

12/09/2011

Laudatio de Denis DUBOULE 12.9.2011 GENEVE

Axel KAHN

Posons-nous les questions : la vie a-t-elle un sens ? Quel est-il ? Qui en décide ? Comment juge-t-on qu'on s'y ait conformé ? Quel regard jeter sur sa propre vie ? Existe-t-il des existences positives et d'autres qui ne le seraient pas ? Comment dire d'une vie qu'elle est réussie, d'une autre qu'elle ne l'est pas ?

Denis DUBOULE est à l'évidence un excellent modèle pour s'efforcer de répondre à ces interrogations existentielles. Ce grand gaillard de 56 ans aux yeux pétillants d'intelligence et de malice a toujours été un amoureux de la nature, des champignons et des animaux, des mille formes sous lesquelles se manifeste la vie. Il illustre l'énergie de cette dernière en lui-même par la pratique de plusieurs sports que, jeune, il se serait bien vu enseigner. Son attrait pour, sa tendresse envers les bêtes l'ont même conduit à caresser, un temps, l'idée d'être vétérinaire de parc zoologique, entourant de sa compassion les crocodiles en proie à une rage de dents aussi bien que les petits wallabies déprimés loin du Bush australien. Ce sont là des pensées de garçon fantasque et notre naturaliste en herbe préférera s'orienter avec plus de sagesse vers les sciences biologiques à l'Université de Genève. Ce sera, dès le master, l'embryologie de la souris sous la supervision d'un chercheur allemand déjà célèbre récemment recruté par l'Université, Karl ILLMENSEE. Quelle histoire ! Tous les spécialistes se rappellent la polémique déclenchée par la suspicion jetée sur les résultats d'ILLMENSEE et de HOPPE qui rapportaient le premier clonage reproductif chez la souris Denis DUBOULE fit part de ses doutes. C'est qu'il ne faut pas lui en compter, il est un rationaliste épris de sincérité et de liberté. A ce titre, je suppose que Denis DUBOULE, naturaliste pragmatique, ne s'arrête guère à la question du « sens en soi de la vie » : il l'observe, s'en émerveille mais n'exige guère d'elle d'autre finalité que d'être et de se perpétuer. En revanche, très jeune déjà il a pu prendre conscience de ce qu'il ne pouvait manquer de se poser la question du sens qu'il désirait lui-même imprimer à sa propre existence. Ce serait à coup sûr un itinéraire où il pourrait donner libre cours à sa curiosité insatiable, être libre d'explorer les champs du savoir qu'elle désignerait à sa volonté, en ressentir des plaisirs ajoutés à tous ceux que procure la vie, pouvoir se retourner, contempler son œuvre et éprouver une sorte de satisfaction insatisfaite, si je puis m'autoriser cet oxymore, d'une œuvre conséquente, cohérente et de qualité. L'idéal de Denis DUBOULE en la matière est la splendeur de l'engagement dans

l'entreprise d'une vie, le monastère cistercien ou la cathédrale gothique, même inachevés, « à la recherche du temps perdu » de Proust. Il allait trouver dans le laboratoire de Pierre CHAMBON, dès 1984, l'occasion idéale pour se mettre à l'ouvrage.

Tout débuta par le jeu des circonstances, comme souvent. C'est en participant à une commission chargée d'éclairer l'affaire ILLMENSEE que Pierre CHAMBON rencontra Denis DUBOULE et lui proposa de faire un post-doctorat à Strasbourg. En Alsace, notre héros de la soirée jeta les bases de sa cathédrale, elle est déjà l'un des plus beaux édifices du monde parmi ceux de son type. Il rencontra aussi, dans la capitale alsacienne, une jeune scientifique française, en stage postdoctoral comme lui, Brigitte GALLIOT. Il collabora avec elle, bientôt au-delà du champ scientifique. Aujourd'hui son épouse, elle est la maman de quatre enfants. Avec elle, la crainte du dépérissement est faible : elle est une spécialiste renommée de l'hydre, un animal primitif dont le pouvoir de régénération ne possède pas de limite connue.

On reconnaît les grands personnages authentiques à certains traits parmi lesquels : la perspicacité, la créativité et la générosité. Selon ces critères, Pierre CHAMBON est sans aucun doute un « très grand ». Quelque ce ne fût pas son sujet puisqu'il était alors engagé dans la caractérisation des gènes codant les récepteurs nucléaires, des acteurs majeurs de la régulation transcriptionnelle, il avait d'emblée saisi l'importance des gènes homéotiques. Étudiés depuis des décennies par Edward LEWIS du Caltech, prix Nobel en 1995, ces derniers déterminent chez les insectes l'identité des segments du corps. Leur mutation aboutit de ce fait à transformer un segment en un autre, par exemple une portion antérieure de l'abdomen en répétition de la zone postérieure du thorax. En 1983-1984, une équipe américaine et le Bâlois Walter GEHRING isolaient les premiers clones moléculaires de tels gènes et confirmaient leur contiguïté sur de même fragments de chromosomes. Walter GEHRING repérait aussi un motif d'ADN conservé présent dans tous les gènes homéotiques, « l'*homeobox* ». Cela permit de définir une grande famille de gènes possédant cette boîte, dont font partie les gènes homéotiques.

Dans la foulée, des gènes comportant des *homeoboxes* étaient décrits chez les vertébrés, notamment par l'équipe de Bâle. Acteur majeur de la recherche de pointe en génétique moléculaire, Pierre CHAMBON avait suivi avec attention ces travaux. Il proposa à son jeune post-doc, embryologiste de la souris, de s'efforcer de repérer et de caractériser dans une banque de très grands fragments d'ADN murin, des « clusters » de gènes *Hox*. Ce fut un succès, publié en 1986 avec Brigitte GALLIOT mais sans la signature de Pierre CHAMBON. Ce dernier conseilla son post-doc, l'aïda à corriger son manuscrit, mais considéra que ce n'était pas son travail et qu'il ne convenait pas qu'il le signât. Je vous l'ai dit, l'élégance et la générosité des grands !

Les résultats de Denis DUBOULE étaient en fait stupéfiants : après avoir ordonné les grands fragments d'ADN qu'il avait clonés, il observa qu'ils portaient une suite de gènes contigus homologues des gènes homéotiques de la *Drosophile* et positionnés dans le même ordre, formant un complexe *Hox*. De plus, comme chez la mouche, ces gènes sont activés séquentiellement au cours du développement embryonnaire dans un ordre identique à leur organisation chromosomique, amenant à proposer les deux concepts complémentaires

de collinéarité, spatiale et temporelle. Observation remarquable, Denis DUBOULE et ses collègues démontrèrent aussi que cette activation séquentielle de gènes *Hox* murins survient dans des structures différentes à plusieurs stades du développement. Cela me rappelle mon expérience de jeune externe des hôpitaux en salle d'opération. La panseuse disposait les instruments soigneusement, dans l'ordre où les utilisait le chirurgien. Ce dernier, cependant, demandait « bistouri, écarteur, ciseaux, pince de Halstedt, clamps » à plusieurs reprises avec une cinétique variable selon les phases : lorsqu'il abordait l'organe, lorsqu'il le disséquait, puis le reséquait... Ainsi les gènes homéotiques agissent-ils successivement, dans un ordre déterminé, mais sont utilisés à différents temps pour réaliser plusieurs types de tâches, comme Denis DUBOULE vient de vous le montrer avec tant de talent.

J'ajoute à ce stade que ce qui est vrai chez la souris l'est aussi chez les primates que nous sommes, et ressemble étrangement au développement des segments corporels chez les insectes, renforçant l'idée d'une boîte à outils et d'un protocole d'utilisation qui peut s'adapter à plusieurs tâches : la détermination des segments chez la mouche, l'établissement de l'axe antéro-postérieur et l'embryogenèse de différents organes chez les mammifères, etc.

Chef de groupe au Laboratoire Européen de Biologie Moléculaire de Heidelberg, à partir de 1988, puis de retour à Genève en 1992, Denis DUBOULE s'efforce depuis de poursuivre l'édification de sa cathédrale, il est un architecte tout comme les gènes qu'il étudie. Ses travaux foisonnant peuvent être regroupés en deux problématiques principales, abordées grâce de remarquables outils qu'il a souvent développés lui-même.

La première question est celle des mécanismes qui contrôlent la mise en action concertée des gènes d'un complexe *Hox* à différentes phases et dans différentes régions au cours du développement. Pour résoudre ce problème, Denis DUBOULE et ses collaborateurs ont établi une collection impressionnante, unique au monde, de souris chez lesquelles les clusters *Hox* ont été modifiés de multiples façons, soit par mutation, délétion ou interversion des différents membres de la famille *Hox*, soit par altérations ciblées de régions supposées contrôler la mise en action du système. Encore fallait-il que la méthode autorisant un tel bricolage à façon de si grandes régions chromosomiques fût disponible. Elle ne l'était pas vraiment. Qu'à cela ne tienne, Denis DUBOULE l'imagina et la mis au point. Elle répond au doux nom de TAMERE pour, en anglais, recombinaison méiotique ciblée. Il existe des similitudes, parfois, entre la physique nucléaire expérimentale et la biologie moléculaire du développement : les chercheurs fabriquent d'abord les outils nécessaires, le grand cyclotron ou TAMERE et sa collection de souris mutées, puis passent un temps considérable à dépouiller les résultats et à en déduire un modèle théorique harmonieux et conforme aux observations expérimentales. C'est encore aujourd'hui l'un des travaux d'Hercule - Denis DUBOULE à Genève et à l'EPFL.

L'autre axe consiste à comprendre comment les boîtes à outils et les protocoles *Hox* sont réutilisés pour régler la morphogenèse des membres ou d'autres appendices, ou encore d'autres organes. Quelles différences expliquent que les poissons possèdent des nageoires latérales et nous des membres, des pieds et des mains ? Pourquoi possédons-nous un pouce ? Quelles relations entre tout cela et la différenciation des

organes génitaux qui ne s'apparentent pourtant aux membres que dans le langage populaire. Par quel prodige ces gènes *Hox* interviennent-ils aussi dans le développement du tube digestif, de l'anus, du cæcum ??

Denis DUBOULE est encore très jeune, je l'ai rappelé. Et pourtant, il est déjà certain qu'il ne laissera pas sa cathédrale dans l'état dans lequel la *Sacrada Familia* se trouvait à la disparition de Gaudi. La voûte est solide, les flèches se dressent ; la nef est belle, les transepts sont déjà richement ornés, le portail impressionne par sa splendeur. D'ailleurs l'édifice a été consacré, la liturgie s'y déroule. Le ministre du culte y officie, son enseignement porte sur la science, la place de la science, la société et, de façon plus générale la vie, elle-même.

Denis DUBOULE, vous l'avez compris, n'est pas seulement un scientifique exceptionnel, il est aussi un homme complet de très grande qualité, inséré dans son temps et avide de le comprendre, le cas échéant de le critiquer et en tout cas d'agir sur les perspectives d'avenir.

Il s'est efforcé de mettre en cohérence l'édifice global de la biologie du développement dont il est l'un des bâtisseurs majeurs avec les théories générales de l'évolution, darwinisme et lamarckisme. J'avoue d'ailleurs ne pas, en ce domaine, partager toutes ses analyses et me réjouis de discuter de nos différences d'appréciation avec un esprit si remarquable.

Denis DUBOULE aime ce qui est consistant, il décèle bien vite l'artificiel, l'insignifiant et le frauduleux. Il ne manifeste aucune indulgence pour la superficialité de certains aspects de la science moderne où la rapidité de publication et la quantité d'articles remplacent parfois la cohérence et la signification réelle des données et les progrès effectifs qu'elles constituent. Il est prompt aussi à défendre les idéaux de la science contre différentes formes de remise en cause, surtout lorsqu'elles apparaissent de nature idéologique et ne reculent devant aucune manipulation des faits et de l'opinion pour parvenir à leurs fins. Denis DUBOULE est un citoyen engagé, il apporte au débat public sa crédibilité, sa perspicacité et son humour. Ce dernier se manifeste aussi bien dans le titre de certains de ses articles de recherche que dans des billets enjoués dans la presse.

Au terme de cette *Laudatio*, peut-on s'aventurer à répondre aux questions posées d'entrée de jeu ? Une vie réussie qu'est-ce pour Denis DUBOULE ? Considère-t-il que, pour l'instant, il a réussi sa vie ?

Le connaissant – un peu – et, l'admirant – beaucoup -, je me hasarde à deviner sa réponse. Une vie belle est celle où on a fait prospérer ses talents, où ceux-ci ont permis de créer une œuvre consistante, qui est aussi une contribution offerte en présent aux autres, à la société.

Une existence où on s'est amusé, où on a aimé et où on aime. Un parcours sur lequel, en se retournant, on jette un regard certes non complaisant – on peut toujours imaginer autre chose qui eut été encore mieux – mais empreint d'une certaine satisfaction. « Ce n'est tout de même pas si mal », constate même le plus exigeant.

A ces titres, sans doute, ce lauréat du Prix 2011 de la Fondation pour Genève a pour l'instant réussi sa vie, il ne doit pas en douter, nous en sommes tous ici persuadés.

Cher Denis, recevez toutes nos félicitations, croyez à notre admiration collective, et aussi à ma réelle amitié.