deux principales disciplines-mères est compréhensible : la légitimité du domaine suppose qu'existe une rupture avec les objets classiques de la génétique et de la biochimie. Que signifie alors l'introduction de l'embryologie ou de l'endocrinologie ?

A propos de la différenciation cellulaire, le texte dit « Ce problème... ne peut être interprété qu'en termes de Biochimie et de Génétique fonctionnelles. Il doit être attaqué au niveau des cellules en culture pour pouvoir définir avec précision leurs potentialités génétiques et l'expres-



38a. Archives DGRST, 77/321 - 323 dossier 569 P. Desnuelle. Rapport au comité d'études.

38b. Archives Institut Pasteur, Fonds J. Monod.

39. Archives DGRST 77/231 - 323 dossier 569. B. Ephrussi. Rapport au comité d'études.

sion biochimiques de ces potentialités. »Plus loin, on peut lire : « en Endocrinologie, comme en Embryologie, le problème se pose du déterminisme de la biosynthèse de constitutants macromoléculaires spécifiques sous l'influence d'agents ou de conditions déterminées ».

Ce qui est en jeu est une véritable re-définition des programmes de recherche de ces deux disciplines : ces deux phrases sont un condensé de la démarche suivie par les groupes de J. Monod et F. Jacob dans leur analyse du contrôle génétique de la synthèse des protéines bactériennes<sup>40</sup>.

Il s'agissait d'expliquer la réponse adaptative de cellules bactériennes qui ne synthétisaient certaines enzymes que si leur substrat spécifique était présent dans le milieu de culture. Les principaux éléments du modèle de 1961 : contrôle par levée d'un mécanisme de répression, modification de l'activité des gènes et non pas de l'activité des enzymes ont été mis en évidence grâce à l'isolement de mutants, grâce à la caractérisation de leurs propriétés biochimiques, grâce à des expériences de croisement entre des souches capables ou non de s'adapter. La stratégie des « cultures de cellules » en voie de différenciation est une transposition de ce modèle méthodologique. La logique d'extension de la biologie moléculaire du comité repose donc sur les travaux du principal groupe de l'Institut Pasteur. Il s'agit d'appliquer leurs méthodes aux problèmes particuliers des organismes supérieurs (différenciation irréversible, communication hormonale, réponse immunitaire...) afin de rechercher des mécanismes régulateurs analogues à l'opéron lactose. De façon similaire, après la présentation du modèle de l'opéron, F. Jacob et J. Monod allaient offrir à la discussion une série de schémas théoriques combinant les mécanismes de contrôle bactériens pour expliquer les particularités de la différenciation au cours du développement<sup>41</sup>.

Convaincus de l'universalité de ces principes de régulation, ce qu'ils proposent aux spécialistes des hormones ou du développement est donc d'utiliser le savoir faire et les connaissances « pasteuriniennes », de réorganiser leurs programmes de recherches pour vérifier que « ce qui est vrai de la bactérie doit l'être de l'éléphant ». La démarche s'appuie sur le même réductionnisme que la « biochimie générale » : quel que soit l'objet qui a permis de les découvrir, les mécanismes moléculaires régissant le fonctionnement cellulaire sont universels. Le changement porte donc sur les éléments de référence qui sont désormais le gène et la bactérie et non le métabolisme et les organismes supérieurs.

On peut, de façon similaire, supposer que l'intégration de l'enzymologie à l'action concertée fut motivée non seulement par l'intérêt des études sur les mécanismes de la catalyse mais aussi par la perspective d'extension des mécanismes de régulation génétique à d'autres voies métaboliques que l'utilisation du lactose, à d'autres enzymes que celles des microorganismes.

L'ensemble de ces choix scientifiques met donc en lumière l'influence déterminante que J. Monod et le groupe pasteurien (A. Lwoff, E. Wollman) avaient acquis dans le comité d'études. La composition du

40. B. Fantini, Réf. 4, Introduction.

41. F. Jacob, J. Monod, *Genetic repression, allosteric inhibition and cellular differentiation*, in *Cytodifferential and Macromolecular Synthesis*, Academic Press, New York, 1963

premier comité scientifique confirme cette orientation, il comporte en plus des « biologistes moléculaires » deux figures éminentes : un endocrinologue (J. Roche) et un embryologiste (E. Wolff).

Selon l'attitude adoptée par les chercheurs des « secteurs-cibles », le rattachement à l'action concertée « biologie moléculaire » pouvait, soit assurer un simple développement grâce à l'utilisation des ressources nouvelles, soit impulser une transformation de leurs méthodes et de leurs programmes de recherche qui réponde aux ambitions affichées par le comité de la DGRST. Si l'on ne tient compte que de son « noyau » central, l'action concertée peut apparaître comme complémentaire de celle du CNRS, mais elle entre en concurrence avec les projets de la commission de chimie biologique pour ce qui est de l'enzymologie, des régulations métaboliques et de l'endocrinologie.

En 1965, au moment de la préparation de la seconde action, les objectifs d'extension sont réaffirmés avec plus de force encore. Le rapport indique que, forte des succès obtenus dans la compréhension des mécanismes de la synthèse des protéines (l'élucidation du code génétique est en voie d'achèvement, la caractérisation des étapes moléculaires de la traduction de l'ARN messager en protéines est bien avancée...), dotée « d'un corps de doctrine cohérent » (la référence aux discipline fondatrices disparaît), la biologie moléculaire « doit devenir la biologie elle-même »<sup>42</sup>.

Le rapport s'appuie sur les « progrès importants » réalisés en immunologie (le déterminisme génétique de la structure des anticorps est maintenant accepté), en virologie (étude des virus des cellules animales, du mécanisme de la cancérisation virale) ou en pathologie moléculaire (développement de l'étude des maladies enzymatiques d'origine génétique), pour considérer que la mise en œuvre de l'approche moléculaire à de nouveaux champs biologiques est la priorité du moment. En plus des cibles précédentes, le champ d'applications comporte désormais, parmi les domaines relevant de la chimie biologique, l'étude des mécanismes de transformation de l'énergie — photosynthèse et phosphorylation oxydative (introduite à l'initiative des biophysiciens du CNRS présents dans le comité d'études)<sup>43</sup> et la neurochimie avec l'analyse moléculaire des mécanismes de transmission de l'influx nerveux<sup>44</sup>.

Quelle allait être l'influence de la politique des comités de biologie moléculaire sur les activités des biochimistes du CNRS ? Sur la mise en œuvre du programme de rénovation élaboré par la commission ? Pour le savoir nous avons retenu deux approches complémentaires : d'une part suivre l'évolution des programmes de recherches de groupes importants

42. Archives DGRST. 77/321-323 Dossier 52. Rapport du comité préliminaire de l'action concertée Biologie Moléculaire (1966-1970). Document diffusé le 10 septembre 1965 (dernière rédaction).

43. Archives DGRST. 77/231-323 Dossier 52. Rapport de J. Lavorel proposant les amendements au texte de J. Monod du 25 juin 1965, amendements repris dans la rédaction finale.

44. Au même moment, J.P. Changeux, élève de J. Monod à l'Institut Pasteur initiait un nouveau programme de recherche sur les mécanismes moléculaires de transmission de l'influx nerveux. Archives Institut Pasteur. Correspondance avec la DGRST. Avant projet de convention de J.P. Changeux. 1966.

du CNRS, d'autre part analyser les rapports de la commission de chimie biologique et de l'action concertée en examinant trois instruments de rénovation retenus par le CNRS : les constructions d'instituts, les RCP et la création des formations associées.

#### *4. Les programmes de recherche des biochimistes : métabolisme ou gène ?*

Compte tenu de la nécessité d'une analyse relativement précise des stratégies de recherche, il fallait limiter le nombre des équipes suivies, tout en prenant en compte les principaux domaines de la chimie biologique. Nous les avons choisi parmi celles qui ont le plus directement bénéficié de la rénovation des années soixante (constructions, RCP ou financement direct) : E. Lederer pour l'Institut des Substances Naturelles de Gif, G. Cohen pour le laboratoire d'Enzymologie de Gif, P. Mandel et l'Institut de Neurochimie de Strasbourg, P. Desnuelle et l'Institut de Biochimie et Biologie Moléculaire de Marseille.

##### 1. La biochimie structurale et l'Institut des Substances Naturelles.

« De nos jours, la biologie moléculaire devient la grande chose admirable qui écrase un peu la biochimie enzymologique et les autres. L'enzymologie est actuellement relativement mal traitée en France. Il y a juste quelques biologistes moléculaires vraiment éclairés qui commencent à s'en rendre compte ». (E. Lederer, 1986)<sup>45</sup>.

Le projet d'Institut des Substances Naturelles de Gif a vu le jour en 1958, conçu comme le principal instrument de développement de la chimie organique biologique au CNRS, sa direction était bicéphale : d'une part M. Janot, professeur à la faculté de pharmacie, d'autre part E. Lederer, chercheur CNRS travaillant à l'Institut de Biologie Physico-Chimique, professeur à la faculté des Sciences, successeur de C. Fromageot à la direction de son laboratoire de chimie biologique. Tout au long des années soixante, l'ICSN est le plus gros laboratoire de chimie du CNRS : 134 chercheurs et techniciens en 1961, plus de 250 en 1968<sup>46</sup>. En 1963, son extension est un des projets de construction prioritaire de la commission; projet accepté par le directoire en décembre 1964<sup>47</sup>.

Du fait de la diversité des thèmes de recherches de l'ICSN, il est difficile de caractériser brièvement son activité. L'examen des rapports d'activité, permet néanmoins de constater, dans le département de chimie biologique (celui d'E. Lederer) la présence de trois pôles principaux : biochimie structurale, métabolisme et chimie physiologique, biologie moléculaire.

45. E. Lederer, Interview par J. F. Picard et E. Pedoura, mars 1986. *Cahiers pour l'histoire du CNRS*, 1988 n° 2.

46. Archives CNRS. Rapport d'activité 1960-61 (il contient encore le rapport de chaque laboratoire propre). Archives CNRS. 780358. Comité de direction de l'ICSN 1967. Archives CNRS 790243/ Rapport d'activité ICSN. 1972.

47. Archives CNRS.860369/47. Procès verbal réunion du directoire. Décembre 1964.

A l'ouverture, en 1960, l'Institut accueille le colloque international sur la biochimie des glucides co-organisé par la Société de Chimie Biologique et la commission du CNRS (J. Courtois, R. Dedonder, C. Peaud-Lenoel), réunion qui illustre le développement conjoint des approches structurales et métaboliques qui est au cœur des préoccupations de la commission puisque les résultats présentés par les biochimistes français concernent par exemple les polysaccharides végétaux ou bactériens (R. Dedonder) ou les étapes de synthèse des sucres dans la photosynthèse (C. Peaud-Lenoel)<sup>48</sup>.

La cohérence des programmes de biochimie structurale de l'ICSN est illustrée par deux types de recherches : celles sur les constituants lipidiques des parois bactériennes et celles portant sur les composés isoprénoides et stéroïdes de certains végétaux. Dans le premier cas, il s'agit d'un programme motivé par la volonté de connaître la structure des molécules responsables de la spécificité antigénique de bactéries pathogènes avec en perspective l'amélioration ou la mise en point des vaccins. Les mycobactéries responsables de la tuberculose, le BCG (alors considéré comme un composé anticancéreux) seront ainsi abondamment analysés. Des travaux similaires sur la structure des antibiotiques et leur synthèse ont pour buts la production industrielle et l'amélioration de leurs propriétés thérapeutiques. Le deuxième exemple est un programme d'isolement et de caractérisation de composés glucidiques spécifiques d'une famille végétale, il peut être considéré comme un travail de « taxonomie » chimique qui débouche sur des recherches de chimie organique : description des réactions particulières à ces lactones, synthèse de composés analogues. Cet ensemble s'appuie donc sur les multiples liens entre chimie organique et mise au point de composés d'intérêt pharmaceutique<sup>49</sup>.

La partie métabolique et physiologique peut être illustrée par trois projets qui prennent leur essor au milieu des années soixante, en lien avec les perspectives de rénovation de la chimie biologique (tous trois font partie de RCP soutenues par la commission)<sup>50</sup>. Le premier, mené en collaboration avec les chercheurs d'Orsay (où enseigne E. Lederer) concerne la synthèse des quinones et des vitamines K, composés qui interviennent dans les oxydations cellulaires et la coagulation. Il prolonge les études de l'ICSN sur la formation des lipides (stérols) bactériens et végétaux (vitamine D) il permettra de préciser l'origine métabolique des groupements méthyles indispensables à leur fonction<sup>51</sup>. Le second concerne les mécanismes de la contraction musculaire : il combine étude physiologique et recherches sur les composés nucléotidiques intervenant dans le métabolisme énergétique de la cellule musculaire. Le troisième complète les études d'endocrinologie avec l'isolement, la caractérisation puis l'étude de la synthèse des hormones stéroïdes des crustacés<sup>52</sup>.

48. *Bulletin de la Société de Chimie Biologique*, 1960, vol 42, p. 1335 à 1863.

49. Dans l'interview de mars 1986 (réf. 45) E. Lederer insiste ainsi sur le rôle des contrats entre son laboratoire et certains industriels.

50. Archives CNRS 860369/47. Documents distribués lors de la réunion du directoire de juin 1967.

51. E. Lederer. *The origin and function of some methyl groups in branched chains fatty acids, plant sterols and quinones*. *Biochemical Journal*, vol 93, 1964, p. 449.

52. ICSN Rapport d'activité 1972. (réf. 46).

L'activité « biologie moléculaire » de l'ICSN présente trois aspects. Le premier est une fonction de « service » : le laboratoire réalisera la synthèse des analogues du lactose utilisés par le groupe de l'Institut Pasteur pour la poursuite des recherches sur l'opéron-lactose. Dans ce cas il s'agit de l'utilisation des compétences du chimiste organicien. Le second est la présence au sein de l'Institut d'un groupe d'enzymologie microbienne, celui de B. Nisman dont les travaux, sans lien avec les autres programmes, sont un prolongement direct des recherches pasteurriennes : étude du rôle de l'ADN et de l'ARN polymérase dans la synthèse de l'ARN messager du système lactose. Dans la seconde moitié des années soixante, ce groupe deviendra indépendant de l'ICSN<sup>53</sup>. Le troisième lien à la biologie moléculaire est un projet de recherches sur « l'isolement et la caractérisation de facteurs chimiques intervenant dans le mécanisme de l'adaptation enzymatique ».

Soutenu par la DGRST<sup>54</sup>, ce projet est important pour nous (même si le montant des subventions allouées est modeste : 110 000 F pour toute la période 1966-70) car « il n'y avait aucune raison pour que la biologie moléculaire subventionne la chimie organique de Lederer même si c'est une chimie organique de très bonne qualité »<sup>55</sup>.

Il s'agissait d'isoler et de décrire des composés dont le groupe de génétique de P. Slonimski à Gif avait montré qu'ils modifiaient la synthèse des enzymes respiratoires de levure. En perspective, il y avait donc la mise en évidence d'un mécanisme de régulation de l'expression génétique dans des cellules eucaryotes. Le programme envisageait l'association d'une étude structurale chez Lederer et d'une étude enzymatique et génétique chez Slonimski. La première étape, entre 1960 et 1965, montra qu'il s'agissait de glucides nouveaux (des furanosides bicycliques). Le groupe de l'ICSN étudia en détail leur synthèse et prépara toute une série de molécules appartenant à la même famille afin de tester leur activité sur la synthèse des enzymes respiratoires. La plupart étaient sans effet et en 1965, le groupe de génétique considéra que le phénomène initial n'avait pas de signification physiologique.

Le programme aurait pu s'arrêter là. Il n'aurait ainsi été qu'une tentative malheureuse pour intégrer les compétences des structuralistes à un projet de biologie moléculaire. Mais J. Defaye, qui s'occupait de ces recherches à l'ICSN, mis en œuvre un autre prolongement : synthétiser à partir de ces glucides particuliers des analogues de nucléosides qui pourraient peut-être bloquer la réplication de l'ADN. L'étude structurale débouchait donc, comme dans les programmes présentés plus haut, sur la mise au point de composés thérapeutiques dont on espérait qu'ils aient une activité antivirale et carcinostatique<sup>56</sup>.

Du fait de cette évolution, le comité de biologie moléculaire de la DGRST se retrouvait soutenir des travaux de chimie organique et de pharmacologie dont le seul lien à la biologie moléculaire était le mécanisme d'action supposé (et qui ne fut pas étudié) : le blocage de la réplication de l'ADN.

53. Archives CNRS. 770387/6600308, Convention E. Lederer - comité de biologie moléculaire de la DGRST.

54. Idem. Avant projet 1966 et Rapport final 1970.

Ce « qui pro quo » illustre bien les enjeux qui caractérisent l'attribution et l'utilisation des fonds de la DGRST. Pour l'ICSN, solidement épaulé par la commission de chimie biologique, bénéficiant d'appuis importants pour la mise au point de composés à application thérapeutique ou industrielle, doté d'une perspective de rapprochement de la biochimie structurale et des études métaboliques, l'aide de la DGRST devait être utilisée pour ses objectifs propres et non pour engager une réorientation.

## 2. Le laboratoire d'enzymologie de Gif : du métabolisme à la régulation génétique.

« Dans la commission de chimie biologique, les seules personnes s'intéressant aux phénomenes de régulation c'était J. Monod et moi-même ». (G. Cohen, 1989)<sup>55</sup>.

Crée en même temps que l'ICSN, le laboratoire dirigé par G. Cohen est de taille plus modeste mais il connaît lui aussi une croissance rapide : de 20 personnes à l'installation en 1960, il passe à 40 en 1968 à la veille du départ de G. Cohen pour l'Institut Pasteur<sup>56</sup>. Son histoire est intimement liée à celle du groupe pasteurien de biologie moléculaire.

Avant son installation à Gif, G. Cohen travaillait dans le laboratoire de J. Monod à l'Institut Pasteur sur le métabolisme des acides aminés et sa régulation dans les cellules bactériennes et il avait participé à l'étude biochimique de la protéine de transport intervenant dans le système lactose<sup>57</sup>. En 1959, il s'apprêtait à s'installer aux Etats-Unis quand ce dernier obtint, par l'intermédiaire de F. Perrin, la création de l'unité de Gif<sup>58</sup>.

lâ, deux programmes de recherches allaient être développées<sup>59</sup> : le premier prolongeait les recherches sur la synthèse de deux acides aminés, la lysine et la thréonine, menées à l'Institut Pasteur, en complétant le cas bactérien par l'étude de la levure, un organisme eucaryote<sup>59a</sup>. Cette recherche sera poursuivie par H. Szulmajster qui venait du laboratoire de génétique physiologique de P. Slonimski et B. Ephrussi<sup>59b</sup>. Le second, mené par J. Szulmajster portait sur un modèle élémentaire de différenciation cellulaire : la formation des spores bactériennes, dont l'étude biochimique et génétique pourrait aider à mieux comprendre les mécanismes de contrôle génétique de la différenciation chez des organismes plus évolués<sup>59c</sup>. Tous deux entraient parfaitement dans le cadre de l'action concertée et ils seront largement soutenus par le comité de biologie moléculaire<sup>59a, c</sup>.



55. Archives CNRS. Rapport d'activité 1960-61 et 1961-62. Compte rendu du comité de direction du Laboratoire d'Enzymologie 1967. 780358 ?

56. G. Cohen. *Les Perm ases : un pr t xte pour exprimer mes sentiments*. in A. Lwoff, A. Ullmann (eds) réf 4.

57. Par la suite, l'installation d'autres groupes diversifia les activités du laboratoire : Erdos (hormones st roides), R. Cohen ( tude physique des enzymes), Waller (mécanisme de la traduction).

58a. Archives DGRST. 770387/6600140. Dossier de convention G. Cohen.

58b. H. Szulmajster. *Regards sur la biochimie*. 1976 n  1.

58c. Archives DGRST. 770387/6600301. Dossier de convention J. Szulmajster.

L'étude du métabolisme des acides aminés menée par G. Cohen et Mme Szulmajster n'était pas une recherche enzymologique au sens classique. Non que la purification, l'étude cinétique ou l'analyse du mécanisme d'action des enzymes n'y ait tenu aucune place. Au contraire : il s'agissait d'un préalable indispensable. Mais le but était de comprendre les mécanismes de régulation des chaînes de biosynthèse : d'où le choix de voies métaboliques branchées où les étapes chimiques communes sont contrôlées par une grande variété de produits.

Deux types de mécanismes étaient recherchés. D'une part, l'inhibition par le produit final où l'activité enzymatique est diminuée lorsque le produit de la réaction s'accumule. D'autre part, la répression génétique où, de façon analogue au mécanisme à la base du modèle lactose, le produit final entraîne l'arrêt de l'expression des gènes codant pour les enzymes impliqués dans la synthèse de ce même produit. Dans le premier cas, il s'agissait d'étudier les interactions entre les enzymes et des produits très différents des substrats de la réaction. Dans le second il s'agissait de rechercher d'abord des mutants ayant perdu l'une ou l'autre des activités enzymatiques pour réaliser une cartographie des gènes puis de trouver des souches dont les propriétés régulatrices étaient modifiées. Le résultat attendu était la caractérisation de nouveaux opérons.

Dans le cas du système thréonine-lysine bactérien étudié par G. Cohen, la génétique de la régulation allait donner des résultats décevants et l'étude des mécanismes allostériques d'inhibition remplaça l'opéron. « Comme on avait pas de moyen d'atteindre la régulation au niveau génétique on l'étudiait au niveau de la protéine avec la rétro-inhibition. Mais c'est moins intéressant... »<sup>59</sup>. Le programme suivi donc un cours plus « biochimique » avec l'analyse de la structure et du mode d'action d'une enzyme intéressante car elle catalysait deux réactions différentes<sup>60</sup>. « Même si on en faisait pas beaucoup on écrivait pourtant toujours régulation de la synthèse et de l'activité des enzymes »<sup>61</sup>. La situation n'allait changer que dans les années soixante-dix, avec le développement des techniques de génie génétique.

La voie de biosynthèse de la méthionine étudiée chez la levure par Mme Szulmajster (qui dirige sa propre équipe à partir de 1963) devait se révéler plus rapidement fructueuse : la synthèse de plusieurs enzymes était effectivement réprimée par la méthionine mais sans que ces protéines soient, comme dans les opérons bactériens, groupées en une seule unité d'expression génétique. De plus les ARN de transfert qui permettent l'incorporation de la méthionine dans les protéines en cours de formation intervenaient eux aussi dans la régulation et leur synthèse était modifiée par le produit final. Le « régulon » méthionine était beaucoup plus complexe qu'un opéron bactérien et la réussite du programme de recherche impliquait l'abandon du modèle fondateur<sup>62</sup>.

La mise en oeuvre du second programme allait elle aussi révéler plus de difficultés que prévu. La première approche était biochimique, elle prit

59. G. Cohen, *Regulation of enzyme activity in microorganisms*, *Annual Review of Microbiology*, 1963, Vol 19, p. 105.

60. Archives CNRS, 780358 Rapport d'activité du Laboratoire d'Enzymologie 1967; 790243. Rapport d'activité 1972.

le relai d'une tentative peu concluante de caractérisation des propriétés métaboliques de certains mutants de sporulation<sup>61</sup>. Il s'agissait de préciser les étapes de synthèse du seul composé chimique connu qui ne soit présent que dans les spores et qui détermine une partie de leur caractéristique physiologique : l'acide dipicolinique. Etude métabolique « classique », elle aboutit à la description des deux étapes chimiques de sa formation, à l'isolement des enzymes les catalysant; la recherche de leurs propriétés régulatrice s'avéra improductive<sup>62</sup>.

La seconde perspective consistait en une approche des « transferts d'information génétique » au cours de la sporulation grâce à l'analyse des ADN et ARN de la spore en formation. La mise en évidence d'un ADN sporal dont les caractéristiques physiques étaient différentes de celles de l'ADN de la cellule mère laissa pendant plusieurs années penser que le succès était proche. Malheureusement il s'avéra être un artéfact du   une mutation non décelée<sup>63</sup>. A la fin des années soixante, cette stratégie fut remplacée par l'etude de l'enzyme qui dans les spores permet la synthèse d'ARN messager<sup>64</sup>.

Cette évolution correspond à l'application successive des méthodes caractéristiques de la biologie moléculaire : analyse structurale des acides nucléiques et caractérisation des enzymes intervenant dans leur synthèse. Au tournant des années soixante le modèle retenu consistait en une régulation de l'expression génétique dans la spore par changement de structure de cette ARN polymérase<sup>65</sup>. Hypothèse qui devait trouver son heure de gloire après l'acquisition des techniques de manipulation et de clonage des gènes.

L'activité du laboratoire d'enzymologie pouvait être considéré par les comités de la DGRST comme l'exemple type du développement d'une « enzymologie moléculaire » combinant les méthodes de l'enzymologie, de la biochimie métabolique et de la génétique moléculaire. Si aujourd'hui une telle « fusion » peut paraître naturelle et logique, elle n'est que le résultat d'une histoire qui aurait pu se dérouler autrement. Dans les années soixante la mise en application des modèles de régulation génétique qui domine le travail m n  à Gif représentait une transformation considérable des approches et des méthodes de la biochimie. Sans que cela soit ni simple, ni toujours fructueux comme l'indique l'évolution de ces programmes de recherche. Néammoins, si les résultats purent rapidement servir d'exemple type de la réussite des perspectives « moléculaires », c'est qu'il s'agissait, comme à l'Institut Pasteur, de microorganismes, de cellules isolées dont on pouvait sans difficultés insurmontables analyser les caractéristiques génétiques. Dans le cas des organismes supérieurs, la situation était beaucoup plus délicate.

### 3. Le Centre de biochimie et biologie moléculaire de Marseille : l'enzymologie malgré tout.

61. Voir le récit de J. Szulmajster (réf. 58c) de ces tentatives pour montrer une régulation faisant intervenir le métabolisme énergétique.

62. réf. 58c, avant projet de convention 1966.

63. réf. 58c, rapport d'activité 1967.

64. réf. 58c, rapport de fin de contrat 1970.

P. Desnuelle, ingénieur chimiste, élève de C. Fromageot à Lyon, fondateur de l'Institut de Chimie Biologique de la Faculté des Sciences de Marseille (1955) et directeur du premier Institut de Biologie Moléculaire construit par le CNRS<sup>65</sup>, occupe une place particulière dans les relations entre biologie moléculaire et biochimie.

Membre du comité scientifique de la première action concertée, il y défend, comme nous l'avons vu, le développement de la biochimie. Au sein de la commission de chimie biologique, il plaide pour l'étude des protéines et de leur synthèse<sup>66</sup>. Ce rôle d'intermédiaire est, comme X. Polanco l'a montré, perceptible dans les circonstances de création de l'Institut de Marseille<sup>27</sup>. Prévu comme une construction du comité de biologie moléculaire, il est transféré au CNRS et à plusieurs reprises P. Desnuelle fera intervenir la Délégation Générale pour que le projet ne soit pas reporté. Comprenant une vingtaine de chercheurs en 1966, le Centre de Biochimie et Biologie Moléculaire de Marseille (CBBM) en compte plus de cinquante en 1970 en particulier du fait de l'installation et de l'extension du groupe de R. Monier, membre du comité scientifique de la deuxième action concertée, qui poursuivait l'étude de la structure des ribosomes, des ARN de transfert et de leur interaction au cours de la synthèse des protéines, un programme typique de biologie moléculaire<sup>67a</sup>. Entre 1970 et 1972, s'ajoutent un groupe de neurophysiologie (neurotoxines et mécanisme de la transmission de l'flux nerveux) et un groupe d'immunologie (structure des immunoglobulines : séquence et spécificité)<sup>67b</sup>. L'évolution du centre est donc conforme aux objectifs avancés par les comités d'études de l'action concertée : étude de la synthèse des protéines et extension à la biologie des organismes supérieurs.

Initiées dans l'immédiat après-guerre, alors que P. Desnuelle est maître de conférence à Marseille et directeur du Laboratoire Nationale des Matières Grasses<sup>68</sup> les recherches de son groupe portaient sur les lipides et, surtout, les enzymes sécrétées par le pancréas lors de la digestion : enzymes protéolytiques, lipase, amylase... Dans les années soixante, en plus du budget ordinaire (CNRS et DES) il est soutenu par deux conventions successives du comité de biologie moléculaire (100 000 F par an pour la période 1966-1970, soit l'équivalent du budget moyen d'une ERA du CNRS) et par la plus importante RCP de la commission de chimie biologique (200 000 F par an pour 1963-1968)<sup>69</sup>. La transformation des questions sous-jacentes à ce travail est donc un élément important des relations entre biochimie et biologie moléculaire. « Maintenant ça a l'air vieillot mais il faut se remettre dans les conditions de l'époque, dans les années soixante [ce travail sur les enzymes pancréatiques] était un tour de force »<sup>9</sup>.

65. P. Desnuelle, *Regards sur la biochimie*, 1987 n°1-2.

66. Archives CNRS, 7703309/11. Procès verbal manuscrit réunion de mai 1963 de la commission de chimie biologique.

67a. Archives DGRST, 770387/6600108. Dossier de convention R. Monier.

67b. Archives CNRS. Rapport d'activité du Centre de Biologie Moléculaire de Marseille, 1972.

68. Archives CNRS, 860369/47. Documents fournis aux réunions du directoire, 1965 à 1968. Archives DGRST 770387/6600056. Rapport de fin de contrat P. Desnuelle, 1971.

En 1961 les questions posées par P. Desnuelle étaient de deux ordres. D'une part des problèmes importants d'enzymologie : structure de ces enzymes, mécanisme d'activation de leurs précurseurs, mode d'action particulier de la lipase, une enzyme soluble qui doit agir sur des molécules lipidiques insolubles. D'autre part des questions relatives au contrôle physiologique de la synthèse et de la sécrétion de ces enzymes : stimulation par l'apport alimentaire, variations à long terme en fonction de l'équilibre alimentaire ou de la pathologie. Cet ensemble relevait donc de l'association biochimie métabolique-physiologie dont le développement était souhaité par la commission CNRS.

En 1966, au moment du renouvellement du contrat avec la DGRST, l'accent est mis sur le deuxième aspect mais les termes utilisés ont changé : l'action des stimuli nutritionnels est une « adaptation » dont le mécanisme peut agir « uniquement au stade de la transcription ou à la fois au stade de la transcription et de la traduction », dont il faut savoir « par quelles voies le pancréas reçoit l'information nécessaire à la régulation de la biosynthèse »<sup>69</sup>.

Le problème est donc de savoir dans quelle mesure ce vocabulaire et ces notions de biologie moléculaire correspondent effectivement à la pratique de recherche du groupe de Marseille. En ce qui concerne la structure et le mode d'action des enzymes, on pourrait parler de biologie moléculaire au sens où le comité de la DGRST l'entendait lorsqu'il intégrait l'enzymologie à l'étude structurale et fonctionnelle des macromolécules. Mais l'orientation générale reste biochimique, elle ne diffère pas des études sur les protéines des années cinquante : il s'agit d'abord de comprendre la catalyse. Pour cela une dizaine d'années seront consacrées à l'établissement de la séquence de la phospholipase (une protéine de 400 acides aminés)<sup>70</sup>. Un travail considéré par une partie du comité de biologie moléculaire comme secondaire, long et n'apportant pas beaucoup d'information utiles<sup>71</sup>.

Parallèlement les caractéristiques cinétiques de la lipase seront pr  c  is  es et le groupe montrera qu'un cofacteur protéique est indispensable à l'action sur les lipides. L'activation des enzymes protéolytiques posait un problème particulier, très diff  rent des régulation métaboliques étudiées par le groupe de Gif. Ces enzymes, sécrétées sous forme de précurseur inactif sont transformées de façon irréversible en enzymes actives dans la lumière intestinale. Le travail du groupe de Desnuelle consista à identifier et isoler une enzyme, synthétisée par les cellules intestinales, qui catalysait l'hydrolyse partielle à l'origine de l'activation<sup>72</sup>. On restait donc dans le cadre des séquences de réactions de la biochimie métabolique.

La régulation de la synthèse des enzymes pancréatiques peut être considérée de façon similaire. Bien que les recherches aient été menées, dans le cadre de réflexion de « l'enzymologie moléculaire » (le modèle

69. Archives DGRST. Dossier de convention P. Desnuelle. Avant-projet 1966.

70. Ainsi les travaux portant sur l'établissement des séquences protéiques (P. Jolles sur le lyosyme, P. Boulanger sur les myoglobines...) furent soutenus par des RCP du CNRS et non par les conventions DGRST. « J. Monod, la séquence des protéines à lui cassait les pieds... » nous dit G. Cohen.

71. *Journal of biochemistry*, 1971, Vol 246, p. 5038.

bactérien de régulation génétique revient à maintes reprises dans les introductions des articles<sup>72</sup>) tant les méthodes utilisées que les résultats obtenus indiquent qu'il s'agissait d'une « régulation nutritionnelle », d'une analyse de biochimie physiologique. Le laboratoire de Marseille montra ainsi que lorsque l'on nourrissait des rats avec un régime riche en protéines ou riche en glucides, la synthèse des enzymes correspondantes augmentait. Il y avait donc bien régulation mais sans que les mécanismes intracellulaires (stimulation métabolique par les produits de la digestion ou action hormonale, cible au niveau de la traduction ou au niveau de la transcription...) puissent être précisés. Même si ce travail aboutissait à la mise en évidence d'une régulation de la synthèse protéique, la continuité avec les problèmes de la chimie physiologique est nette : recherche d'un contrôle par l'insuline, analyse des relations chimiques entre organes... Ainsi les méthodes « moléculaires » d'étude de la synthèse protéique (purification des ARN, utilisation des inhibiteurs de la transcription ou de la traduction...) furent peu employées. Même si le fait d'étudier une régulation chez les organismes supérieurs rendait le passage à la biologie moléculaire difficile, la comparaison avec les travaux sur la synthèse des protéines des cellules eucaryotes destinés à révéler une régulation génétique montre que l'alternative existait<sup>73</sup>. La continuité est donc significative.

#### 4. L'Institut de Chimie Biologique de la Faculté de Médecine de Strasbourg : l'étude des acides nucléiques, un problème de biochimie métabolique ou de biologie moléculaire ?

« Signalons encore [parmi les infrastructures] biologie moléculaire « à Strasbourg] le laboratoire du Pr Mandel à la Faculté de Médecine, dont le retour des USA doit nous permettre de bénéficier de l'expérience qu'il a acquise sur la synthèse des DNA... » (C. Sadron, rapport sur la biologie moléculaire au Centre de Recherches sur les Macromolécules de Strasbourg, 1960)<sup>74</sup>.

L'Institut de chimie biologique dirigé par P. Mandel est, dans les années soixante, le plus important laboratoire de biochimie situé dans une faculté de médecine avec dix équipes et plus de 50 chercheurs. C'est aussi le principal centre de neurochimie du CNRS. A partir de 1949, l'étude du métabolisme des acides nucléiques occupe une part croissante de l'activité de l'institut parallèlement aux programmes de neurochimie

72. J.P. Reboud et al. *Variations de la teneur en enzymes du pancréas de rat en fonction de la composition du régime*. *Biochimie, Biophysica Acta*. 1962, Vol 48, p. 326.

J.P. Reboud et al. *Adaptation de la vitesse de biosynthèse de l'amylase pancréatique et du chymotrypsinogène à des régimes riches en amidon ou en protéines*. *Biochimica, Biophysica Acta*. 1966, Vol 117, p. 351.

J.C. Palla et al. *Action de l'insuline sur la biosynthèse de l'amylase et de quelques autres enzymes du pancréas de rat*. *Biochimica, Biophysica Acta*. 1968, vol 158, p. 23.

73. Mise en culture des cellules (par exemple C. Grobstein avec les cellules du pancréas), blocage sélectif de la transcription ou de la traduction (P. Karlson pour l'étude de l'action de l'hormone de mue des insectes), isolement des ARN et étude de la cinétique de leur synthèse (E. Fros pour la synthèse de l'hémoglobine), tentatives (souvent infructueuses) de synthèse *in vitro* après extraction des ARN messagers.

74. Archives DGRST. 77/321-323 dossier 569. Rapport C. Sadron pour le comité d'études.

physiologique (structure des lipides des cellules nerveuses, étude du métabolisme énergétique du cerveau au cours de ses différentes phases d'activité, composition chimique du cristallin de l'oeil)<sup>75</sup>. Pourtant ce programme n'occupera qu'une place seconde dans la politique de la DGRST : lors de la première action concertée, il reçoit 70 000 F par an (à comparer au 200 000 F destiné au laboratoire de G. Cohen), montant qui diminuera entre 1966 et 1970 avec 40 000 F par an (15 % des ressources du laboratoire)<sup>76</sup>.

Au sein de la commission de chimie biologique, on peut aussi noter une évolution. Alors qu'au début des années soixante, l'institut de Strasbourg est l'objet d'une attention soutenue (protestation de la commission contre le projet de création d'un laboratoire de Neurochimie du CNRS à Marseille alors que Strasbourg n'est pas reconnu comme tel<sup>77</sup>, création du Centre de Neurochimie en 1964<sup>78</sup>...), à partir du milieu des années soixante les choses commencent à changer. Le laboratoire reste assez largement financé même après son rattachement partiel à l'INSERM (la moitié du budget vient de la commission de chimie biologique), mais il ne bénéficie ni des RCP, ni des nouvelles formes de soutien (création de groupes de recherches ou d'équipes de recherches associées)<sup>79a</sup>. On assiste à une certaine marginalisation du programme acides nucléiques alors que les études sur les neuromédiateurs et la transmission de l'flux nerveux du Centre tiennent toujours un rang honorable dans les perspectives de développement de la commission.

Il semble donc que P. Mandel, malgré son intérêt soutenu pour la synthèse des acides nucléiques n'ait pas été considéré comme un biologiste moléculaire. Il nous faut en chercher les éventuelles raisons scientifiques.

Président de la Société de Chimie Biologique en 1963, P. Mandel y présentait une conférence sur « la régulation de la biosynthèse des acides ribonucléiques chez les animaux supérieurs » qui résume la « philosophie » de ses recherches. Ce texte montre comment des objets identiques à ceux de la biologie moléculaire (ARN, nucléotides servant à leur synthèse, enzymes responsables de la transcription) sont appréhendés avec des méthodes et un univers conceptuel caractéristique de la biochimie métabolique et physiologique.

Le premier élément d'opposition concerne le statut des modèles bactériens : « A présent le moment semble venu pour étendre les données de biologie moléculaire aux cellules d'animaux supérieurs. On ne saurait procéder par extrapolation car ces cellules présentent une différenciation très poussée et des compartiments dans lesquels interviennent des mécanismes de régulation très particuliers ». De plus, chez les organismes supérieurs « on doit envisager une régulation à l'échelle de l'organe » liée au voisinage cellulaire, à la nutrition, à la circulation; ainsi qu'une



75. Archives DGRST. 770387/6600023. Dossier de convention P. Mandel.

76. Archives CNRS 770309/11. Procès verbal de la réunion du 20 octobre 1960 de la commission de chimie biologique.

77. Archives CNRS 860369/47. Procès verbal réunion du directoire, Décembre 1964.

78a. Idem. Documents distribués lors des réunions du directoire 1965 à 1968. P. Mandel bénéficie d'une seule RCP (sur la biochimie du sommeil) qui ne dure que deux ans. En fait, le maintien des ressources du centre résulte de la création d'une unité INSERM.

« régulation à l'échelle de l'organisme entier avec les contrôles nerveux et hormonaux »<sup>78b</sup>. Le réductionisme bactérien ne saurait donc rendre compte des mécanismes étudiés par les biochimistes physiologistes.

La seconde différence tient à la nature des mécanismes de régulation intra-cellulaire. Pour P. Mandel, la régulation « moléculaire » est de nature métabolique. Présentant ses résultats sur les variations du pool de nucléotides précurseurs de l'ARN, il insiste sur les relations métaboliques entre les différentes voies de biosynthèse, sur la disponibilité des stocks de métabolites, leur localisation intracellulaire, sur le rôle régulateur des vitesses de synthèse et de dégradation<sup>78b</sup>.

Laissant de côté les problèmes de transfert d'information, de contrôle de l'expression du génétique, ce texte est un exemple caractéristique des préoccupations de cette biochimie métabolique dont le développement est souhaité par le rapport CNRS de 1963.

Les approches et les méthodes privilégiées par le groupe de Strasbourg vont être très différentes de celles des biologistes moléculaires travaillant sur la synthèse des ARN ou essayant d'explorer les régulations chez les organismes supérieurs. A l'image des travaux destinés élucider les étapes biochimiques de la synthèse des glucides, celle des acides nucléiques est abordée à partir de l'analyse des différents précurseurs : importance des stocks, vitesse d'utilisation et de renouvellement... Les concepts utilisés sont ceux de cinétique, de transfert de matière et non de transfert d'information, de fidélité de la réplication. Les circuits régulateurs relèvent d'une analyse quantitative des stocks et des flux pas du contrôle qualitatif de l'activité des gènes.

Le dosage des nucléotides précurseurs de l'ARN est mené en parallèle à celui des nucléotides coenzymes du métabolisme énergétique car ce qui compte c'est leur appartenance au même stock cellulaire<sup>79</sup>. Poursuivi pendant plusieurs années, il permettait de révéler les liens « régulateurs » entre la synthèse du matériel génétique et le reste du métabolisme. « L'analyse des nucléotides libres permet d'envisager un mécanisme de contrôle [de la multiplication cellulaire] par épuisement des nucléotides qui pourrait être à l'origine d'un ralentissement des synthèses d'ARN ». Ces corrélations métaboliques justifie l'interprétation biochimique des différents états physiologiques. Ainsi le modèle « d'épuisement » est utilisé pour décrire le phénomène de cancérisation et l'hypothèse d'un dérèglement métabolique touchant la synthèse des nucléotides permet à P. Mandel de rapprocher multiplication cellulaire anarchique et changements du métabolisme énergétique observés dans les cellules tumorales dès les années vingt<sup>80</sup>.

De même, l'analyse des produits formés : les ARN, est conduite en bloc. Dans les travaux du groupe de Strasbourg, la distinction des différents types, en particulier l'ARN messager, ne devient importante

78b. P. Mandel. *Bulletin de la Société de Chimie Biologique*. 1963, Vol 46, p. 43.

79. H. Revel et al. Régulation de la biosynthèse des acides ribonucléiques. Action de la nicotinamide. *Bulletin de la Société de Chimie Biologique*. 1961, Vol 43, p. 91.

80. Au cours des travaux sur la respiration poursuivis par O. Warburg à Berlin.

que dans la seconde moitié des années soixante<sup>80</sup>. Avant, il s'agit par exemple de déterminer la vitesse de synthèse des ARN au cours de la différenciation des cellules hépatiques<sup>81</sup>. Pour explorer les régulations propres aux organismes supérieurs elle est examinée dans des situations très variées : jeûne, après section nerveuse ou encore après injection d'hormones<sup>82</sup>.

Au cours des années soixante, le programme de recherche prendra une tournure plus structurale avec l'isolement des ARN polymérases de cellules animales ou encore avec la description des propriétés physico-chimiques de l'ADN des nucléoles. Mais la vision métabolique que nous avons décrite reste déterminante<sup>83</sup>. Ce n'est qu'à la fin des années soixante que le développement du travail de P. Chambon sur la structure des ARN polymérases assurera un véritable passage à la biologie moléculaire<sup>84</sup>.

Vue avec les yeux du biologiste d'aujourd'hui, cette stratégie de recherche apparaît bien « artisanale » et « vieillie » alors qu'au même moment était en jeu l'élucidation du code génétique, celle des étapes de la synthèse des protéines... Cette vision du vivant appartient en effet à un autre univers intellectuel, celui de la biochimie générale, métabolique, largement partagé dans les années cinquante, y compris par J. Monod. Faut-il pourtant considérer que la laboratoire de Strasbourg était l'arrière-garde de la recherche biochimique ? Les choses ne sont pas si simples. P. Mandel s'opposait au réductionnisme bactérien de la biologie moléculaire. Or durant les années soixante et soixante-dix règne une grande incertitude quant aux résultats apportés par la transposition des méthodes de la biologie moléculaire bactérienne. Le choix était donc entre possible.

Deux exemples permettront de mieux saisir l'opposition des démarches. Lorsque F. Gros s'installe, en 1969, à l'Institut de Biologie Moléculaire (Paris) construit sous l'égide de la DGRST, il intensifie son programme de recherche sur la différenciation des cellules eucaryotes. Il s'agissait alors de trouver un système de cultures cellulaires où l'on puisse montrer l'existence d'une induction de la synthèse de protéines spécifiques par des molécules régulatrices comme les hormones ou l'AMP cyclique. Les tentatives portèrent, sans grand succès, sur des cellules



80. Archives DGRST. Réf. 75. Avant projet 1966. Rapport de fin de contrat 1971.

C. Quirin-Stricker et P. Mandel. *Etude du renouvellement des RNA des polysomes, des RNA de transferts et des RNA messagers dans le foie de rat soumis à un jeûne protéique*. Bulletin de la Société de Chimie Biologique. 1968. Vol 50, p. 31.

81. E. Ittel et al. *Localisation des synthèses de RNA nucléaires du foie de rat*. Bulletin de la Société de Chimie Biologique. 1967. Vol 49, p. 13.

82. Archives DGRST. ref 75. Avant projet 1966.

84. Ainsi lors de sa mise en évidence, l'enzyme synthétisant des polyribonucléotides homogènes composés d'adénine, fut considérée comme ayant un rôle de régulation dans le métabolisme énergétique puisque permettant un stockage de l'ATP dans le noyau. La biologie moléculaire en fera une des clés de la synthèse des ARN messagers. P. Chambon et al. *Activation par le nicotinamide mononucléotide d'un nouvel enzyme nucléique synthétisant de l'acide polyadénilique*. Bulletin de la Société de Chimie Biologique. 1963, vol 45, p. 447. Archives DGRST. Réf. 75. Avant projet 1966. par la suite les rapports ne mentionnent plus cette enzyme.

85. Archives DGRST. 770387/6801200. Convention P. Chambon.

hépatiques ou des cellules musculaires... Si la synthèse de protéines spécifiques existait bien, la régulation génétique restait inaccessible<sup>86</sup>. De même, lorsque B. Ephrussi aborde la génétique de la différenciation des cellules eucaryotes, il développe à partir de 1962, un programme basé sur la fusion de cellules isolées (formation d'hybridomes). Cette technique permettait, sur le modèle des croisements bactériens, d'étudier les facteurs cytoplasmiques de contrôle de l'expression génétique. Le but était explicitement de vérifier la généralité du modèle de l'opéron-lactose<sup>87</sup>.

Dans les deux cas il s'agit de cellules isolées, d'expression génétique, de facteurs cytoplasmiques de contrôle. Le but est la « création » d'un système de régulation comparable aux modèles bactériens. On peut imaginer que, compte tenu de l'essor de la biologie moléculaire, le premier d'entre eux, une fois mis en place, aurait immédiatement été reconnu comme « paradigmatic » même si par la suite il devait s'avérer n'avoir qu'un rôle biologique marginal.

Au contraire, tout au long des années soixante les « descriptions » et les « corrélations » de P. Mandel perdent peu à peu de leur sens. Ainsi certaines d'entre elles, comme l'existence d'un pool important de certains nucléotides dans les cellules de la rétine, ne retrouveront une importance que lorsqu'elles seront reprises par la biologie moléculaire<sup>88</sup>. Pour la communauté des biologistes moléculaires, observer, en 1965, des changements de concentration de certains nucléotides dans telle ou telle situation physiologique n'avait plus d'intérêt. Une fois abandonné le « paradigme » de la régulation métabolique, ce type d'analyse n'était plus une explication mais une simple description qui dans sa globalité ne menait à rien car elle ne relevait d'aucun mécanisme de contrôle considéré comme important.

Le choix des années soixante oppose donc deux univers du possible de la recherche, deux visions du vivant, deux mondes d'expertise et de savoir faire expérimental : d'un côté les cellules, l'ARN messager, la machinerie de synthèse des protéines; de l'autre l'organisme, ses hormones, son système nerveux, des pools de métabolites, des vitesses de réaction. Au milieu des années soixante, à propos des organismes supérieurs, ce ne sont pas les résultats expérimentaux qui peuvent dire lequel est « plus vrai », c'est un choix aux paramètres multiples. La marginalisation des perspectives de P. Mandel est donc plus un échec « social », c'est-à-dire un échec dans la prise en compte et la reconnaissance collective de ses résultats, qu'un échec expérimental ou cognitif.

Ces quatre exemples pris parmi les programmes de recherche soutenus par le CNRS et la DGRST suggèrent donc l'existence de quatre modalités dans les rapports entre biologie moléculaire et biochimie :

— l'indifférence avec la poursuite des programmes de biochimie structurale de l'ICSN, marquée par une utilisation ponctuelle des fonds de la DGRST et le soutien de la commission de chimie biologique

86. Archives Institut Jacques Monod. Rapport d'activité 1970 à 1972.

87. Archives DGRST. 770387/6700728. Convention B. Ephrussi.

88. Avec les recherches des années quatre vingt sur le mécanisme moléculaire permettant la transformation de la réaction photochimique en influx nerveux.

— la « conversion » avec G. Cohen et l'évolution de son programme d'étude du métabolisme en programme d'enzymologie moléculaire; le groupe de Gif peut alors être considéré comme un « relais » de la politique scientifique de la DGRST

— la concurrence avec la situation au CBBM de Marseille où un programme de biochimie métabolique ou de biochimie des protéines est soutenu et revendiqué par les deux disciplines et les deux institutions (même si l'accent est mis sur des aspects différents); situation qui donne transitoirement à P. Desnuelle une grande latitude d'action

— la marginalisation dans le cas du programme de biochimie métabolique de P. Mandel, le soutien du comité biologie moléculaire devenant alors instrument de reconversion au profit de la jeune génération (P. Chambon).

La description de ces évolutions indique aussi qu'au cours des années soixante, l'influence des concepts et des méthodes de la biologie moléculaire est devenue suffisamment importante pour que l'on doive se demander si l'enzymologie, l'étude des protéines ou celle du métabolisme peuvent encore servir de base au développement d'une biochimie « forte »<sup>89</sup>. Si l'endocrinologie n'est pas en train de devenir endocrinologie moléculaire<sup>90</sup>. Si, avec la marginalisation du « paradigme » métabolique, avec les initiatives de la DGRST et à la faveur des changements de génération, ce n'est pas toute la politique pronée en 1963 par la commission de chimie biologique qui devient caduque. Une tentative de bilan de l'action de la commission est donc, à ce stade, nécessaire.

### 5. *La « rénovation » de la chimie biologique : la réussite d'une OPA biologie moléculaire ?*

A partir de 1963, le rôle et les moyens de la commission de chimie biologique sont étendus grâce à l'introduction au CNRS de nouveaux dispositifs de financement des recherches : les Recherches Coopératives sur Programme (RCP), les Laboratoires Associés (LA), les Equipes de Recherches Associées (ERA). Jusque là, le rôle des commissions était double : répartir les crédits de fonctionnement et d'équipement entre les chercheurs demandeurs et gérer les carrières et le recrutement. Dès lors, leurs missions sont beaucoup plus larges : l'ambition du CNRS est de coordonner l'ensemble des équipes universitaires ou CNRS oeuvrant dans un même champ scientifique<sup>91</sup>.

Cette « montée en puissance » du CNRS au cours des années soixante répond en partie aux souhaits de la DGRST : les programmes

89. Une évolution analogue concernant d'autres groupes d'enzymologistes (Stoeber à Lyon, Pichinoty et Senez à Marseille, Labouesse à Orsay...) est perceptible dans les rapports d'activité de l'action concertée

90. Les endocrinologues de la commission vont ainsi s'intéresser de plus en plus au contrôle de la synthèse protéique : rôle de la TSH sur la synthèse des enzymes thyroïdiennes pour celui de J. Roche (J. Nunez, interview novembre 1989), mécanisme de synthèse de la thyroglobuline pour S. Lissitzki à Marseille (*Regards sur la biochimie*, 1987 n° 1-2)

91. A ce sujet voir : A. Prost. Rapport introductif à la session « Histoire de l'organisation de la recherche au CNRS ». Colloque sur l'histoire du CNRS. Paris. Octobre 1989.



temporaires qu'elle organisait devaient, une fois l'impulsion donnée, être pris en charge par les grands organismes de recherche et par l'université.

C'est dans ce contexte que la commission de chimie biologique est amenée à élaborer le rapport de 1963 qui fixe les objectifs du Vème plan : les projets de construction sont alors le principal sujet de discussion<sup>92</sup>.

Les RCP connaissent à partir de 1963 un développement important : 2,5 millions F pour la première année, 7 millions en 1966<sup>93</sup>. On a pu écrire qu'il s'agissait d'une « réponse » du CNRS à la mise en place des actions concertées<sup>94</sup> : en ce qui concerne la collaboration entre disciplines sur un sujet prometteur, le rapprochement est pertinent mais l'objet et les moyens d'une RCP sont sans comparaison avec ceux affectés à une action concertée. L'ensemble des RCP d'un même secteur n'est pas coordonné par une structure analogue aux comités scientifiques. Elles sont donc davantage un nouvel instrument à la disposition des commissions qu'un moyen pour réorganiser la recherche.

La création des LA et des ERA est plus tardive, discutée dès 1964<sup>95</sup>, elle n'entre en application qu'à partir de 1966<sup>96</sup>. Ces associations assuraient un soutien important à des équipes de recherches n'appartenant pas au CNRS, avant tout des laboratoires de faculté des sciences. Ce système se substituait en partie à la gestion individuelle des crédits pour instaurer un financement sur programme qui réduise la disparité entre les laboratoires propres richement dotés et les laboratoires universitaires vivant dans la pénurie.

Pour faire un bilan de ces actions, nous avons tenté d'interpréter la situation au moment de la préparation du rapport pour le VIème plan, en 1969, à la lumière des objectifs présentés dans le rapport de conjoncture de 1963.

En ce qui concerne les constructions, X. Polanco montre comment le premier comité de biologie moléculaire a développé son propre programme de construction en forçant parfois la main du CNRS<sup>97</sup>. Ce fait est aussi perceptible dans le bilan de la commission de chimie biologique. Les constructions nouvelles réalisées (annexe 7) sont d'une part les extensions de laboratoires propres, d'autre part celles qui ont obtenu le soutien et l'aide financière de la DGRST (Montpellier pour E. Zuckerkankl, Strasbourg pour J.P. Ebel et M. Hirth, Marseille pour P. Desnuelle, Orléans dont G. Sadron devient directeur) ou qui sont des projets DGRST épaulés par le CNRS (IBM Paris). Les autres projets, en particulier ceux concernant la Direction des Enseignements Supérieurs (Orsay et Toulouse) sont reportés. Ce contraste tient à la différence entre les moyens demandés et ceux finalement attribués en cours de plan : pour la chimie biologique, la réduction est de plus de la moitié (48 millions de F au lieu de 116 millions<sup>98</sup>). La priorité donnée à la DGRST a donc

92. Archives CNRS 770309/11. Réunions de la commission de chimie biologique. Mai et Novembre 1963.

93. Archives CNRS 860369/47. Réunions du directoire novembre 1962 et juin 1965.

94. Archives CNRS 770309/11. Réunion du directoire avril 1964.

95a. Archives CNRS 770309/11. Réunions de novembre 1965 (LA) et avril 1966 (ERA) de la commission de chimie biologique.

95b. Archives CNRS 770309/12. Rapport de conjoncture 1969.

des répercussions immédiates : elle permet de lancer et de rendre irréversible les projets de construction de l'action concertée.

La classification des RCP créées jusqu'en 1968 (celles pour lesquelles un bilan pouvait être dressé en 1969) (annexe 8) confirme les indications fournies par la description des programmes de recherche. Les plus importantes des RCP portent soit sur la biologie moléculaire soit sur la structure des protéines et des enzymes. Les RCP « biologie moléculaire » permettent (en particulier, la RCP 4 « Macromolécules biologiques » qui est plus un réseau de formation qu'une véritable structure de recherches) l'élargissement du noyau initial, elles complètent la politique de conventions de la DGRST. Les spécificités de l'orientation de la commission de chimie biologique sont toutefois nettement visibles. La RCP financièrement la mieux dotée est celle de P. Desnuelle sur les enzymes protéolytiques. Le groupe Lederer est engagé dans plusieurs projets portant sur le métabolisme énergétique ou l'endocrinologie. Parmis les participants aux RCP « biologie moléculaire », seuls l'équipe de P. Desnuelle et le groupe de génétique de P. Slonimski à Gif sont aussi intégrés à des initiatives « chimie biologique ». La liaison biologie moléculaire-biochimie semble donc fonctionner à sens unique à travers la recherche d'une participation des biochimistes aux projets des biologistes moléculaires et non l'inverse.

La politique de création des formations associées, laisse apparaître une dichotomie frappante entre laboratoires associés et équipes de recherches (annexe 9). Les premiers qui sont des formations importantes (20 à 40 chercheurs) laissent une place importante à la biologie moléculaire (avec ou sans la participation de la commission de biologie cellulaire) alors que les secondes (comprenant une dizaine de chercheurs) sont exclusivement réservées à des biochimistes peu soutenus par la DGRST (seule exception le laboratoire d'enzymologie de Labouesse qui obtient une convention importante lors de son installation à Bordeaux en 1968, prélude à la création de l'institut de biochimie et biologie moléculaire). Tout se passe comme si les LA avaient d'abord servi de structure d'accueil aux laboratoires de biologie moléculaire déjà solidement implantés, appelant le soutien des commissions CNRS alors que la politique « propre » de la commission a préservé le domaine des ERA qui est aussi le cadre d'association avec les formations des facultés.

Cette combinaison entre le développement spécifique de la chimie biologique et les avancées de la biologie moléculaire (constructions ou LA) nécessite une périodisation plus fine. Pour cela, nous avons tenté de repérer la création de liens entre les différents comités de la DGRST et les membres de la commission de chimie biologique.

Du point de vue de la composition de la commission (annexe 10), la liaison aux comités scientifiques de l'action concertée reste faible. La même évolution caractérise la commission de biologie cellulaire<sup>96</sup>. L'examen des conventions passées entre les laboratoires relevant de la commission et la DGRST apporte un peu plus de renseignements. Le nombre de membres de la commission ayant bénéficié d'un soutien du comité de biologie moléculaire (quel qu'en soit l'ampleur) augmente

96. *Bulletin Officiel de l'Education Nationale*. Mouvements de personnels. 15 mai 1964 et 9 mars 1967.

légèrement : de 9 à 12 (la même évolution caractérise la commission de biologie cellulaire). Si l'on prend en compte l'ensemble des biochimistes du CNRS bénéficiaires d'une convention, le phénomène est encore plus significatif : on peut alors dresser un schéma d'évolution des liens avec la DGRST (annexe 2). Après la période 1960-65 où une part importante des fonds de l'action concertée ont été consacrés aux constructions, la dynamique d'expansion de la seconde étape (1966-1970) apparaît nettement. Les thèmes de travail des équipes soutenues font apparaître une cible privilégiée (enzymologie et biochimie des protéines) et une diversification dans le temps (ce n'est qu'après 1965 que l'endocrinologie commence à bénéficier de l'action concertée). Cette observation coïncide avec ce que nous savons par ailleurs de l'évolution des programmes de recherche.

Cette seconde période est celle où nombre de biologistes moléculaires commencent à penser que l'essentiel du travail sur les mécanismes de base (réplication de l'ADN, synthèse des protéines) a été réalisé et qu'il faut maintenant songer à aborder d'autres problèmes fondamentaux ; ainsi on assiste à une série de reconversion vers la neurophysiologie (J.P. Changeux) ou les problèmes du développement (F. Jacob)...

Plus surprenante est l'expansion vers le métabolisme énergétique (photosynthèse et phosphorylation oxydative) : elle ne correspond pas aux objectifs initiaux de l'action concertée. Nous avons vu que lors de la préparation de la seconde action concertée, cette cible a été introduite à la demande de J. Lavorel (Laboratoire de photosynthèse de Gif) et acceptée par le comité car correspondant à un domaine de la biochimie en pleine expansion. Il s'agit donc d'un cas de figure original : l'utilisation des mécanismes de l'action concertée et du prestige grandissant de la biologie moléculaire par une partie des biochimistes.

En dépit de la poursuite des objectifs propres de la chimie biologique, l'ensemble de ces indicateurs tend donc à souligner la place croissante prise par la biologie moléculaire dans les dispositifs institutionnels des biochimistes. Ce renforcement repose sur deux points d'appuis : la force d'entraînement de la DGRST et le développement d'un relais « interne » qui regroupe principalement des enzymologistes et des spécialistes des protéines (plus quelques endocrinologues).

Une des conséquences du développement de la nouvelle discipline devait logiquement être sa reconnaissance pleine et entière par le CNRS ; la forme la plus simple étant de créer une section particulière du comité national. Dans les deux principales commissions concernées (biologie cellulaire et chimie biologique) le problème est abordé à partir de 1963 quand la question de « l'avenir » de l'action concertée commence à être à l'ordre du jour de la DGRST. X. Polanco a décrit l'ensemble du processus de discussion<sup>27</sup>.

Retenons simplement, pour ce qui concerne notre commission de chimie biologique, qu'elle est loin d'être aussi favorable aux ambitions des comités de l'action concertée que la commission de biologie cellulaire. Ses réponses sont à contre-temps des perspectives retenues dans les réunions de la DGRST. En 1963, alors que ce qui est visé est la reconduction de l'action concertée, elle demande la reprise par le CNRS sous forme de RCP gérées par un comité ad-hoc ; en 1968 lorsque la

création d'une véritable commission est souhaitée, la chimie biologique n'en parle plus. Les raisons pour lesquelles la commission de biologie cellulaire semble plus réceptive demanderait une analyse particulière de son champ d'action, de ses membres et de ses perspectives. Une interprétation plausible des propositions de la commission de chimie biologique et de son silence final est qu'en 1963 l'idée d'intégrer la biologie moléculaire à la biochimie apparaissait encore crédible, ce qui n'est plus le cas en 1969<sup>97</sup>.

Eut égard aux projets de 1963, il semble donc que le bilan des travaux des années soixante ne soit pas très équilibré. Les ambitions étaient de développer l'enzymologie, la biochimie métabolique, l'étude des hormones ou des neuromédiateurs pour assurer l'existence d'une biochimie « forte » et « moderne ». Certes, la préservation de l'héritage structural est assurée et permet une liaison plus étroite aux approches dynamiques, les études sur le métabolisme et la bioénergétique connaissent un certain essor mais le domaine « propre » des biochimistes paraît s'être rétréci du fait du basculement de l'enzymologie et de l'étude des protéines vers les préoccupations et les structures de la nouvelle discipline. En conséquence, la commission de chimie biologique est en partie devenue une commission de « biochimie moléculaire ».

Cette interprétation peut être confrontée à trois types de documents analogues à ceux qui nous ont servi au début cette analyse : les listes électorales de 1967, le rapport de conjoncture de 1969 et les publications des biochimistes français.

En ce qui concerne la population électorale (annexe 1), on assiste à un développement de la biochimie dans les facultés des sciences (52 professeurs ou maîtres de conférence, 39 en 1963), à une augmentation importante des effectifs CNRS (30 % pour la catégorie B et 60 % pour la catégorie A), à une réduction de la part des facultés de médecine (40 % de l'effectif de la catégorie au lieu de plus de 50 % en 1963) car près d'un tiers des chercheurs de ces laboratoires autrefois rattachés à la commission sont désormais partie des unités INSERM.

La géographie de la biochimie change peu : Paris bénéficie largement de la croissance et c'est la seule ville où les chercheurs de facultés des sciences deviennent plus nombreux que ceux des facultés de médecine sans que cela résulte d'une réduction des effectifs « médicaux » de la commission.

L'expansion permise par l'augmentation générale des crédits de recherche entraîne un rajeunissement des cadres du CNRS, ce qui donne toute son importance au choix des comités de biologie moléculaire de la DGRST de développer prioritairement la formation des jeunes chercheurs et d'appuyer leur intégration au CNRS, ce avec succès puisque 60 des 84 boursiers seront intégrés par le Centre (sur les 60 jeunes chercheurs recrutés par la commission de chimie biologique une trentaine sont donc des boursiers de la DGRST si on admet un partage à peu près

97. Les procès-verbaux des réunions de la commission ne font mention d'aucune discussion conflictuelle sur la reprise de l'action concertée. Les « biologistes moléculaires » ne semblent donc pas avoir tenté de modifier les propositions avancées. En fait, celles-ci avaient peu de conséquences : en 1963 et 1964 le lieu de décision était la DGRST et en 1969, les conditions de la reprise étaient discutées directement entre celle-ci et la direction du CNRS.

équilibré entre chimie biologique et biologie cellulaire)<sup>98</sup>. Le changement de génération joue donc un rôle majeur dans la généralisation des approches « moléculaires » comme nous avions pu le remarquer à Marseille ou à Strasbourg.

Contrairement à celui de 1963, le rapport de conjoncture de 1969 est dépourvu de toute perspective générale : il est organisé autour d'un bilan des recherches par secteur de la discipline sans introduction globale<sup>99</sup>. Chacun des secteurs est défini par le système qu'il étudie et non par son apport au « paradigme » biochimique. L'ensemble est plus une juxtaposition des différents secteurs et « lobbies » qui composent la commission que l'affirmation d'une vision globale de la discipline et de son avenir. Contrairement à celui de la commission de biologie cellulaire, le rapport ne consacre que très peu de place à la biologie moléculaire (sous le titre « acides nucléiques, synthèse des protéines, génétique biochimique »)<sup>100</sup>.

Ces symptômes de « crise » sont aussi sensible dans la partie prospective : la biochimie « n'est pas une spécialité biologique, elle concerne toute la biologie ». Loin d'annoncer un projet d'expansion ce préambule précède seulement l'affirmation du nécessaire développement de la biochimie dans les facultés des sciences, dans la recherche médicale et, surtout, une longue discussion sur les rapports entre biochimie et biophysique où l'on peut voir la trace de l'éclatement du consensus interne à la commission. L'orientation scientifique est résumée en dix points qui reprennent la classification utilisée pour le bilan sans autre indication que le nom du secteur de recherche parfois décomposé en deux termes l'un relevant de la biochimie, l'autre de la biologie moléculaire : « endocrinologie biochimique et moléculaire »<sup>101</sup>. En conséquence l'avenir de la biochimie au sein du CNRS n'est discuté qu'à travers le problème de la réorganisation des sections et ce qui est proposé est une intégration des biochimistes dans toutes les commissions biologiques du comité national.

Tous ces éléments convergent pour souligner l'influence de cette biologie moléculaire dont on ne parle pas mais qui occupe les esprits. Le « paradigme » biochimique est en perte de vitesse et le problème n'est désormais plus d'amener à la biochimie de nouveaux secteurs et de nouvelles approches mais d'assurer la survie de ses méthodes et de ses objets en les intégrant au nouvel ensemble des sciences biologiques, ensemble de plus en plus centré sur le « moléculaire » et non plus sur les « molécules ».

Cette réussite apparente de la redéfinition du champ biochimique au profit des biologistes moléculaires doit être confrontée aux données du Bulletin de la Société de Chimie Biologique. En 1971, dans le cadre d'un plan de développement destiné à en faire un journal international de

98. Archives DGRST 77/321-323 dossier 69. Rapport sur la formation des chercheurs en biologie moléculaire. Décembre 1972.

99. Archives CNRS 770309/11. Rapport de conjoncture 1969. Chimie biologique.

100. Archives CNRS 770309/12. Rapport de conjoncture 1969. Biologie cellulaire.

101. Réf 99. « Mécanismes de l'action enzymatique; Structure des protéines, des acides nucléiques; Structure fonctionnelle des membranes; Cibles, biosynthèse et sécrétion des médiateurs nerveux; Mécanismes biochimiques de la différenciation et mécanismes moléculaire de la morphogénèse; Génétique biochimique des organismes supérieurs, Immunochimie...»

référence<sup>102</sup>, il change de nom pour devenir « Biochimie ». Parallèlement, le comité de rédaction est profondément remanié (annexe 12). L'équilibre entre membres de la commission de chimie biologique et participants de l'action concertée subsiste. Mais ce critère masque l'importance du changement car parmi les « représentants » de la biochimie seul E. Lederer n'appartient pas au groupe « DGRST » de la commission de chimie biologique. D'autre part le comité compte désormais un nombre important de biologistes moléculaires pasteuriens, plus jeunes, collaborateurs de J. Monod et/ou boursiers de la DGRST (G. Buttin, M. Girard, M. Goldberg, A. Kepes, A. Ullman) qui s'ajoutent aux 5 rédacteurs ayant participé aux actions concertées pour renforcer le groupe de biologistes moléculaires. Avec eux, l'année 1971 voit la réapparition dans le journal de la Société de Chimie Biologique d'auteurs qui publiaient peu dans le Bulletin ; Y. Raoul, promoteur de la transformation, parle du retour de ces « articles de qualité » qui comptaient pour 15 à 20 % de ceux de l'European Journal of Biochemistry<sup>102</sup>.

L'analyse des articles publiés en 1971 et 1973, leur comparaison avec ceux du Biochemical Journal confirme l'ampleur de la transformation depuis le début des années soixante.

	Biochimie 1971 et 1973 261 articles	Biochemical Journal 1971 352 articles
Biochimie clinique	2 %	7 %
Structure des protéines	10 %	8 %
Structure des glucides, lipides...	5 %	9 %
Enzymologie	27 %	20 %
Métabolisme	18 %	18 %
Biologie moléculaire	28 %	14 %
Endocrinologie	5 %	5 %
Vitamines	0	1 %
Membranes	3 %	5 %
Physiologie	2 %	5 %
Autres	0	8 %



Avant d'analyser ces données, une première hypothèse doit être levée : l'arrivée d'un nombre important de biologistes moléculaires dans le comité de rédaction n'est pas, par les choix qui sont les leurs, la principale explication des changements. Un sondage concernant les articles de 1967 montre en effet les mêmes tendances avec des résultats intermédiaires entre ceux de 1960 et ceux de 1971-1973<sup>103</sup>. On peut donc

102. Y. Raoul, *La société de chimie biologique et ses journaux. Regards sur la biochimie*, 1988 n  3-4

103. Pour 1967 (127 articles), on obtient les résultats suivants : Biochimie clinique 4 %; Structure des protéines 16 %; Enzymologie 15 %; Structure des glucides et lipides 17 %; Métabolisme 14 %; Biologie moléculaire 21 %; Endocrinologie 4 %; Physiologie 5 %. Il faut souligner que cette classification est proche de celle adoptée par les rédacteurs à partir de 1966.

considérer que les thèmes des articles proposés ont changé dès la seconde moitié des années soixante.

Quels sont les traits marquants de cette transformation ? La biochimie clinique disparaît du journal de la société, les études de structure sont beaucoup moins importantes, la biologie moléculaire devient le premier thème de publication, le métabolisme représente une part plus importante des articles, l'endocrinologie et la physiologie par contre occupent une moindre place. On peut déceler deux orientations : d'une part une réduction des thèmes qui caractérisaient la biochimie française dans les années cinquante, d'autre part le développement de la biologie moléculaire, de l'enzymologie et des études métaboliques. Le résultat est un « aggiornamento » de la biochimie française à la faveur de l'essor de la biologie moléculaire.

Les perspectives de renouveau indiquées en 1963 par la commission sont loin donc d'être devenues réalité : si le développement du métabolisme, de l'enzymologie est incontestable, l'extension de la biochimie vers l'endocrinologie et la neurophysiologie est un échec. Le renouveau est donc une réussite dans les domaines où l'action concertée est venue relayer et imprimer sa marque aux projets de la commission de chimie biologique. Par contre, en ce qui concerne les disciplines « annexes », cibles communes des deux institutions, le « paradigme » biochimique ne résiste pas à l'essor de la biologie moléculaire. Cette « rénovation » est acquise par une intégration croissante aux cadres intellectuels et institutionnels de la nouvelle discipline. Elle voit la substitution d'une vision génétique et « moléculaire » au paradigme métabolique et physiologique. Situation qui justifie le sentiment d'avoir perdu leur identité de nombre de biochimistes.

L'évolution britannique est très différente. Là, la biologie moléculaire est beaucoup moins abondante dans la littérature biochimique et pour l'essentiel la thématique des articles est semblable à ce qu'elle était en 1961. La communauté biochimique britannique a donc préservé son autonomie et la biologie moléculaire semble se développer à côté d'une biochimie forte. Les causes de cette différence mériteraient une analyse approfondie : elles tiennent peut-être à l'importance de la communauté et de ses réseaux disciplinaires, à ses fortes traditions intellectuelles en particulier en ce qui concerne le métabolisme. Quoi qu'il en soit, ce contraste renforce l'idée selon laquelle la naissance de la biologie moléculaire en tant que discipline a en partie été réalisé en France par une OPA sur la biochimie.

La question initiale de cette étude concernait les conditions de création de la biologie moléculaire comme discipline de premier plan. Au terme de cette présentation des rapports entre « biologistes moléculaires » et biochimistes du CNRS, nous pouvons proposer quelques interprétations des transformations qui accompagnent son essor.

I. La création de la biologie moléculaire a pour conséquence l'assimilation d'une partie de la chimie biologique au nouveau cadre disciplinaire. Sur le plan institutionnel, ce processus correspond au renforcement des liens entre la DGRST et la commission de chimie biologique; à l'insertion dans les structures du CNRS des laboratoires et des jeunes chercheurs pris en charge par l'action concertée; à la

transformation du Bulletin de la Société de Chimie Biologique. Sur le plan scientifique, il passe par une « alliance » privilégiée entre « biologistes moléculaires », enzymologistes et spécialistes des protéines dont un des facteurs explicatifs est la thématique propre au groupe pasteurien.. Dans une moindre mesure, la convergence concerne aussi les endocrinologues, une des cibles privilégiées des projets d'extension des acteurs de l'action concertée.

2. Pour les biochimistes, les années soixante sont aussi une période de développement et de renouveau. Progressivement les traits caractéristiques de la chimie biologique des années cinquante (association à l'enseignement médical, orientation clinique et structurale) perdent de leur importance avec la multiplication des chaires dans les facultés des sciences, le développement des études métaboliques. Néanmoins, sous l'influence de la biologie moléculaire, le consensus disciplinaire est affaibli. En conséquence, les projets de la commission de chimie biologique ne sont que partiellement développés et on assiste à une autonomisation de ses réseaux scientifiques. La biochimie structurale préserve ses points forts (notamment à cause de ses perspectives thérapeutiques), une partie des recherches physiologiques et métaboliques est marginalisée, les enzymologues puis les spécialistes des hormones modifient leurs programmes de recherche et les réinvestissent dans le cadre biologie moléculaire. La rénovation de la biochimie est donc menée sous les auspices de la biologie moléculaire.

3. On peut donc se demander si le résultat du processus n'était pas joué dès 1960, dès la création de l'action concertée qui donne aux « biologistes moléculaires » français des structures analogues à celles d'une discipline instituée. La comparaison rapide avec l'exemple britannique montre qu'il faut répondre non. Tant scientifiquement que sur le plan institutionnel la chimie biologique disposait de perspectives propres. Les particularités de la situation française peuvent être ramenées à trois éléments : les spécificités des années cinquante, l'importance du soutien politique à la nouvelle discipline via la DGRST et le prestige scientifique du groupe pasteurien.

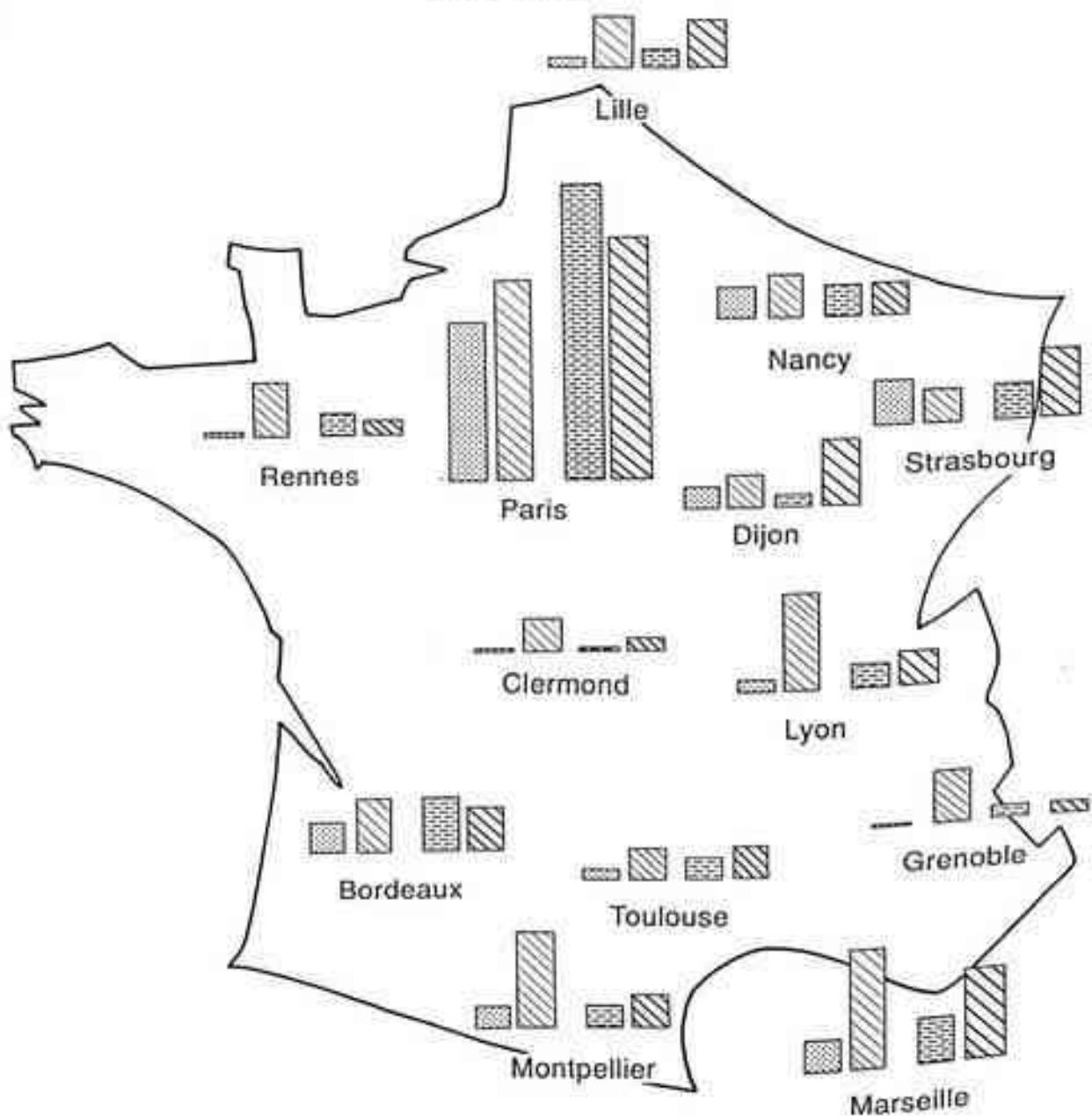
La situation des années cinquante imposait une rénovation de la biochimie; la DGRST fournit aux biologistes moléculaires des moyens, une structure de gestion de la recherche autonome; le « modèle de l'opéron » donne le cadre d'une politique scientifique cohérente. La biologie moléculaire exerce alors une force d'attraction d'autant plus grande que les principes qu'elle met en avant sont les mêmes que ceux de la « biochimie générale » qui était le cadre alternatif : universalité des mécanismes moléculaires fondamentaux, recherche des modèles élémentaires du fonctionnement cellulaire, extension des méthodes à l'étude des organismes supérieurs. L'opposition porte donc sur le modèle de référence : régulation métabolique ou régulation génétique. Dans la mesure où la biologie moléculaire offrait des schémas plus simples (pour chaque régulation un ou quelques gènes au lieu de l'étude simultanée d'une multitude de réactions), des objets nouveaux et plus « fondamentaux » (les gènes) elle pouvait affronter les approches plus descriptives et plus globales des spécialistes de biochimie métabolique ou physiologique avec des atouts solides. En dépit des différences (et des tensions) entre les membres des comités scientifiques de la DGRST, la politique



adoptée et mise en œuvre est extrêmement cohérente, fortement marquée par l'empreinte du groupe pasteurien. La commission du CNRS est plus diverse ; plus liée aux institutions universitaires, elle doit gérer un héritage et les intérêts divers de ses membres réapparaissent à la faveur de l'action de la DGRST. Comme la transformation des programmes de recherche imposait de passer d'un univers expérimental et conceptuel à un autre, les agents les plus actifs en sont les jeunes chercheurs.

Ces rapports entre biologie moléculaire et biochimie amènent donc à insister sur l'articulation des différents aspects des modèles de « formation de disciplines » : différenciation, substitution, convergence ou absorption de secteurs de recherche ont chacun un rôle dans la recomposition du paysage disciplinaire. L'histoire des quelques laboratoires que nous avons présenté montre que déterminants institutionnels et cognitifs sont intimement mêlés, au point d'être parfois difficiles à appréhender. Mieux les cerner nécessiterait d'autres analyses dont deux, au moins, sont suggérées par cette étude : celle de l'évolution de la biochimie britannique comme contre-exemple au cas français, celle des rapports entre la DGRST et la commission de biologie cellulaire qui regroupait d'autres disciplines : génétique, immunologie, microbiologie.

## ANNEXE 1



### POPULATION ÉLECTORALE COMMISSION CHIMIE BIOLOGIQUE 1963 et 1967 : FACULTÉS DE SCIENCES ET MÉDECINE

- Chercheurs catégorie A faculté des sciences 1963 (1 cm pour 5)
- Chercheurs catégorie A faculté des sciences 1967
- Chercheurs catégorie A faculté de médecine ou pharmacie 1963
- Chercheurs catégorie A faculté de médecine ou pharmacie 1967

ANNEXE 2

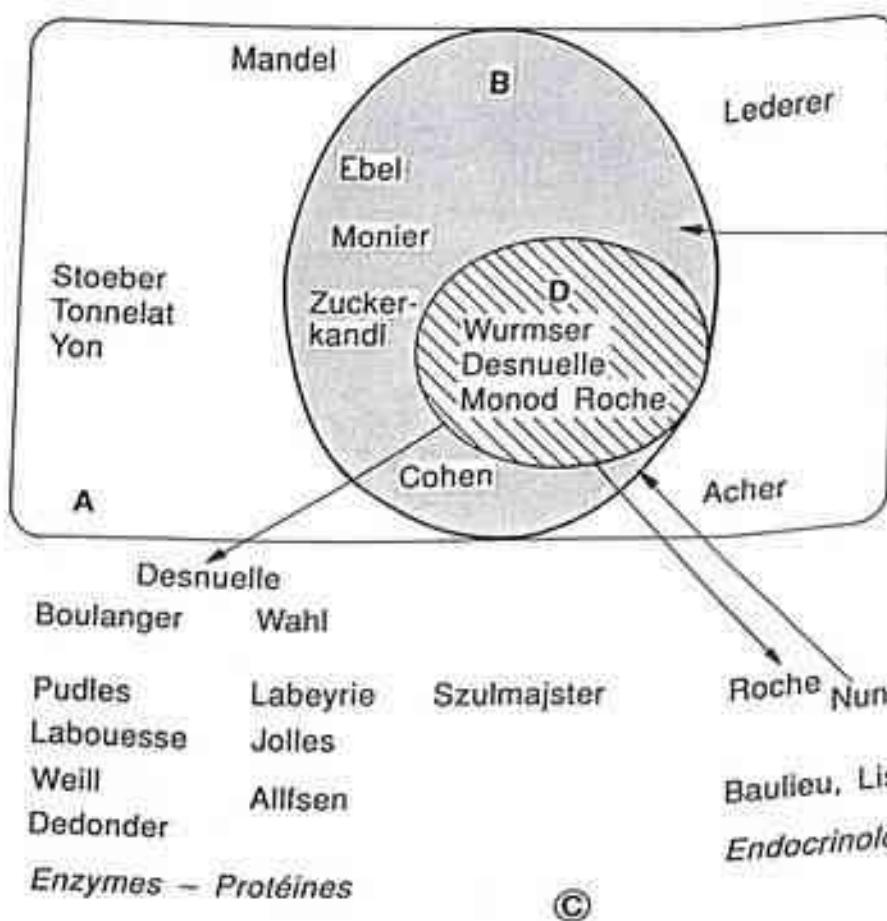
**Liens biochimistes du CNRS**  
**Action concertée biologie moléculaire**

*Acides nucléiques*

*Biochimie structurale*

Dubert

Bernardi, Daune



- A** Bénéficiaires de convention 1960-1965
- B** Membres du comité d'étude 1965
- C** Nouveaux bénéficiaires de convention 1966-1970
- D** Comité scientifique 1960-1965

## ANNEXE 3

Commission de chimie biologique CNRS 1963  
Biographie des membres

	<b>M. GRUNBERG- MANAGO*</b>	<b>J. MONOD*</b>	<b>J.P. EBEL</b>	<b>R. DEDONDER*</b>
Date de naissance	1921	1910	1920	1920
Lieu de formation	Paris	Paris	Strasbourg	Paris
Cursus de formation	Dr Sciences	Dr Sciences	Dr Sciences Pharmacien	Dr Sciences
Statut en 1963	D.R. CNRS Chef de dépar- ment IBPC <sup>1</sup>	Chef de service Institut Pasteur Pr Fac. Sci. Paris	Pr Faculté des Sciences Strasbourg	D.R. CNRS Chef de service Institut Pasteur
	<b>P. DESNUELLE*</b>	<b>G. COHEN*</b>	<b>P. BOULANGER*</b>	<b>J. YON*</b>
Date de naissance	1911	1920	1905	1927
Lieu de formation	Lyon	Paris	Lille	Paris
Cursus de formation	Ingénieur chimiste <i>Dr Sciences</i>	Dr Sciences	Dr Médecine Pharmacien Lic. Sciences	<i>Dr Sciences</i>
Statut en 1963	Pr Faculté Sciences Marseille C.C.U. <sup>2</sup>	D.R. CNRS Dr Laboratoire Enzymologie. Gif	Pr Agrégé Faculté Médecine Lille. Chef service Inst. Rech. Cancer C.C.U.; Ex-Pdt Soc. Chimie Biologique	M. R. CNRS
	<b>J. POLONOVSKI* P. MANDEL</b>		<b>M. JOLIOT*</b>	<b>R. WURMSER</b>
Date de naissance	1920	1908	1932	1890
Lieu de formation	Paris	Varsovie Strasbourg	Paris	Paris
Cursus de formation	ENS <sup>3</sup> Dr Sciences Dr Médecine	Dr Médecine Dr Sciences	Dr Médecine <i>Dr Sciences</i>	<i>Dr Sciences</i>
Statut en 1963	Pr Faculté Médecine Paris	Pr et Dr Inst. Chimie Biologique Faculté Médecine Strasbourg Pdt. Soc. Chimie Biologique	C.R. CNRS	Pr Faculté des Sciences Paris Dr Département IBPC

*Cahiers pour l'histoire du CNRS*

	<b>E. LEDERER*</b>	<b>J.E. COURTOIS*</b>	<b>C. ASSELINEAU*</b>	<b>J. JACQUES*</b>
Date de naissance	1908	1907	1921	1917
Lieu de formation	Vienne Paris	Paris	Paris	Paris
Cursus de formation	Dr Philosophie <i>Dr Sciences</i>	Dr Pharmacie Dr Sciences Lic. Sciences Naturelles	<i>Dr Sciences</i>	Lic. Philosophie
Statut en 1963	D.R. CNRS Pr faculté Sciences Paris Dr Inst. Chimie Substances Naturelles	Pr Faculté Pharmacie Paris Académie de Pharmacie C.C.U.; Sec. Gen. Soc. Chimie biologique	C.R. CNRS	Ss Dir Labo. Collège de France D.R. CNRS
	<b>J. ROCHE*</b>	<b>S. LISSITZKY*</b>	<b>J. NUNEZ*</b>	<b>P. GRABAR</b>
Date de naissance	1901	1919	1927	1898
Lieu de formation	Montpellier Strasbourg	Paris, Bordeaux Montpellier, Alger	Paris	Strasbourg Lille, Paris
Cursus de formation	Dr Médecine <i>Dr Sciences</i>	Dr Médecine <i>Dr Sciences</i>	Dr Sciences	Ingénieur chimiste <i>Dr Sciences</i>
Statut en 1963	Pr Collège de France CSRSP*	Pr Faculté Médecine Marseille	M.R. CNRS	D.R. CNRS Dr Inst. Rech. Scien. Cancer
	<b>C. PEAUD-LENOEL</b>			Naissance (21/22)
Date de naissance	1918			Avant 1900 : 2
Lieu de formation	Paris			Entre 1900 et 1909 : 5
Cursus de formation	Dr Sciences Ingénieur agronome			Entre 1910 et 1919 : 5
Statut en 1963	M.R. CNRS			Entre 1920 et 1929 : 8
				Après 1930 : 1
				* = Membre de la commission 1967 <i>Dr Sciences</i> = Sciences physiques Sources : Who's Who 1970 à 1979; Annuaire des chercheurs CNRS 1971-1975; Regards sur la biochimie 1974-1988; interviews par l'auteur.

*J.P. Gaudillière*

**E. WOLLMAN\***

Date de  
naissance 1917

Pour R. Wurmser, J. Monod, P. Des-  
nuelle, J. Roche voir Annexe 4.

Lieu de  
formation Montpellier  
Paris

\* Comité d'études de l'action concertée  
1960  
= Sciences physiques.

Statut  
en  
1960 Dr Médecine  
Dr Sciences  
  
D.R. CNRS  
Inst. Pasteur  
Pr. Fac. Sci. (1964)  
Microbiologie  
Génétique

Naissance (sur 13 membres)  
Avant 1900 : 1  
Entre 1900 et 1909 : 5  
Entre 1910 et 1919 : 5  
Après 1920 : 2

**ANNEXE 4**  
**Commission de chimie biologique 1963**  
**Membres...**

ELUS A	ELUS B	NOMMES	NOMMES
		Ministre	Premier
		Ed. Nationale	Ministre
Boulanger	Dedonder	Grunberg- Manago	G. Cohen
Courtois	Nunez	Monod	Grabar
Mandel	Joliot	Lissitzky	Jacques
Ebel	Yon	Peaud-Lenoel	Wurmser
Polonovski	C. Asselineau	Roche	Preceptis

Source : *Bulletin Officiel de l'Education Nationale*. Mouvements de Personnel. 15 mai 1963.

ANNEXE 5

Commission de chimie biologique 1963  
Secteurs de recherche des membres

Biologie moléculaire*	Enzymologie protéines	Métabolisme	Biophysique
Ebel	Boulanger	G. Cohen	Joliot
Monod	Dedonder	Mandel	Wurmser
Grunberg	Desnuelle	Polonovski	
Manago			
	Yon	Praud-Lenoel	
Biologie structurale	Endocrinologie	Neurochimie	Immunologie
Lederer	Roche	Mandel	Grabar
Courtois	Nunez		
Asselineau	Lissitzky		
Jacques			

Source : *Bulletin de la Société de Chimie Biologique 1960-1965*; *Biochimica Biophysica Acta 1960-1965*; *Journal of Molecular Biology 1960-1965*.

Cette classification reprend en grande partie les secteurs d'activité des rapports de conjoncture 1963 et 1969 de la commission.

\* C'est-à-dire : acides nucléiques et synthèse des protéines.

ANNEXE 6

Comité scientifique 1960-1965  
Action concertée biologie moléculaire  
Biographies

A. LWOFF* R. LATARJET*	M. BESSIS*	D. DERVICHIAN*	
Date de naissance	1902	1911	1903
Lieu de formation	Paris	Lyon	Paris
Cursus de formation	Médecin Dr Sciences	Médecin Dr Sciences	Médecin <i>Dr Sciences</i>
Statut en 1960	Chef de service Inst. Pasteur Pr Fac Sci.	Chef de service Inst. Pasteur Dr Institut du Radium CCRST <sup>1</sup> 1958	Dr Centre National de Transfusion Sanguine
			Chef de service Inst. Pasteur Pr Ecole Sup. des Corps Gras Vice-Pdt. Soc de Biologie (1958)

Discipline d'origine	Microbiologie Génétique	Biophysique	Biologie cellulaire	Biophysique
	G. MATHE*	C. SADRON*	P. SLONIMSKI	E. WOLFF
Date de naissance	1922	1902	1922	1904
Lieu de formation	Paris	Poitiers Strasbourg	Cracovie Paris	Paris Strasbourg
Cursus de formation	Dr Médecine	Dr Sciences	Dr Médecine Dr Sciences	Dr Sciences
Statut en 1960	Pr Fac. Med. Paris Chef de service Inst. G. Roussy CCRST 1958	Pr Fac. Sci. Strasbourg Dr Centre Rech. Macro- molécules CNRS (1965)	D.R. CNRS Ss-Dr Inst. Génétique Phys. Gif CNRS Pr Fac. Sci.	Pr Collège France Dr Inst. d'embryologie CNRS. Acad. Sci.
Discipline d'origine	Immunologie Cancérologie	Chimie physique	Génétique	Embryologie

## ANNEXE 7

### Commission de chimie biologique Projets de construction 1961-1965



Nom, localisation	Bilan 1969
Centre de biochimie et biophysique. Faculté des sciences. Paris	Transformé en Institut de Biologie Moléculaire (projet DGRST). En cours.
Laboratoire d'enzymologie. Gif (G. Cohen)	Extension réalisée.
Institut de biochimie médicale. Lille	Reporté au VIème plan.
Institut de biochimie structurale. Toulouse	Adopté par la Direction des Enseignements Supérieurs. Reporté.
Centre des macromolécules. Montpellier (E. Zuckerkandl)	En cours, collaboration DGRST.
Centre de pharmacologie. (sans lieu)	Abandonné.
Institut de Chimie des Substances Naturelles Gif. (E. Lederer).	Extension réalisée.
Institut de Biologie Moléculaire. Marseille (P. Desnuelle)	Réalisé, collaboration DGRST
Institut de Biologie Cellulaire et Moléculaire Strasbourg (J.P. Ebel, M. Hirth)	En cours.
Centre de biochimie-biophysique. Orléans (C. Sadron)	Réalisé
Institut de biochimie. Orsay	Adopté DES. Reporté

*Cahiers pour l'histoire du CNRS*

Institut de Biochimie appliquée. Villette-neuse	<i>Reporté VIème Plan</i>
Institut de biochimie de la différenciation et hormones.	<i>Reporté</i>
Institut de Biochimie. Bordeaux	<i>Reporté</i>
Institut de Biologie Moléculaire. Grenoble	<i>Reporté</i>

*Sources : Archives CNRS 770309/11. Rapports de conjoncture 1961, 1963, 1969. Rapport d'activité 1965 à 1968. Commission de chimie biologique. 860369/47. Procès-verbaux réunions du directoire décembre 1964, décembre 1965 et janvier 1968.*

## ANNEXE 8

### Commission de chimie biologique « RCP » soutenues 1963-1968

	Type A	Type B	Type C
Biologie moléculaire	RCP 24 Acides nucléiques et synthèse des protéines <sup>1</sup> Grunberg-Lissitzky RCP 79 Structure et fonction des ARN Monier-Ebel	RCP 4 Macromolécules biologiques <sup>2</sup> Monod-Desnuelle Ebel-Grunberg	RCP 38 Production de virus
Protéines et enzymes	RCP 23 Enzymes protéolytiques <sup>3</sup> Desnuelle-Boulanger RCP 99 Site actif des enzymes Roche		RCP 37 Enzymes d'oxydo-réduction RCP 148 Centrifugation G. Cohen RCP 70 Stéroïdes deshydrogénases G. Cohen
Métabolisme			RCP 21 Phosphorylation oxydative <sup>4</sup> Lederer RCP 64 Contraction musculaire Cohen-Lederer
Endocrinologie		RCP 119 Endocrinologie de l'hibernation Asselincau	RCP 67 Hormones hypophysaires

J.P. Gaudilli  re

## Physiologie

RCP 57  
Hormones androgénées  
crustacés  
Lederer  
RCP 74  
Biochimie du sommeil  
Mandel<sup>3</sup>  
RCP 142  
Régulateurs de croissance des végétaux  
Praud-Lenoel  
RCP 166  
Neurotoxines  
Lissitzky

## ANNEXE 9

#### Laboratoires associés créés 1966-1968

	Type A	Type B	Type C
Biologie moléculaire	LA 88 Monod-Jacob Institut Pasteur Paris	LA 119 Ebel Fac. Sci. Strasbourg	LA 85 Schapira Institut de Pathologie moléculaire
Biochimie structurale	LA 36 Tacquet Institut Pasteur Lille	LA 87 Jayle Fac. Sci Orsay	
Génétique	LA 86 Rizet Fac. Sci. Orsay		

Source : Archives CNRS 860369/47, Documents fournis aux réunions du directoire 1966-68.

**ANNEXE 9a**

**Commission de chimie biologie  
Equipes de recherche associées créées 1966-1968**

	Type A	Type B	Type C
Enzymologie Protéines	ERA 32 Bisserte Fac. Med. Lille		
	ERA 34 Labouesse Fac. Sci Bordeaux		
Métabolisme	ERA 35 Vignais Fac. Med. Grenoble	ERA 35 Polonovski Fac. Med. Paris	
Biochimie Structurale			ERA 99 Courtois Fac. Pharmacie Paris
Endocrinologie	ERA 33 Clauser Fac. Sci. Orsay		

Type A : budget annuel attribué par la commission supérieur à 100 000 F.

Type B : budget annuel compris entre 50 et 100 000 F

Type C : budget annuel inférieur à 50 000 F

Les noms indiqués sont ceux des membres de la commission dont le laboratoire est concerné par la RCP.

Type A : subvention de la commission supérieure à 100 000 F par an en moyenne.

Type B : subvention comprise entre 50 et 100 000 F par an.

Type C : subvention inférieure à 50 000 F par an.

Notes :

1. RCP incluant F. Gros (commission de biologie cellulaire)

2. RCP qui rassemble une grande partie des biologistes moléculaires du CNRS pour un « échange » de matériel, de connaissances... crée à l'initiative de C. Sadron (commission de chimie physique).

3. RCP comprenant aussi E. Labouesse (Orsay). Sur le plan financier c'est la plus importante.

4. RCP regroupant Vignais (Grenoble), Vilkas (Orsay), Azerad (Fac. Sci. Paris) Senez (Marseille), Gautheron (Lyon), André (Amiens), Yotsuyanagi (Gif)

5. Cette RCP n'a duré que deux ans.

Source : Archives CNRS 860369/47. Documents fournis au directoire. 1965-1968.

## ANNEXE 10

### Commission de chimie biologique 1963

#### Appartenance institutionnelle des laboratoires

Collège de France	Institut de Biologie Physico-Chimique	Institut Pasteur	CNRS
Roche Nunez Jacques	Wurmsser Grunberg-Manago Joliot	Dedonder Monod	G. Cohen (Gif) Lederer (Gif) Grabar (Villejuif) Praud-Lenoel
Faculté des Sciences (Toulouse) Ebel (Strasbourg) Desnuelle (Marseille) Yon (Paris)	Facultés de médecine ou pharmacie C. Asselineau (Lille) Courtous (Pharmacie Paris) Lissitzky (Marseille) Polenovski (Paris) Mandel (Strasbourg)	Boulanger	

Source : Archives CNRS. Rapport de conjoncture 1963.

**ANNEXE 11**

**Commission de chimie biologique  
Liens avec l'action concertée biologie moléculaire**

	<b>1963</b>	<b>1967</b>
<b>Comités scientifiques</b>	J. Monod P. Desnuelle J. Roche R. Wurmser	J. Monod R. Monier
<b>Comité d'études</b>	[1960] J. Monod P. Desnuelle R. Wurmser	[1965] J. Monod R. Monier M. Grunberg-Manago G. Cohen J. Lavorel J. Nunez J. Roche
<b>Conventionnés</b>	J. Monod M. Grunberg-Manago G. Cohen P. Mandel P. Desnuelle J.P. Ebel P. Boulanger E. Lederer J. Roche	J. Monod M. Grunberg-Manago G. Cohen R. Monier P. Desnuelle M. Jacob P. Boulanger E. Lederer J. Nunez S. Lissitzky J. Yon R. Dedonder

*Sources :* X. Polanco (réf. 27). Archives DGRST. Rapports d'activité de l'action concertée biologie moléculaire 1964, 1965, 1968 et 1970.

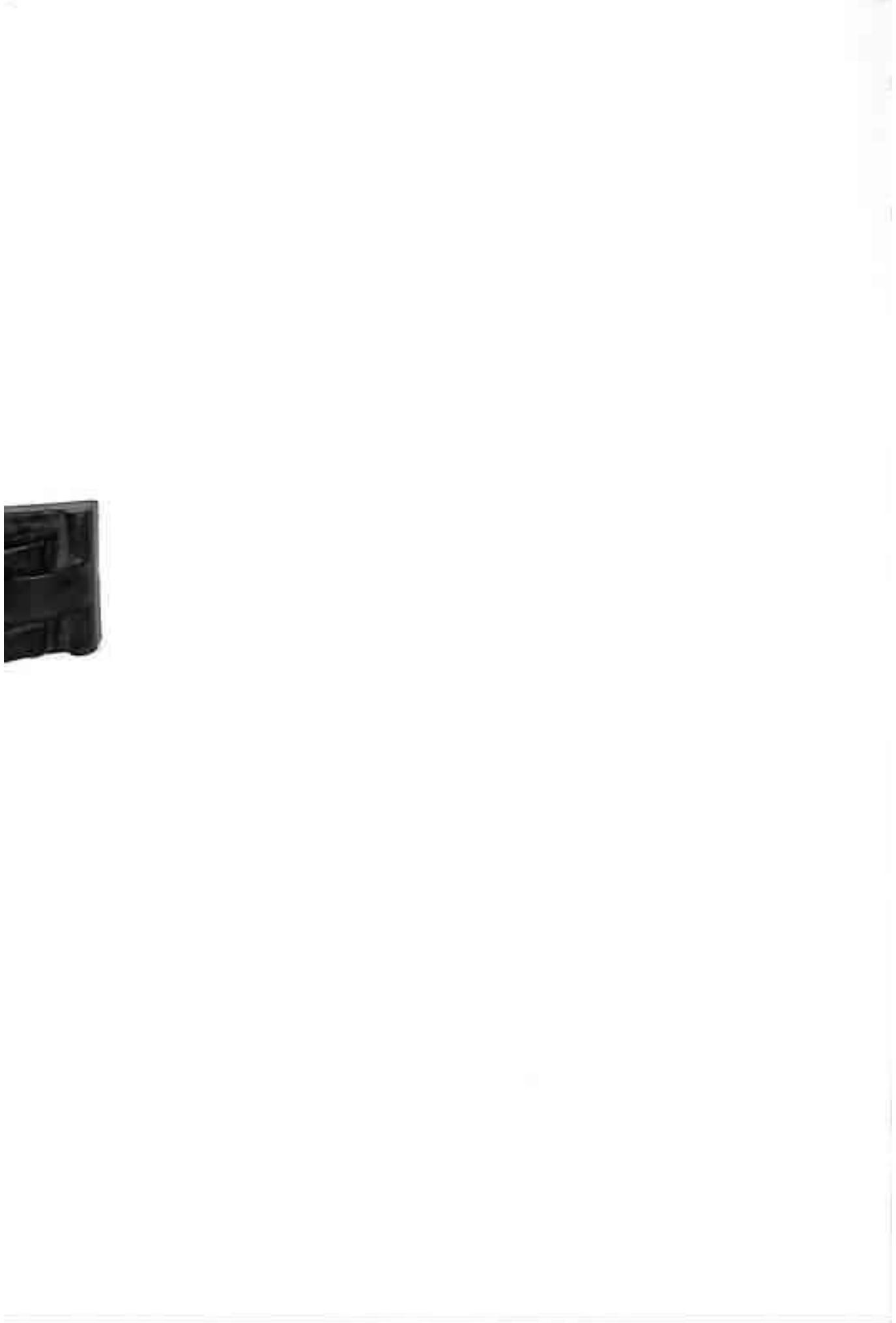
## ANNEXE 12

**Comités de rédaction**  
**Bulletin de la société de chimie biologique (1967)**  
**Biochimie (1971)**

	1967 (39 membres)	1971 (20 membres)
Commission	P. Boulanger G. Cohen E. Courtois R. Dedonder	P. Desnuelle J.M. Dubert M. Grunberg-Manago E. Lederer
Chimie	P. Desnuelle M. Grunberg-Manago E. Lederer S. Lissitzky P. Mandel	R. Monier
Biologique	R. Monier J. Monod J. Polonovski J. Roche	
Comités	G. Cohen D. Dervichian P. Desnuelle	P. Desnuelle M. Grunberg-Manago R. Monier
Biologie	F. Gros M. Grunberg-Manago	F. Gros F. Morel
Moléculaire	A. Michelson R. Monier J. Mondo	
DGRST	J. Roche P. Slonimski R. Wurmser	
Institut	A. Kepes	M. Girard M. Goldberg
Pasteur		A. Kepes A. Ullmann
Biologie Moléculaire		G. Buttin

Sources : *Bulletin Société de Chimie Biologique 1967. Biochimie 1971.*





Photocomposition et impression  
IMPRIMERIE LOUIS-JEAN  
BP 87 — 05003 GAP Cedex  
Tél. : 92.51.35.23  
Dépôt légal : 370 — Mai 1990  
Imprimé en France



## Rappel du sommaire des numéros déjà parus des Cahiers pour l'histoire du CNRS

### 1988-1

- La longue marche vers le CNRS (1901-1945). *Jean-François Picard, Elisabeth Pradoura*  
Les origines de la politique de la recherche en France (1938-1958). *Antoine Prost*  
La mise en place d'un institut national au sein du CNRS : l'INAG. *Gérard Darmon*

### 1989-2

- Quelques commentaires sur les « témoignages oraux » par *Dominique Pestre*  
*Suivis de quelques entretiens avec G. Darmon, J.-F. Picard et E. Pradoura :*  
— Jean Wyart, la fondation du CNRS et l'information scientifique  
— Gabrielle Mineur, secrétaire de Jean Perrin  
— Edgard Lederer, la chimie des substances naturelles  
— Jean Dresch, la géographie  
— Michel Lejeune, la direction des sciences humaines  
— Pierre Drach, la naissance de l'océanographie  
— Jean-François Denisse, une politique pour l'astronomie

### 1989-3

- Guide de survie en milieu hostile. *Odile Welfélé*  
L'histoire d'une politique des inventions, 1887-1918. *Yves Roussel*  
Genèse très contrastée de la Société Kaiser-Wilhelm (1911) et du CNRS (1939). *Pierre Radvanyi, Monique Bordry*  
La mission du CNRS en Allemagne (1945-1950). *Marie-France Ludmann Obier*  
Chronique de la recherche ethnologique dans son rapport au Centre National de la Recherche Scientifique 1925-1980. *Gérald Gaillard*  
Le Comité national de la recherche scientifique : sociologie et histoire (1950-1967). *Jean-Christophe Bourquin*

### 1989-4

- Le personnel dirigeant du CNRS (1937-1966). *Christophe Charle*  
L'essor de l'économétrie au CNRS. *Martine Bungener, Marie-Eve Joël*  
La contribution des « laboratoires propres » du CNRS à la recherche chimique en France de 1939 à 1973. *Micheline Charpentier-Morizé*  
La non construction du premier calculateur électronique au CNRS. *Girolamo Ramunni*

### 1989-5

- Henri Laugier, the Science of Work and the Workings of Science in France, 1920-1940. *William H. Schneider*  
The Rockefeller Foundation and French Research. *Doris T. Zallen*  
Histoire du centre d'études de chimie métallurgique. *Michel Cornet*

### 1989-6

- Débats du Colloque « Histoire du CNRS » (23 et 24 octobre 1989)