

Raubaud Pierre, Jouy-en-Josas, le 11 Octobre 1995

P.R. — Je suis né le 3 Août 1923, dans une famille d'universitaires : Mon père était professeur de lettres classiques au lycée et ma mère enseignante d'anglais, avant d'avoir eu ses 4 enfants. Mon père avait fait la guerre de 14-18 et avait été fait prisonnier en Allemagne. Quand il est rentré de captivité, il a eu envie d'élever sa famille dans un espace vert et s'est installé à Aix-en-Provence où je suis né dans une vieille propriété qui avait la particularité d'être au centre d'un terrain de 1,5 ha. J'ai donc vécu toute mon enfance en étant très libre de mes mouvements et en acquérant certaines notions de jardinage qui se sont révélées fort utiles durant la seconde guerre mondiale : Nous sommes arrivés, en effet, à avoir une vache et à cultiver fruits et légumes.

Après mes études secondaires, mon père m'a suggéré de faire l'Agro. Cette proposition ne me déplaisait pas. Je suis allé en classe préparatoire à Marseille. Mais, collé par deux fois au concours, j'ai été envoyé au lycée Saint-Louis à Paris. J'ai pu voir alors la différence qui existait entre un lycée de province et un lycée parisien. Quand je m'étais présenté au concours, la première fois, j'avais eu une très mauvaise note en mathématiques. Mais, la seconde fois, étant retombé sur la même question avec le même examinateur, je m'en suis beaucoup mieux sorti !

Reçu à l'Agro, j'ai fait les deux années d'enseignement qui étaient prévues. Sorti dans les dix premiers, j'ai pu opter, à la sortie de l'école, pour la recherche, comme me l'avait conseillé Gérard Chevalier, le professeur de microbiologie de l'époque. Affecté au laboratoire de Germain Mocquot pour qui je garde une très grande affection, j'ai fait une troisième année à l'Agro, dans la section physico-chimie. En même temps, j'ai suivi, comme la plupart de mes copains, des cours de licence. Mocquot m'a envoyé, par ailleurs, à l'institut Pasteur où j'ai suivi les cours de Julien Dumas (pasteurien typique, assez goguenard vis à vis des Agros qui débarquaient là) et de Jacques Pochon, un homme remarquable chez qui j'ai fait un stage par la suite en microbiologie du sol. J'ai suivi également les cours de André Romain Prévot qui était un spécialiste éminent des bactéries anaérobies strictes. Reçu second à l'Institut Pasteur, j'ai fait un autre stage chez Georges Noël Cohen qui travaillait avec Jacques Monod et André Lwoff.

D.P. — **Pour quelles raisons vous étiez-vous orienté vers des études en microbiologie ?**

P.R. — Ce n'était pas une vocation du tout. Quand je suis arrivé à l'Agro, je ne savais pas très bien ce que j'allais y faire. Ma mère me poussait à entrer dans les forêts. J'ai préféré entrer dans la recherche, comme ACS, sans savoir très bien ce que c'était. On ne nous avait jamais expliqué à l'Agro en quoi cela pouvait bien consister.

Je suis donc entré, en 1951, chez G. Mocquot dont le laboratoire se trouvait situé à l'Agro, rue de l'Arbalète. Deux ans plus tard, ce laboratoire a déménagé à Jouy. Il s'est installé dans le bâtiment de technologie laitière. Ma vie professionnelle s'est déroulée de façon régulière à Jouy que je n'ai jamais quitté depuis, hormis durant les courtes périodes où je suis parti en mission. J'ai gravi, en effet, sans encombre, tous les échelons de la hiérarchie et c'est une des raisons pour laquelle je garde un souvenir merveilleux de ma carrière à l'INRA.

D.P. — **Comment les choses se sont-elles passées, à votre arrivée dans la recherche ?**

P.R. — On avait à la station des recherches laitières un patron très cultivé, Mocquot, qui nous a appris vraiment ce que c'était que la recherche. Il y avait là un petit groupe de 5 ou 6 chercheurs, constitué soit d'agros (Jean Hermier, Jean Garnier), soit d'agris (Jean-Emmanuel Auclair), soit de vétérinaires (Michel Plommet). M. Mocquot nous a appris à travailler, à réfléchir sur un sujet, à effectuer une bibliographie, à rédiger des articles. Mais il nous a appris surtout à ouvrir notre esprit vers l'extérieur, nous invitant

toujours à porter notre regard vers des applications possibles. Père de la recherche laitière en France, il nous a envoyé souvent dans la région de Poligny où il avait beaucoup travaillé. Et chaque fois que nous arrivions dans une fruitière et qu'on parlait de M. Mocquot, on voyait les regards s'éclairer : c'était vraiment un dieu dans cette région ! Il nous engageait toujours à aller sur place voir par nous mêmes, comme le préconisait Pasteur lui même.

Il nous a appris, par ailleurs, à nous tourner vers les anglo-saxons envers lesquels il avait une grande admiration. La recherche privée en France était loin d'être aussi développée que la recherche privée anglaise et il a fallu attendre ces dernières années avant que la recherche privée française n'arrive à rattraper son retard, grâce au recrutement de jeunes qui avaient reçu un enseignement scientifique et effectué des stages dans les instituts de recherche.

D.P. — Quelle différence d'âge y avait-il entre M. Mocquot et vous ?

P.R. — Cela faisait 20 ans !

D.P. — Comment ont évolué, par la suite, les effectifs de votre station ?

P.R. — Quand je suis arrivé, M. Mocquot m'a donné tout de suite un laboratoire et un technicien. L'autre chance que j'ai eue a été plus tardive. Elle est venue du fait que M. Mocquot a recruté, en 1960, un autre Agro, Robert Ducluzeau, qui avait 12 ans de moins que moi et avec lequel je me suis fort bien entendu. Et là, j'ai vécu une expérience que peu de gens ont connue à l'INRA : le travail en binôme ! J'ai travaillé avec un garçon au caractère aisé qui avait des qualités complémentaires des miennes. J'ai pu voir la force d'un binôme dans l'élaboration d'une recherche et la direction d'une équipe.

En 1957, j'ai passé le concours d'assistant, en 1963, celui de chargé de recherche, en 1967, celui de maître de recherche et directeur de recherche, un peu plus tard. J'ai eu la chance de faire ma carrière à une époque où il y avait parfois plus de postes que de candidats. Mais cela avait un inconvénient : l'INRA recrutait alors des gens qui n'étaient pas faits pour la recherche. Il n'y avait pas, en effet, de possibilité de tester d'abord quelqu'un avant de l'engager. Aussi y a-t-il eu parfois dans les laboratoires des gens inaptes à la recherche et qu'on ne pouvait plus mettre ensuite à la porte (1).

L'équipe que nous avons formée, R. Ducluzeau et moi, s'est agrandie progressivement, atteignant près d'une trentaine de personnes, à mon départ à la retraite.

Au début, la station était organisée selon une structure pyramidale avec M. Mocquot, au sommet, supervisant le travail des équipes (il n'y avait pas alors de département proprement dit). Mais des frictions sont apparues à la longue avec certaines d'entre elles, J. Hermier s'estimant brimé par Mocquot et dénonçant son autoritarisme. Personnellement, je n'ai pas éprouvé le même sentiment que lui à cet égard. M. Mocquot voulait parfois nous faire changer de sujet, ce qui entraînait des contestations. Mais il était un homme de dialogue. Il aimait s'occuper de ce que faisaient les autres et il n'était pas directif au point d'imposer toujours son point de vue. Il se peut que d'autres en aient souffert mais je me refuse aujourd'hui à juger.

La station comprenait plusieurs labos qui ont changé parfois de nom et qui ont pris progressivement leur autonomie. Celui qui m'a été confié dans les années 1972 s'est appelé laboratoire d'écologie microbienne, celui de M. Plommet, laboratoire de pathologie microbienne. Ont été créés en plus, à cette époque, ceux de J. Hermier, de J. Garnier et de Jacques Adda, chacun ayant sa spécialisation.

D.P. — Quels sont les domaines de recherche qui vous ont été assignés lorsque vous êtes entré à l'INRA ?

P.R. — Au début des années cinquante, j'ai commencé par travailler sur la nisine qui est un antibiotique peptidique découvert, dans les années soixante, par Hurst, un Roumain devenu Anglais que G. Mocquot avait en haute estime. Cette substance qui est fabriquée par certains ferments lactiques avait des propriétés intéressantes puisqu'elle permettait d'éviter le gonflement des gruyères et des fromages à pâte cuite engendré par certaines bactéries qui fabriquaient du gaz quand elles se développaient et les rendaient impropres à leur consommation en l'état. Il y avait là un problème technologique à résoudre. Comme on utilisait des ferments lactiques pour effectuer le premier stade de la production de fromages, l'idée était d'utiliser des ferments lactiques qui produisaient cette nisine et protégeaient du même coup les fromages (2).

Le premier travail qui m'a été confié consistait donc à doser cette nisine. J'avais trouvé des bacilles thermophiles stricts que je cultivais à 60°. Ce travail m'avait beaucoup passionné, même s'il n'avait pas débouché sur grand chose. Par la suite, j'ai travaillé avec un universitaire américain d'origine polonaise, venu en année sabbatique, qui a attiré mon attention sur d'autres substances, comme la tyramine, amine qui avait un intérêt pharmacologique et qui est produite par certains streptocoques.

Les zootechniciens s'étaient aperçus à l'époque que, quand on donnait au bétail certains déchets de l'industrie pharmaceutique (celle qui produisait des antibiotiques en cultivant des champignons microscopiques sur des produits à base de malt), les animaux qui en avaient ingéré se développaient mieux que le reste de leurs congénères. L'idée est venue dès lors d'ajouter de petites quantités d'antibiotiques dans leurs aliments. André François qui travaillait dans la station de nutrition animale se posait toutefois la question de savoir si ces petites doses d'antibiotiques ne risquaient pas de modifier la flore intestinale. G. Mocquot m'avait proposé d'étudier la question. Cette suggestion m'éloignait un peu de ce que je faisais alors, mais rétrospectivement, j'estime que c'était un bonne chose de demander à un jeune chercheur d'aborder d'autres sujets pour s'ouvrir sur le monde extérieur et ne pas faire qu'une seule chose durant toute sa carrière. Je me suis toujours souvenu de ce conseil et ai veillé plus tard à ce que les chercheurs dont j'étais responsable aient toujours plusieurs fers au chaud. Car si l'un d'entre eux avait tendance à se refroidir, ils pouvaient toujours se rabattre sur les autres et continuer à travailler.

J'ai donc commencé à me pencher sur la flore intestinale du porc, sujet d'étude fort complexe et qui avait assez peu retenu jusque là l'attention des microbiologistes. Il s'est trouvé que André François avait fait la connaissance de Edmond Sacquet, un vétérinaire un peu plus âgé que moi, au caractère un peu difficile avec lequel j'ai réussi à travailler pendant plus de 30 ans. Ingénieur au CNRS, il s'occupait des animaux de laboratoire. Il avait été envoyé aux USA pour étudier la technique des élevages d'animaux sans germes. Les animaux de laboratoire étaient atteints alors par tout un ensemble de maladies et il était nécessaire d'avoir à notre disposition des animaux plus sains pour réaliser des expérimentations. A son retour en France, il s'était ingénié à développer cette technique à Gif-sur-Yvette. A. François a eu l'idée de s'adresser à lui, reprenant à son compte une idée oubliée de Pasteur qui envisageait déjà, en 1884, d'élever des animaux sans germes communs pour leur inoculer des germes et étudier leurs effets.

Nous avons défini, dans les années 55-56, les bases d'une collaboration, qui s'est avérée utile mais souvent difficile. Attentif et persévérant, E. Sacquet avait, en effet, un caractère ombrageux et n'avait d'yeux que pour ce qu'il faisait, regardant souvent de haut ce que les autres pouvaient bien effectuer. C'est la raison pour laquelle R. Ducluzeau, qui ne s'entendait pas bien avec lui, a préféré développer lui même son propre élevage pour ne pas dépendre de lui.

D.P. — Vous avez donc commencé à travailler sur la flore intestinale avec Sacquet, un pied à Jouy, un pied à Gif ?

P.R. — La question des distances était sans doute un peu gênante et freinait la progression des travaux. G. Mocquot s'en inquiétait souvent et trouvait qu'ils débouchaient sur peu de résultats. Je lui ai dit que je souhaitais néanmoins continuer dans la même voie que j'estimais quand même intéressante. Il a fini par accepter et, quand est arrivé R. Ducluzeau qui était également très enthousiasmé par ce travail, il n'a pas émis non plus d'objections. Avec R. Ducluzeau qui était plus "fonceur" que moi qui suis plutôt du genre à refaire 3 fois la même expérience pour éliminer tous les risques d'erreurs, cela a fait un très bon équilibre. Nous avons sorti des choses si passionnantes que Mocquot, quelques semaines avant de disparaître, était encore en train d'en discuter au labo.

A partir des années 60, nous nous sommes lancés à fond sur l'écologie microbienne du tube digestif. Ce n'était pas vraiment un changement de sujet mais un élargissement de mon domaine d'investigation. Des personnes nouvelles ont été recrutées à cette époque. J'ai essayé de garder l'état d'esprit de G. Mocquot et ai suggéré à Yvonne Duval, une jeune généticienne, formée en Israël, de travailler sur des problèmes de transfert de gènes dans le tube digestif, en présence de bactéries. Elle a découvert des choses fort intéressantes sur les interactions qui existaient entre des souches qui portaient des plasmides et d'autres qui n'en portaient pas. Recrutée à la même époque, Christiane Moreau était une technicienne qui avait fait ensuite ses études universitaires et sa thèse de doctorat d'État et qui était passionnée par les problèmes d'immunologie. Comme je savais que l'immunologie pouvait avoir des relations avec la flore intestinale, je l'ai encouragée à poursuivre dans cette voie.

Nous avons accueilli souvent, en outre, des stagiaires, notamment étrangers. Au début, nous avons travaillé sous les directives de G. Mocquot qui tenait tous les cordons de la bourse. Puis progressivement, nous avons pris avec R. Ducluzeau l'initiative de nos propres recherches, avons organisé le travail avec E. Sacquet et les autres, pris contact avec des médecins et des industriels laitiers qui s'intéressaient à l'impact des bactéries lactiques sur la flore intestinale, organisé des conférences un peu partout pour essayer de redresser les idées fausses qui continuaient encore à avoir cours à son propos. Quand le laboratoire d'écologie microbienne a été créé, après 1968, à la suite de la contestation orchestrée par J. Hermier sur le mode de répartition des crédits, nous avons acquis notre autonomie financière et nous sommes rapprochés de nos collègues nutritionnistes, notamment d'Alain Rérat. Nous lui avons proposé de passer dans le département de physiologie de la nutrition qu'il dirigeait alors et de quitter notre ancien département qui avait été confié entre-temps à Mocquot. C'est ce qui nous a permis de ne pas être mêlés à tous les problèmes qui ont surgi par la suite, le département de microbiologie et de recherches laitières se coupant alors du monde laitier, ce qu'ont regretté vivement alors certains industriels avec lesquels nous continuions à entretenir de bonnes relations.

D.P. — Cette crise était-elle liée au transfert d'une partie de la recherche laitière à Rennes ?

P.R. — Je ne suis pas en mesure d'en juger, mais ce départ a participé à l'éclatement de la station de Jouy. M. Plommet avait déjà déménagé à Tours. G. Mocquot m'avait bien suggéré de partir, à cette époque, à Clermont où se développaient des recherches fort intéressantes. Mais j'ai refusé sa proposition qui ne me convenait guère pour des raisons personnelles.

D.P. — Pendant longtemps, si je comprends bien, vous avez effectué surtout un travail d'expert. Puis progressivement, à la suite de contacts divers, des questions plus scientifiques ont retenu davantage votre attention. Comment s'est effectué ce passage ? Quels ont été les problèmes que vous avez successivement abordés ?

P.R. — Nous avons cherché, en premier lieu, à mieux comprendre quel pouvait être l'impact de la flore intestinale sur la physiologie de l'animal. Question essentielle que s'étaient posée les chercheurs qui nous avaient précédé depuis Pasteur. Pour y répondre, nous avons cherché à comparer des animaux conventionnels (des rongeurs essentiellement), que nous avons baptisé "holoxéniques" (qui avaient une flore intestinale installée depuis la naissance) à des animaux axéniques (dépourvus de germes bactériens) ⁽³⁾. Mais les bactéries ne sont pas toutes équivalentes entre elles. Pour étudier leur influence, nous avons été conduits à travailler sur des animaux à flore contrôlée qu'on a appelé gnotoxéniques et à comparer leur état à celui d'animaux axéniques et d'animaux "holoxéniques". Nous avons pu déterminer alors le rôle très spécialisé que jouaient certaines souches dans la flore intestinale. Celle-ci se comporte comme un véritable organisme vivant, comprenant des bactéries isolées ou des petites associations de bactéries interagissant les unes sur les autres au sein d'un même écosystème.

D.P. — Les concepts de l'écologie vous étaient-ils familiers quand vous avez commencé à travailler sur cette flore intestinale ?

P.R. — Non, j'ignorais ce qu'était l'écologie quand on a commencé à travailler sur la flore intestinale. Au début, on s'était plus intéressé à la gnotoxénie pour mieux comprendre le rôle des bactéries chez les animaux axéniques. Sacquet était plus porté sur la comparaison des animaux holoxéniques et axéniques. Nos manipulations n'étaient pas, au début d'un niveau très élevé, dans la mesure où les interactions des bactéries entre elles étaient peu prises en compte. Nous avons étudié, par exemple, la production d'un antibiotique par un *Bacillus* dans un tube digestif. Mais cet essai nous a permis justement de voir que, quand on rajoutait d'autres bactéries, on voyait disparaître cette fonction. Dans ce cas, la production d'un antibiotique n'était pas compatible avec la présence de la flore complexe de l'hôte. On pouvait la considérer comme un artefact. A partir des années 70, nous nous sommes penchés davantage sur l'étude des interactions. Une des fonctions que l'on a surtout examinée a été celle de protection qu'exerce la flore intestinale contre les

bactéries exogènes ingérées, qui sont capables de fabriquer des toxines comme les Clostridium. Ce sujet de recherche qui nous a beaucoup mobilisé, R. Ducluzeau et moi, fait encore aujourd'hui l'objet de nombreuses investigations.

Par ailleurs, le secteur d'Y. Duval sur la génétique a été développé, débouchant sur des problèmes de pathologie infectieuse, liés à des problèmes d'écologie. Les études effectuées par C. Moreau dans le domaine de l'immunologie ont de même été poursuivies, avec l'idée de rechercher qui faisait quoi et comment sur le système immunitaire de l'hôte.

Les éléments abiotiques de l'intestin et la flore qui s'y trouve constituent, en fin de compte, un écosystème complexe mais passionnant à étudier.

D.P. — Suiviez-vous alors très attentivement les recherches similaires qui se faisaient à l'étranger ?

P.R. — Oui, car G. Mocquot nous avait engagé beaucoup à le faire. Je n'ai pas voulu personnellement aller travailler à l'étranger car j'ai toujours eu, en effet, des problèmes pour parler correctement l'anglais. Mon père avait décidé que ses enfants mâles apprendraient l'allemand alors que ses enfants femelles apprendraient l'anglais. Je ne me suis jamais remis complètement de cet handicap. Malgré cela, nous avons réussi à établir cependant des relations nombreuses avec des chercheurs américains ou européens.

D.P. — Les recherches que vous effectuiez souffraient-elles d'un certain retard par rapport à ce qui se faisait dans les pays voisins ?

P.R. — Au début, oui ! Mais ce retard a été assez vite comblé. Notre domaine de recherche est même appelé beaucoup encore à s'étendre. Le temps n'est plus où on expliquait une maladie par un seul type de bactéries. On s'aperçoit aujourd'hui que beaucoup de maladies sont régies par une combinaison de facteurs et que la prise en compte des interactions est indispensable. Leur étude procède de la même gymnastique que celle qui a été mise en œuvre pour analyser l'écologie du tube digestif. Quand on dit que manger des fibres et des fruits permet d'avoir moins souvent des cancers du colon, c'est avant tout un problème d'écosystème et d'écologie, dans lequel l'hôte et ses bactéries intestinales ont partie liée.

Du fait de l'inflexion vers une recherche de plus en plus appliquée par contrats, on voit diminuer aujourd'hui, aux USA, l'intérêt porté aux recherches fondamentales. Les meilleures études effectuées sur la flore intestinale et les animaux sans germes étaient faites jusque là dans le laboratoire appelé le Lobund qui se trouvait à l'Université Notre Dame à Southbend. Mais celui-ci est devenu une entreprise commerciale et ne fait plus de recherche. S'il n'est pas parvenu à percer de façon définitive, c'est parce qu'il n'a pas su trouver des microbiologistes et des physiologistes de valeur, capables de collaborer. N'y travaillaient, en effet, que des biochimistes et des virologistes, attachés à la seule comparaison des animaux axéniques et holoxéniques.

Nous étions en rapport aux USA avec un microbiologiste remarquable, le docteur Rolf Freter, à la fois méthodique et prospectif, qui nous a beaucoup apporté. Il travaillait sur des animaux sans germes dans une partie de son laboratoire et avait développé, dans une autre, des techniques bactériologiques très spéciales, inconnues de ceux qui faisaient de la biologie moléculaire. Mais, à la fin de sa carrière, il s'est tourné vers des modèles mathématiques, ce qui a été, à mon sens, un peu regrettable, car le temps n'était pas encore venu de s'engager dans cette voie : nous n'avions pas encore à notre disposition suffisamment de paramètres connus.

La recherche française sur la flore intestinale est devenue aujourd'hui une des meilleures du monde et le groupe que nous formons est en train de travailler en réseau avec tous les laboratoires européens concernés.

Nous avons dû nous battre cependant pour garder notre laboratoire d'écologie microbienne, qui dans les années 1990 était menacé de démantèlement. Je pense néanmoins que les dangers ne sont pas tous écartés et que ce serait une catastrophe si venait à disparaître cette recherche fondamentale qui est susceptible de déboucher sur des applications nombreuses touchant à la prévention de plusieurs maladies chroniques.

D.P. — Vous êtes parti initialement d'une question très agronomique : Comment arriver à mieux nourrir les animaux ? Pour quelles raisons vos travaux se sont-ils orientés, par la suite, sur des problèmes médicaux ?

P.R. — Quand j'ai commencé à travailler sur la flore intestinale, je me suis posé effectivement la question de savoir comment des traces d'antibiotiques pouvaient parvenir à la modifier. J'ai comparé à cet effet des flores de cochons qui recevaient des antibiotiques à celles de cochons qui n'en recevaient pas. Mais n'y voyant rien, je me suis dit que si les antibiotiques agissaient par le biais de la flore, c'est que celle-ci devait bien avoir un rôle qu'il fallait essayer de mieux élucider : avant d'étudier les effets des antibiotiques sur la flore intestinale, il fallait songer d'abord à effectuer des recherches, en vue de mieux la connaître. D'où les travaux dans diverses directions que nous avons engagés. Nous nous sommes intéressés notamment aux séquences d'implantation de la flore intestinale qui se constitue d'une façon totalement aléatoire : Quelle influence le patrimoine génétique de l'enfant exerce-t-il sur l'implantation de sa flore ? Nous avons appris qu'il existait des personnes capables d'héberger des bactéries fabriquant du méthane, alors que d'autres n'avaient pas cette possibilité. Le patrimoine héréditaire se trouve vraisemblablement impliqué. Mais, comme cela touche des bactéries qui ne sont guère connues sur le plan génétique, cela soulève des problèmes nouveaux qui n'ont pas encore été résolus.

D.P. — Comment avez-vous réussi à concilier les problèmes scientifiques que vous étudiez avec l'exercice de responsabilités administratives ?

P.R. — Si les questions scientifiques que j'ai abordées m'ont vraiment passionné, les problèmes administratifs auxquels j'ai été confronté m'ont, en revanche, toujours beaucoup ennuyé. Les commissions diverses dans lesquelles j'ai dû siéger (à l'INRA comme au CNRS), surtout après 1968, m'ont fait perdre, en effet, beaucoup de temps et d'énergie.

J'ai réussi néanmoins à maintenir une atmosphère sympathique dans mon laboratoire, tant qu'on était installé dans un vieux bâtiment préfabriqué. Nous avons quitté, en effet, le bâtiment de la station de technologie laitière pour emménager dans un bâtiment peu pratique où nous étions souvent les uns sur les autres, mais qui était un endroit favorable aux discussions et aux contacts. Notre arrivée dans un bâtiment plus moderne a amélioré, sans nul doute, nos conditions de travail, mais a occasionné à la longue un plus grand cloisonnement. Nous étions arrivés jusque là à éviter les querelles internes en faisant en sorte que chacun ait un sujet bien délimité n'empiétant pas sur celui de son voisin. Nous étions les seuls, en effet, à travailler sur l'écologie microbienne. Quand se sont développées à Clermont des recherches sur l'écosystème rumen, cela s'est bien passé également, parce que les jeunes qui y participaient s'entendaient bien ensemble et que leurs finalités ⁽⁴⁾ étaient un peu différentes.

Les derniers travaux auxquels j'ai participé ont porté essentiellement sur le rôle de la flore intestinale humaine que l'on avait implantée sur des rongeurs, les seuls animaux que nous pouvions encore élever sur place. Comme nos connaissances en ce domaine demeuraient encore très rudimentaires, nous avons préféré inoculer à ces rongeurs des flores humaines plutôt que celles du porc que nous avons commencé à étudier. Nous avons eu, en effet, l'occasion de travailler sur des enfants axéniques, étant les premiers, avec nos amis de l'hôpital Antoine Béclère, à élever un enfant en bulle (dans un isolateur de rats qui se trouvait à Jouy) dans le tube digestif duquel nous avons mis en place une flore humaine. Ces travaux, que nous avons poursuivis avec Jean-Claude Griscelli à l'hôpital Necker, ont beaucoup contribué à développer nos relations avec le monde médical et universitaire (notamment avec Gilles Tancrede, chef de service de microbiologie à Villejuif et Pierre Bourlioux, professeur de microbiologie à Chatenay). Nos travaux en ce domaine ont contribué du même coup à attirer vers nous un certain nombre de gens intelligents et enthousiastes. Cet environnement formidable que je souhaite à tous les chercheurs de l'INRA de connaître, nous a aidé souvent à oublier les petits soucis de la vie quotidienne. Alors que Ducluzeau éprouvait l'envie de faire davantage d'administration (il est devenu tour à tour chef de département, directeur de secteur, puis président de Centre), j'ai préféré rester dans la recherche (le laboratoire ayant grossi entre-temps, comprenant environ 18 chercheurs et stagiaires et presque autant d'ingénieurs et de techniciens ⁽⁵⁾). Mais j'ai demandé à Tristan Corring, dont j'appréciais les travaux, de bien vouloir prendre en charge mon laboratoire et de le fusionner avec le sien. R. Ducluzeau qui était heureusement dans les sphères élevées, a pu soutenir ce projet qui n'entraînait pas

alors dans les vues administratives de la Direction Générale. Celle-ci envisageait plutôt de démanteler le labo pour en envoyer une partie chez S. Dusko Ehrlich, une autre partie chez Léon Guéguen. Cela me faisait assez mal au cœur de voir se perdre les avances que l'on avait obtenues à grand peine, en dépit des lenteurs et erreurs de parcours que nous avons pu commettre. La fusion a quand même pu se réaliser et le laboratoire de T. Corring est devenu le laboratoire d'écologie et de physiologie du système digestif. Mais j'ai fait, à ce moment, une erreur. Comme nous étions plus nombreux que l'ensemble nouveau dont il allait faire partie, j'ai proposé, en effet, de scinder le laboratoire d'écologie microbienne en deux secteurs, un secteur biochimie (orienté sur "les métabolites bactériens intestinaux") confié à O. Szyllit, et un autre plus axé sur des problèmes d'écologie microbienne ("fonctions bactériennes et bactéries intestinales") que je conservais. Mais du jour où Odette Szyllit est devenue responsable, des antagonismes sont apparus que j'ai eu d'autant plus de mal à supporter que je trouvais que ses travaux avaient perdu beaucoup de leur intérêt.

Il y avait, à Grignon, un garçon très brillant, Gérard Corthier, qui désirait venir travailler avec nous. Il a démarré sur les chapeaux de roues et a découvert des choses remarquables. Mais, trop personnel, axé sur des techniques de pointe, il n'était pas fait pour animer vraiment une équipe de recherche. Soucieux de publier vite, il était tenté souvent d'arrêter quand cela lui semblait trop difficile et de changer de sujet en essayant de repartir à l'aide d'une nouvelle technique. Mais on ne peut pas faire une équipe en travaillant de cette façon, avec un esprit insuffisamment généraliste. Pour progresser, il est nécessaire mais pas suffisant d'utiliser des techniques nouvelles et d'en changer lorsqu'on n'en tire plus rien de nouveau. Cette façon de faire n'est pas très stimulante, en effet, pour les autres. Une équipe, pour pouvoir fonctionner efficacement, doit inscrire ses actions dans des projets à long terme, recevoir des encouragements quand elle le mérite et être incitée à discuter. Il faut qu'elle travaille à la fois sur plusieurs sujets de façon à ce que, si l'un ne donne plus satisfaction, elle puisse se rabattre sur les autres. Or, c'est devenu de plus en plus difficile, les gens ayant tendance à s'enfermer chacun dans leur labo. J'ai abandonné, dans les années 90, toutes mes tâches administratives pour continuer encore mon travail de recherche. Mais je me suis aperçu qu'il était difficile de laisser à G. Corthier la direction des équipes formées autour de moi, de C. Moreau et d'Y. Duval. Cherchant un remplaçant, j'ai pensé un moment à J. M. Alonso, un excellent bactériologiste et immunologiste, mais il a préféré partir à l'Institut Fournier, ne pouvant se contenter du salaire d'un chargé de recherche. Contacté, le professeur Bourlioux, avec qui nous avons toujours entretenu des relations cordiales, a accepté d'assumer temporairement la direction du groupe que je dirigeais. Mais, comme il est peu présent, devant faire face à bien d'autres obligations, je souhaite vivement qu'Alonso puisse un jour le remplacer.

D.P. — Beaucoup de chercheurs, arrivés en fin de carrière, s'aperçoivent, comme vous, que leur remplacement n'a pas été prévu suffisamment tôt.

P.R. — Il est certain que R. Ducluzeau était de loin le plus apte à reprendre le labo en main. Mais il a choisi de se consacrer davantage à des tâches administratives, et bien entendu, je l'ai laissé libre de sa décision.

D.P. — Est-ce que le développement des techniques dans votre domaine a joué un rôle important dans l'évolution de vos axes de recherche ?

P.R. — Nous avons commencé à travailler avec des techniques lourdes et délicates à mettre en œuvre (au point de vue microbiologique, des milieux sélectifs assez peu performants). C'est Ducluzeau qui a amélioré la technique des animaux axéniques, parce que E. Sacquet n'avait jamais rien voulu changer à celle qu'il avait apprise au Lobund. R. Ducluzeau avait travaillé, en effet, avec un industriel qui commercialisait un système nouveau d'étanchéité entre des milieux contaminés et des milieux stériles que le CEA avait mis au point ⁽⁶⁾. Ce procédé nouveau nous a aidé à avoir plus d'isolateurs avec moins de techniciens. Grâce à lui, nous avons pu mettre en place et développer un élevage d'axéniques. La technique est restée toutefois lourde et délicate, car elle implique de tout stériliser (même si l'on a recours à des moyens plus rapides comme l'irradiation ou l'autoclavage) et continuer à s'occuper des animaux. Pendant un temps, on l'a appliquée seulement aux rats et aux souris mais on a pu l'étendre par la suite aux porcelets (décontamination à la naissance), aux poulets et aux cailles.

J'ai pu faire entrer dans mon équipe un ingénieur du CNRS, Jean Dabard, qui avait élevé des lièvres et des lapins à Orléans et des collaborateurs de Sacquet qui était parti entre-temps à la retraite. On avait réussi, par ailleurs, à s'équiper de chambres anaérobies, comme celles de Freter, aux USA. Mais, si on arrivait à élever des animaux sans germes ou avec des bactéries connues, si l'on arrivait à évaluer le nombre de ces bactéries, il restait encore à comprendre leur rôle. Longtemps, j'ai travaillé avec Sacquet qui s'occupait de la partie biochimique. Puis avec Odette Szylit qui avait entrepris des travaux sur la dégradation des glucides. Dans l'étude des interactions microbiennes et notamment de ce qu'on appelait les "effets de barrière" (qui protègent contre les bactéries potentiellement pathogènes de l'extérieur), on avait surtout besoin de techniques de base (animaux gnotoxéniques et dénombrement des bactéries). Le recrutement récent d'un généticien microbien, Michel Fons, nous a permis de développer l'utilisation de plusieurs techniques de biologie moléculaire qui doivent nous aider à aller plus loin. (...). Bien des progrès que nous avons réalisés ont été ainsi rendus possible par des techniques que nous avons pu améliorer. Malheureusement, l'élevage sur place de rongeurs axéniques pose actuellement beaucoup de problèmes, si bien que les chercheurs sont de plus en plus amenés à se fournir ailleurs.

D.P. — Le fait que les animaux de laboratoire ne soient plus produits sur place risque-t-il d'avoir des conséquences fâcheuses sur la qualité des résultats de recherche qui sont obtenus ?

P.R. — Si les animaux axéniques disparaissaient du labo, ce serait la fin des travaux en écologie microbienne. Une partie des problèmes vient du fait que Mme Szylit et Claude Andrieux (qui travaillait avec Sacquet) ont mis des bâtons dans les roues pour empêcher de réunir les souris que nous élevions et les rats que Sacquet élevait.

D.P. — Avez-vous eu le sentiment, à la fin de votre carrière, d'avoir été mis au placard, comme un certain nombre de chercheurs de notre Institut ?

P.R. — Personnellement, je ne me suis jamais lassé des travaux de recherche. Peut-être par habitude des travaux manuels. Je considère, pour ma part, qu'un chercheur est plus un artisan qu'un intellectuel. Nous faisons travailler, en effet, aussi bien la tête que les bras. Dans notre métier, les aspects pratiques et théoriques restent toujours très liés. Chaque fois que j'ai été obligé de m'absenter un peu trop longtemps de la paillasse, je ne me suis jamais senti à l'aise, parce que j'ai toujours beaucoup aimé effectuer moi-même des manipulations, bien que je ne sois pas spécialement adroit de mes dix doigts. J'ai toujours eu du plaisir à voir ce qui sortait de mes expériences et ce qu'on pouvait en déduire. Ducluzeau en a eu un peu assez parce qu'il avait envie de voir ce que faisaient les autres. Au contraire, j'ai toujours eu des projets que j'ai toujours eu envie de réaliser.

D.P. — Dans d'autres laboratoires, des agents ont cherché à pantoufler ailleurs, dans l'industrie ou les ministères notamment. Avez-vous été tenté de suivre leur exemple ? Qu'en a-t-il été des membres de votre laboratoire ?

P.R. — Personne de mon entourage ne s'est engagé dans cette voie. En revanche, j'ai fait partie de tous les comités scientifiques des grands groupes laitiers, que ce soit Danone ou Yoplait. C'est ce qui m'a permis de rencontrer beaucoup de personnes et de leur parler de mes recherches. J'ai réussi parfois à leur enlever de la tête des idées fausses et des préjugés. Ces contacts ont facilité beaucoup ultérieurement l'obtention de contrats.

D.P. — Les contrats que vous pouviez obtenir à l'extérieur devaient élargir singulièrement votre marge de manœuvre vis à vis de votre propre administration.

P.R. — Ce sont eux qui nous ont permis, en effet, de survivre. Sans eux, nous aurions eu sans doute plus de difficultés pour nous procurer les matériels onéreux dont nous avons besoin. Il ne faut pas toutefois

que les contrats deviennent trop envahissants. C'est ce que je disais à Ducluzeau qui poussait beaucoup à la roue.

Certains contrats nous ont conduit, en effet, à faire des choses que Sacquet considérerait comme parfaitement inutiles.

D.P. — Quels sont les changements les plus importants que vous avez observés, depuis votre entrée à l'INRA, dans la façon de faire de la recherche ?

P.R. — Un changement bénéfique, qui est apparu, est le fait d'avoir des chercheurs préparant un DEA ou une thèse ou les deux. Nous étions assez réticents au début, mais nous avons été conduits à changer d'opinion. Si un thésard n'est pas capable, en 3 ans, de mener à bien une recherche, il est absurde, en effet, de songer à le recruter. L'introduction de quelqu'un qui détonne dans une équipe peut conduire rapidement à la catastrophe ! Quand des stagiaires ou des thésards restent pendant 3 ou 4 ans dans le même laboratoire, on peut s'en faire une meilleure idée qu'en recrutant un jeune diplômé inconnu, sorti même d'une grande école, comme on le faisait autrefois. Il y en a qu'on a dû garder pendant des années alors qu'ils étaient manifestement inaptes à la recherche.

Autre évolution que je constate : davantage de jeunes chercheurs sont carriéristes et travaillent en vue d'une promotion ou d'un avantage de carrière. Ils ne se mobilisent que sur ce qui est susceptible de déboucher sur une publication.

D.P. — Avez-vous observé des changements au niveau de l'organisation des concours ?

P.R. — Non pas vraiment. J'ai siégé dans maints jurys de concours et n'ai pas constaté d'évolution particulière. Les concours de l'INRA ne se prêtent guère aux magouillages. Je n'ai jamais pris personne en flagrant délit. C'est sûr que c'était parfois difficile de départager les candidats et que les membres des jurys n'avaient pas les mêmes opinions.

J'ai assisté aux débuts des évaluations et je considère qu'elles n'ont pas apporté grand chose. Ou bien on tombe sur des gens qui sont tout à fait enthousiastes de ce qu'on fait, ou bien on tombe sur des personnes incompétentes. Il faut éviter de mettre à la tête des équipes des personnes influençables. Le chef d'équipe doit avoir des idées très arrêtées, très fortes et doit se battre sans cesse pour les faire accepter. C'est lui qui peut, en effet, le mieux juger de ce qui se fait ailleurs dans son domaine et de ce qu'il faudrait faire pour que les recherches qu'il dirige se développent. Dans la mesure où les comités d'évaluation essaient d'influer sur le travail des équipes, leurs appréciations peuvent avoir des effets catastrophiques si le chef d'équipe se met à paniquer et opère des changements radicaux d'orientation. Quand on effectue une recherche fondamentale, on a besoin, en effet, de temps.

D.P. — Mais n'assiste-t-on pas justement aujourd'hui à une mobilité plus grande, thématique et géographique ? à une rotation plus rapide des responsabilités ?

P.R. — Sans doute, mais je suis convaincu que l'on ne peut pas faire une recherche à long terme, sans un directeur à long terme. Je ne peux concevoir qu'on dirige une équipe pendant 4 ans et qu'on lui dise un beau jour salut ! J'ai une grande estime pour Guy Fauconneau qui est toujours plein d'idées. Mais il n'a pas fait d'équipe, à la différence de Charles Thibault. Aujourd'hui on favorise, dans les évaluations, l'aptitude à changer. Mais en encourageant l'éparpillement, on compromet les recherches à long terme. Quand on vit dans des domaines qui sont mal connus, les ambitions de carrière nuisent à la progression des connaissances. Si le chercheur renonce à les débrouiller pour aller papillonner ailleurs, qui le fera à sa place ? Il n'est pas concevable de faire 4 ans d'écologie microbienne, puis 4 ans de biologie moléculaire, puis 4 ans d'immunologie. S'il n'y avait plus de questions à résoudre, il n'y aurait évidemment plus qu'à changer de métier !

D.P. — Les critères de scientificité ont-ils évolué dans votre domaine ? Les qualités auxquelles on reconnaissait autrefois un bon chercheur sont-elles restées les mêmes aujourd'hui ?

P.R. — Un bon chercheur a toujours été celui qui publiait. Mais moi, je ne publiais pas beaucoup et me trouvais en conséquence, un peu à la limite. Une autre qualité est l'aptitude à travailler avec une équipe. Si G. Mocquot m'a toujours soutenu dans les concours, expliquant à ses collègues que pour publier dans mon domaine, il fallait travailler longtemps, c'était parce qu'il reconnaissait que j'avais réussi à constituer une équipe sur un sujet important. On n'a pas beaucoup réfléchi jusqu'ici à la taille optimale des équipes. Il me semble, d'après ce que j'ai vécu, qu'il faudrait s'orienter vers des équipes d'une dizaine de personnes, allant du technicien au chercheur, avec beaucoup de jeunes et l'avenir devant elle.

D.P. — **Il semble que l'on s'achemine plutôt actuellement vers une diminution du nombre des techniciens. Quelles conséquences cette évolution, si elle se confirme, risque-t-elle d'avoir à terme ?**

P.R. — La productivité du chercheur risque fort d'en être diminuée. Si un chercheur doit travailler plus de ses mains, il travaillera moins de sa tête. Si je n'avais pas eu des collaboratrices pour m'aider dans mon travail, je n'aurais jamais réussi à progresser un tant soit peu. La réduction du nombre des techniciens peut engendrer, par ailleurs, une certaine perte de savoir-faire. Elle peut enfin contribuer à renforcer encore l'attrait des techniques pour elles mêmes. Les disciplines scientifiques qui sont obligées de recourir à des approches multifactorielles, doivent mettre en œuvre une multitude de techniques. Mais si les chercheurs doivent se spécialiser dans l'étude de chacune d'entre elles, ils risquent fort d'être très vite débordés. Il faut songer à établir en conséquence des collaborations, mais éviter en même temps leur trop grand nombre : S'il faut se réunir 36 fois autour d'une table pour réaliser une manip, cela ne marchera jamais. Si le nombre des techniciens venait trop à se réduire, les techniques de base ne pourraient être mises en œuvre. Un chercheur ne peut tout faire de A jusqu'à Z. Les thésards doivent, sans doute, apprendre un certain nombre de techniques. Mais si on peut les aider à les acquérir, ils auront plus de temps pour faire leurs propres recherches.

L'unité de base, finalement, c'est l'équipe de recherche. Il est enrichissant de travailler avec des gens différents. En l'absence d'équipe, les connaissances ne peuvent guère progresser.

D.P. — **Avez-vous conservé vos cahiers de laboratoire ?**

P.R. — Les traces de notre travail se trouvent dans les publications. Elles font mention des techniques et des protocoles expérimentaux que nous avons utilisés.

D.P. — **Mais les revues, pour des raisons éditoriales, n'incitent-elle pas à réduire dans les articles la part consacrée à l'exposé des méthodes pour laisser plus de place aux résultats ?**

P.R. — Ce n'est pas le cas des revues internationales dans lesquelles nous publions et qui subordonnent l'acceptation des articles à des parties "matériel et méthode" bien faites. Dans les grandes revues scientifiques, l'exposé "matériel et méthode" reste conséquent à côté de la partie "résultats et discussions".

D.P. — **Quelles sont les revues dans lesquelles vous avez commencé à publier, au début de votre carrière ?**

P.R. — Au début, il s'est agi surtout des comptes-rendus de l'Académie des Sciences que personne à l'étranger ne lisait alors. Je me souviens d'avoir écrit que le porc avait une flore stomacale constituée de lactobacilles. Ceci a été redécrit, de la même façon, quelques années après, dans un journal américain qui ne s'était pas aperçu que cette découverte était déjà connue. Nous avons publié ensuite dans les Annales de technologie, pour des raisons de carrière. Ces Annales de technologie étaient bien lues, par ailleurs, dans le monde industriel français. Mais, dès que possible, G. Mocquot nous a poussé à publier dans de grandes revues étrangères et à bénéficier des observations formulées par leurs referees.

D.P. — **Comment, devenu directeur de laboratoire, avez-vous animé la vie scientifique du collectif dont vous aviez la charge ?**

P.R. — Nous avons une réunion de labo tous les mois au cours de laquelle on parlait de tout. Il arrivait parfois qu'il y ait des frictions, certains essayant de jouer Ducluzeau contre moi et vice versa. Mais les problèmes, mis à plat et discutés dans les réunions de labo, se trouvaient en général assez vite réglés. Ces réunions très informelles qui portaient sur la répartition des crédits, mais où on évoquait aussi les projets de chacun et les résultats récemment acquis, apportaient une certaine sérénité dans la vie du laboratoire.

D.P. — **Votre laboratoire s'est-il engagé dans une course au matériel, les chercheurs multipliant les contrats à l'extérieur pour obtenir les moyens de le financer ?**

P.R. — Oui, car comme je l'ai dit, il y a un moment où l'on ne peut plus avancer avec les techniques dont on dispose. Je ne dis pas qu'il n'y ait pas eu parfois certaines exagérations. On avait autrefois un microscope ordinaire. On en a un avec écran. Ce n'était peut-être pas indispensable, mais cela a donné un plus, permettant à d'autres que l'observateur de suivre ce qui se passait sous son microscope. On s'est efforcé, en effet, d'obtenir toujours le matériel le plus performant pour développer les connaissances dans notre domaine de recherche et il est sûr que beaucoup de contrats ont servi à obtenir des moyens financiers en vue de leur acquisition. Mais je pense que ce n'est pas une mauvaise chose, sauf pour ceux qui se précipitent sur des techniques plus performantes et les rejettent pour en prendre d'autres, dès qu'ils les trouvent dépassées.

D.P. — **Avez-vous été confronté, au cours de votre carrière, à des problèmes éthiques ou déontologiques ?**

P.R. — Y. Duval avait travaillé sur *Escherichia coli*. Certaines souches produisent des produits toxiques et adhèrent à l'intestin grêle. Elles tuent, en quelques heures, les hommes ou les animaux qui les ont ingérées. D'autres ont, au contraire de effets bénéfiques, empêchant les mauvais colibacilles de se développer. Y. Duval, qui avait mis ces résultats en évidence, avait fait des modèles sur souris très bien faits qui avaient été publiés dans des revues américaines de haut niveau. Elle avait travaillé également sur des cochons, montrant que les troubles qui résultaient de leur contamination pouvaient aussi être liés à leur patrimoine génétique. Or, *Escherichia coli* est la première espèce qui s'installe dans l'intestin du nouveau né. Nous avons alors suggéré aux pédiatres de l'hôpital A. Béclère d'ensemencer le tube digestif de nouveau nés avec un "bon" colibacille, dépourvu de tout porteur connu de pathogénicité pour s'opposer aux "mauvais" bacilles de l'environnement. Les pédiatres ont accepté notre suggestion, mais les bactériologistes médicaux étaient beaucoup plus réticents, considérant *E. coli* comme potentiellement pathogène. Ce n'est pas nous qui avons été confrontés directement à des problèmes d'éthique mais les pédiatres qui ont saisi le Comité d'éthique. Celui-ci a donné finalement un avis favorable, sous réserve de l'accord des parents. Les pédiatres ont suggéré, dès lors, aux parents d'installer dans l'intestin de leur nouveau né (en mélange dans le premier biberon) des colibacilles, susceptibles de leur faire du bien ou au pire de ne leur faire rien du tout. Notre travail a consisté à mettre à leur disposition des souches de colibacilles dont l'innocuité avait été préalablement vérifiée.

Le fait que la moitié des parents aient refusé ce traitement nous a finalement bien arrangé en nous donnant les moyens de comparer à un groupe témoin non ensemencé les résultats obtenus sur un groupe qui avait été ensemencé. Les différences que nous avons observées sont apparues concluantes, même si les lots considérés ne résultaient pas d'un tirage au hasard.

Les problèmes d'éthique qui se sont posés n'ont pas entravé, dans ce cas, le déroulement normal des recherches. Il en a été différemment des recherches effectuées sur l'argile donnée pour protéger la flore intestinale contre des produits toxiques. Un essai avait été fait à Béclère (service du professeur Ricour) sur des enfants atteints de diarrhée chronique : Leur état de santé s'améliorait lorsqu'on leur donnait de l'argile. Voulant savoir pourquoi il en était ainsi, le professeur Ricour a élaboré un projet de recherche avec notre laboratoire et l'a présenté au Comité d'éthique de Necker qui n'a pas donné son accord. Une psychologue a fait remarquer, en effet, que nous serions obligés de faire "un double aveugle" et d'avouer à des mères que nous donnerions ou non à leur enfant un produit susceptible d'améliorer son état, chose insupportable qui risquait de détériorer les relations futures des mères avec leur enfant. Des problèmes éthiques peuvent ainsi se poser dès qu'on aborde l'humain.

D.P. — Au cours de votre carrière, vos préoccupations sont passées de questions sur l'alimentation du porc à des questions médicales. Pour un institut comme l'INRA dont la vocation première est agronomique, une telle évolution est-elle de nature, selon vous, à porter atteinte à son identité ? Ne risque-t-elle pas d'être perçue comme un empiètement sur les plates-bandes de l'INSERM ?

P.R. — Je considère, au contraire, que c'est une chance pour l'INRA d'occuper un terrain complètement délaissé. Un médecin est fait pour soigner et non pour prévenir. Tous les problèmes de prévention échappent, par nature, à l'éthique médicale. L'INRA est chargé de nourrir les hommes au moyen des animaux et des végétaux. Le fait qu'il s'intéresse à l'utilisation de ces animaux et de ces végétaux dans ses rapports avec la santé humaine fait partie de ses missions et constitue un créneau vierge qu'il a tout intérêt lui-même à développer. L'INSERM ne s'occupe pas des aspects préventifs mais s'intéresse beaucoup, en revanche, à ce que nous faisons. Nous avons justifié l'évolution de notre thématique en faisant remarquer que, s'il était bien difficile de contrôler la flore intestinale chez le porc, des raisons de santé publique nous incitaient à relever ce défi chez l'homme.

D.P. — Avez vous été conduit à déposer des brevets ? à faire de la valorisation ?

P.R. — La recherche fondamentale est si absorbante qu'elle laisse peu de temps pour déposer des brevets. Le dépôt et l'entretien d'un brevet sont, par ailleurs, fort coûteux en temps et en argent et réclament un grand savoir-faire. Breveter des souches par des industriels est plus aisé. Avec J. Dabard, nous avons essayé de breveter un produit qui était de l'hémoglobine traitée par un enzyme protéolytique et qui avait des effets bactéricides importants, notamment sur un certain nombre de *Clostridium*. Mais nous avons passé un temps fou à essayer de faire ce brevet, nous avons eu l'impression que l'INRA était obligé de payer beaucoup de personnes qui ne faisaient guère avancer les choses.

D.P. — Quelles sont les grandes innovations qui sont sorties de votre laboratoire ?

P.R. — Il n'y a pas eu dans notre laboratoire d'innovations techniques comme il y en a eu dans celui de M. Mocquot (la mise au point du procédé M.M.V.). Mais notre laboratoire peut se prévaloir d'avoir été à l'origine de certaines avancées scientifiques.

D.P. — Quelles sont celles dont vous êtes aujourd'hui le plus fier ?

P.R. — Ce dont je suis le plus fier, c'est ce qui est en train de se faire en mon absence et qui résulte d'une lente évolution de nos connaissances dans le domaine de la protection de l'homme contre les bactéries potentiellement pathogènes de l'environnement. C'est ce qu'on appelle "*l'effet de barrière*". On avait trouvé jusqu'ici des bactéries qui empêchaient le développement des bactéries potentiellement pathogènes mais qui perdaient cette aptitude en présence des autres bactéries. Nous avons réussi à trouver une association minimale (4 bactéries) nécessaire et suffisante pour exercer ce genre de fonctions. Nous avons montré que dans l'association à 4 souches, l'une d'entre elles fabriquait un antibiotique lorsqu'elle était seule chez l'animal, mais non en présence des trois autres. Nous nous sommes aperçus cependant que, si on remplaçait la souche productrice par une souche non productrice d'antibiotiques, seule l'association comportant la souche productrice était efficace. "*L'effet de barrière*" est donc dû à des mécanismes plus complexes que la simple production d'un antibiotique par une souche. Nous avons constaté que le système multifactoriel devant lequel nous nous trouvions placés ressemblait finalement beaucoup au système immunitaire. Retrouvant des phénomènes biologiques connus, les travaux en cours (si toutefois, ils sont poursuivis) ont des chances de faire accéder au véritable mécanisme biologique de protection contre les bactéries pathogènes. Cette découverte me passionne, même si elle n'est arrivée qu'à la fin de ma carrière. Et c'est tout ce que nous avons fait auparavant qui a mis mes collègues sur la voie. Mon ancienne équipe avance à grands pas dans ce travail compliqué.

D.P. — Vous avez assisté aux débuts de la biologie moléculaire, à l'INRA. Quelles ont été vos réactions à l'égard de cette nouvelle venue ?

P.R. — Ne connaissant pas personnellement les techniques de la biologie moléculaire, je me suis contenté de les faire appliquer par des gens compétents. Il faut dire que, pendant longtemps, il n'y a pas eu beaucoup de contacts entre écologistes microbiens et biologistes moléculaires, même si la situation est en train d'évoluer avec l'arrivée de chercheurs, comme D. Ehrlich, qui pensent que les problèmes écologiques sont de même nature que ceux qu'ils rencontrent dans l'expression du gène.

Nous n'avons pas eu l'occasion de discuter non plus beaucoup avec les autres écologistes, parce que l'écosystème que nous étudions est très différent et bien moins connu que les écosystèmes marins, lacustres ou forestiers. Qu'est ce qui fait qu'une flore intestinale peut empêcher le développement de bactéries potentiellement pathogènes ? Nous commençons seulement à entrevoir aujourd'hui des éléments de réponse à cette question, grâce aux travaux que nous avons entrepris. C'est pourquoi je souhaite vivement que la Direction Générale poursuive dans cette voie. Actuellement, les immunologistes de l'Institut Pasteur viennent ici pour recueillir des idées sur la flore intestinale. Ce n'est pas à Pasteur que des recherches seront entreprises sur la flore intestinale. Il n'y a qu'à l'INRA que des travaux sont réalisés en cette matière.

D.P. — Ces recherches sur la flore intestinale peuvent-elles, à votre avis, avoir des retombées utiles sur les agriculteurs ?

P.R. — Non, pas directement. Durant les dernières années de ma carrière, je me suis intéressé aux probiotiques qui intéressent quand même les éleveurs. Ce sont des bactéries vivantes qu'on peut introduire dans les aliments du bétail, avec l'espoir d'améliorer les gains de poids ou l'état sanitaire des animaux. Les probiotiques ne s'installent pas dans la flore du tube digestif. La flore intestinale (située dans le gros intestin) a de multiples fonctions. Comme on ne connaît pas encore la façon de la contrôler et de la diriger vers un état optimal correspondant à une bonne santé de l'animal, il peut se faire que l'implantation successive des bactéries se soit mal faite et qu'il y ait des manques ou des insuffisances auxquels les probiotiques pourraient justement remédier. Le grand public est confronté, pour la première fois, avec les probiotiques, à l'idée qu'il peut y avoir de bonnes bactéries et qu'il peut être intéressant de faire ingérer aux hommes ou aux animaux des bactéries lactiques dans leurs aliments. Les problèmes posés par les probiotiques ne sont étudiés ici qu'en annexe des travaux entrepris sur la flore intestinale (complexes, ils sont d'ordre surtout immunologique). Ils ont l'intérêt toutefois d'aller à l'encontre de fausses idées.

Le nouveau bacille, mis dans les yaourts Nestlé, est une souche qui a été isolée par une thésarde de Tancrede qui avait travaillé sur la flore intestinale, à partir de nos méthodes. Et les expériences qu'elle a entreprises chez Nestlé sont inspirées des nôtres.

D.P. — On a un peu l'impression que les progrès de la recherche sont si rapides aujourd'hui que les organismes qui en font perdent en partie leur mémoire. Est-ce inéluctable ? Si non, que faudrait-il faire pour lutter contre cette amnésie ?

P.R. — Il serait utile de faire, sur une chaîne de grande écoute, des émissions scientifiques rappelant aux gens qu'ils ont une flore intestinale et qu'il vaut mieux éviter de la détruire par des antibiotiques. Mais le danger est de dire les choses de façon trop péremptoire : On est pris entre le désir d'en parler pour que les gens ne l'oublient pas et celui de ne pas trop en parler pour éviter de leur donner de fausses espérances. Le risque est que les porteurs du SIDA croient qu'il leur suffit de manger des yaourts pour en être guéris !

Nous avons écrit divers articles de vulgarisation dans la Recherche ou dans d'autres publications. Mais il est encore trop tôt pour écrire un ouvrage synthétique faisant le point de ce qu'on sait sur la flore intestinale. Je suis surpris par la très grande méconnaissance que l'on a encore de la flore intestinale, peut-être à cause de l'hégémonie des idées pasteurienues qui assignent à chaque bactérie un rôle unique et bien déterminé. Or, il faut bien constater que les bactéries ne s'expriment pas de la même

façon dans un écosystème ou dans un autre ⁽⁷⁾. L'expression de leurs fonctions demeure un problème essentiel encore mal élucidé. C'est parce qu'il y a un effet de barrière qu'il est impossible d'implanter des bactéries dans un tube digestif simplement par le fait qu'on en avale. (sinon, en mangeant un jour un yaourt, on aurait une flore de yaourt, le lendemain en mangeant une choucroute, une flore de choucroute !).

D.P. — Quels sont, pour vous, les devoirs de la recherche publique ?

P.R. — Il faut qu'elle soit transparente, à la différence de la recherche privée. Il faut dire qu'on sait faire des microorganismes génétiquement modifiés et indiquer pourquoi on les fait. Il ne faut pas laisser à penser que les chercheurs sont des apprentis sorciers, mais il faut savoir en même temps qu'il est facile de déformer les propos. Peut-être faudrait-il encourager davantage, dans les organismes de recherche, "la communication" scientifique ?

D.P. — Avez-vous ressenti, à certains moments de votre carrière, des besoins en matière de formation ?

P.R. — Oui, mais j'en ai pris mon parti et ai préféré attirer à moi des personnes qui avaient les compétences que je n'avais pas. J'ai pris une fois un ouvrage de génétique microbienne et me suis arrêté à la troisième page, butant sur des choses que je ne comprenais pas.
C'est là ce qui fait la force d'une équipe. Elle permet de ne pas acquérir des connaissances de base dans beaucoup de domaines et de faire appel à des personnes extérieures capables de suppléer à ses lacunes et à ses propres faiblesses. En entrant à l'INRA, outre la culture générale qui m'avait été enseignée à l'Agro, j'avais acquis une bonne connaissance de base du monde microbien, grâce aux cours que j'avais suivis à l'Institut Pasteur. J'ai appris plus tard à faire des manipulations et à monter des expériences. Mais le développement des autres disciplines dont j'avais besoin ne m'avait pas attendu. Constatant que j'étais complètement largué, j'ai préféré, au lieu d'essayer péniblement de rattraper mon retard, recruter des personnes capables de faire l'interface entre ce que je connaissais et ce que je n'arrivais pas moi-même à comprendre.

D.P. — Les difficultés actuelles du recrutement risquent hélas de rendre un peu caduque cette stratégie ?

P.R. — Je crains qu'elles ne poussent à une plus grande spécialisation encore, ce qui risque d'avoir des conséquences fâcheuses pour toutes les études d'écologie microbienne qui réclament le concours de plusieurs disciplines. On peut pallier ces difficultés en accueillant temporairement des étudiants en formation ou des chercheurs postdoctoraux, à condition de ne pas vouloir à tout prix les conserver. Je me suis toujours opposé à l'idée qu'un scientifique soit propriétaire de ses chercheurs. Mais il y a des considérations de carrière qui poussent certains à se prévaloir d'un nombre important de chercheurs dans leur équipe et à freiner toutes les mobilités. Surtout si les recrutements sont appelés à se réduire, il faudrait pouvoir laisser les jeunes travailler là où ils le désirent vraiment.

D.P. — Finalement, qu'est-ce pour vous qu'un chercheur ?

P.R. — C'est une personne qui passe sa carrière à chercher. Ceux qui font de l'administration de la recherche sont obligés d'avoir évidemment des vues moins étroites que moi qui me suis limité à faire ce que je savais faire. Mais comme je considère que le domaine qui reste à explorer est immense, je n'ai pas eu l'impression d'être réduit à une portion congrue et condamné à suivre une ruelle débouchant sur une impasse. Je voyais toutes les possibilités qu'il y avait à développer encore les recherches dans mon domaine et j'y suis resté pour cette raison, alors que d'autres ont été incités à la longue à délaisser le leur. Il est vrai que travailler constamment à la paillasse, écrire des articles dans une langue étrangère et essayer de convaincre des gens à travailler ensemble constituent une charge fatigante. Si certains éprouvent parfois le besoin de changer d'atmosphère, c'est peut-être parce qu'ils la considèrent comme

trop polluée pour eux. C'est peut-être aussi par lassitude parce que les recherches n'avancent pas assez vite à leur goût. Mais c'est peut-être aussi par curiosité, pour aller voir ce que font les autres. Quant à moi, je considère qu'être chercheur est un métier privilégié qui s'apparente à celui de bâtisseur de cathédrale : il apporte des pierres à un édifice qu'il ne verra jamais achevé !

Curriculum vitae sommaire

- 1953 : Assistant de recherches à l'INRA.
 - 1957 : Chargé de recherche à l'INRA.
 - 1963 : Maître de recherches à l'INRA.
 - 1967 : Directeur de recherches à l'INRA (DR1).
 - 1989 : Directeur de recherche de classe exceptionnelle.
- ◆ Responsabilités diverses :
- Directeur du Laboratoire d'Écologie Microbienne au Centre de recherches de Jouy-en-Josas, jusqu'en 1989.
 - Responsable de l'Unité FBI (Fonctions des Bactéries Intestinales) de l'UEPSD (Unité d'Écologie et de Physiologie du Système Digestif).
 - Membre du Conseil scientifique de l'Institut Candia.
 - Membre de la Mission scientifique de Syndifrais (Syndicat des Producteurs de Produits Laitiers Frais).

Notes

- (1) Les choses ont évidemment beaucoup changé depuis. Il existe, en effet, des bourses de thèse, mais ce dont on souffre aujourd'hui, c'est de ne pas pouvoir garder toujours les meilleurs éléments.
- (2) Ce n'est que dans les années 80 que l'on a commencé vraiment à s'intéresser à cette niche et à cloner les gènes responsables de sa production.
- (3) Le tube digestif est un biotope dans lequel le nombre de bactéries viables dépasse de 5 à 10 fois le nombre des cellules qui le forment. On évalue entre 5 dix puissance 13 et 5 dix puissance 14, le nombre de bactéries qu'on a dans le gros intestin et à dix puissance 13, le nombre de cellules qui constituent son propre corps. C'est une masse bactérienne qui n'est pas statique, mais évolutive. Tout enfant bien portant naît axénique et les séquences d'établissement se succèdent jusqu'à ce qu'une certaine stabilité soit atteinte. La flore intestinale exerce sur l'hôte un très grand nombre de fonctions tout au long de sa vie. Elle produit d'innombrables métabolites qui modifient non seulement la physiologie des tubes digestifs mais aussi d'autres organes. Elle modifie les réponses immunitaires de l'hôte et assure la protection de l'hôte grâce à des interactions microbiennes fort complexes.
- (4) Ce qui importe, en effet, dans les recherches sur le rumen, c'est la production de lait et de viande par le biais de la flore intestinale et l'utilisation de l'herbe. La fonction cellulolytique qu'ils analysent aujourd'hui de façon remarquable est assez différente des aspects que nous examinons sur les monogastriques et de plus en plus sur l'homme, par le biais des animaux à flore humaine.
- (5) Notre secteur d'activité était différent des autres secteurs de la microbiologie. Souvent, en biologie moléculaire, on n'utilise, en effet, qu'un seul milieu qui est fabriqué par un agent non spécialisé. Les besoins de notre recherche nous obligeaient, par contre, à travailler sur une très grande diversité de milieux dont la préparation requérait un nombre important de techniciens.
- (6) Auparavant, il fallait stériliser le sas à double portes qui était disposé entre les milieux contaminés et les milieux stériles, ce qui demandait 30 minutes pour chaque entrée et sortie.
- (7) La flore intestinale varie d'un individu à l'autre, dépendant à la fois de facteurs génétiques et alimentaires encore mal identifiés. A la question de B. Gauvin de savoir comment des Européens peuvent arriver à digérer des fruits exotiques, P. Raibaud répond en évoquant la "diarrhée" des voyageurs occasionnée vraisemblablement par le fait que les Européens n'ont pas la capacité, à la différence de populations indigènes, de fabriquer des anticorps empêchant certaines bactéries de s'attacher dans l'intestin grêle. Il signale que les migrations de population peuvent entraîner des évolutions de la flore intestinale.