

Prix de la Fondation pour Genève 2011
12 septembre 2011
Victoria Hall, Genève

Discours (Verbatim) du professeur

Denis Duboule

Lauréat

**Le triomphe
(modeste)
de l'embryon**



PRIX DE LA FONDATION POUR GENÈVE



Fondation pour Genève



UNIVERSITÉ
DE GENÈVE

Monsieur le Président de la Fondation pour Genève, M. le Conseiller d'état, M. le Maire, M. le Recteur, Cher Axel, Chers Collègues, Chère famille, Chers amis,

Chers embryons périmés,

Le triomphe (modeste) de l'embryon? Mais de quel triomphe s'agit-il d'abord, et pourquoi ce triomphe devrait-il être modeste? Ce titre (la modestie mise à part), inspiré d'un ouvrage de Lewis Wolpert, un collègue et ami britannique bien connu, renvoie au parcours extraordinaire accompli par l'embryon pendant son développement. Ce triomphe, malheureusement, ne suscite pas l'enthousiasme des foules, car les humains ne célèbrent que celui ou celle qui fait un tout petit peu mieux, ou un tout petit peu différemment. Imaginez une course de 200 mètres avec les huit coureurs atteignant tous 19 secondes! Un désastre médiatique, alors qu'un seul Usain Bolt courant en 19 secondes 40 centièmes, mais plus vite que tous les autres, permet ainsi à nos rites ancestraux de se dérouler sereinement. Alors, pensez donc aux 8 milliards d'homo sapiens vivants, tous ayant droit à ce triomphe légitime, celui d'avoir achevé leur développement embryonnaire!

Ce triomphe, bien sûr, a des limites et c'est là que la modestie s'impose, car aucun de nous ne peut sérieusement se vanter de l'avoir réussie, cette grande course d'obstacles, et nous n'en étions pas même conscients. Et puis, tout occupés que nous sommes à retarder l'échéance vers laquelle nous nous dirigeons, nous faisons généralement peu de cas de cette partie de notre vie, pendant laquelle, pourtant, nos plus beaux exploits furent accomplis. Pour paraphraser ce même Lewis Wolpert: «l'évènement le plus important de votre vie n'est pas votre mariage, la naissance de vos enfants ou votre médaille olympique, c'est votre gastrulation», à savoir une étape importante du développement de l'embryon, au cours de laquelle les structures se mettent en place.

Car, il faut bien l'admettre, la naissance marque le début de la fin et plus grand-chose d'intéressant ne se passera, du moins en ce qui concerne notre statut d'animal. Les organes sont là, organisés comme il le faut, les sorties et les entrées, le haut et le bas, l'avant et l'arrière, bref, c'est un produit fini. L'aventure qui commence alors est d'une tout autre nature, c'est celle des

hommes et des femmes, de leurs parades, de leurs discours et de leurs cerveaux surdimensionnés. Un triomphe également, me direz-vous? Peut-être, mais là, les critères d'évaluation deviennent plus difficiles, car si l'on sait à peu près à quoi la fin du développement embryonnaire doit correspondre, si l'on peut définir le but, l'état que l'embryon doit atteindre (laissez-moi utiliser cette formulation, bien sûr inappropriée), on sait moins ce qu'il en est du cerveau, qui, lui, ne semble aller nulle part de sa propre initiative. C'est bien là son problème, d'ailleurs; là où l'embryon trace sa route, le cerveau tergiverse, essaie, revient sur ses pas pour nous laisser tomber, précisément à l'âge auquel on en aurait le plus besoin.

Et pourtant, l'embryon nous avait livré à la naissance un cerveau brillant neuf, plein de promesses, plein d'espoir, 60 % de l'énergie du nouveau-né étant investie dans la croissance et le fonctionnement de cet énorme appendice. Alors, cessons de le rendre responsable de nos turpitudes, cet embryon, car les mécanismes de notre pensée, contrairement à nos réflexes, ne sont pas nécessairement tous de nature corporelle, n'en déplaise à certains philosophes. Et, d'ailleurs, beaucoup d'entre vous le savent bien, il vaut mieux investir dans l'immobilier qu'à la Bourse. Le contenant est souvent moins décevant que le contenu et la pierre, c'est du solide. Or, l'embryologie, c'est de la construction.

Pourtant, pas plus que nous ne comprenons le fonctionnement du cerveau, nous sommes encore très loin de comprendre le développement des animaux. Et cela, malgré l'énoncé du problème qui est tout de même assez explicite, puisque nous savons d'où nous partons et où nous arrivons. Entre, au départ, la rencontre aléatoire d'un spermatozoïde véloce avec un ovule en quête d'aventure et, à l'arrivée, la naissance d'un bébé, on ne connaît malheureusement que peu de choses. Le problème principal est de trouver le mode d'emploi, la notice de construction. Depuis une trentaine d'années pourtant, les progrès ont été stupéfiants. Si Aristote devait se contenter de regarder et de classer les embryons d'animaux, si Abraham Trembley les coupait en morceaux pour en voir le résultat, nous arrivons maintenant à rentrer dans ce système de codage, à l'intérieur de ce mode d'emploi, un peu comme des hackers de la génétique, pour prendre le contrôle de ce script et essayer de se l'approprier.

Ce programme, nous savons où il se trouve et nous en connaissons la première forme de codage; c'est ce fameux ADN, une longue chaîne de quatre molécules chimiques différentes abrégées ACGT, une chaîne découpée chez nous en 46 segments que nous appelons des chromosomes. Comme vous le savez, nous sommes faits de cellules, quelques millions de milliards, et chacune de nos cellules contient une copie de ce programme dans son noyau, de ces 46 chromosomes (23 de la mère et 23 du père). C'est ce programme qui dicte aux cellules leurs marches à suivre, qui leur dit également quand elles doivent se diviser, se reposer, quand elles doivent travailler ou quand elles doivent mourir.

La plupart de ces informations sont données par des unités de codages que l'on nomme des gènes, et le déchiffrement des 3000 millions de signes ACG ou T contenus dans nos chromosomes (ce que l'on a appelé le séquençage du génome humain) a révélé que nous avons à peu près 20'000 de ces gènes. Imaginez 46 bandes magnétiques, comme dans nos anciennes cassettes, avec 20'000 chansons codées et dispersées. Ou imaginez plutôt un jeu de Mikado avec 46 bâtons et 20'000 traits de couleur. Eh bien, nous avons, chacun d'entre nous, des milliers de millions de copies du même jeu de Mikado, chacun le nôtre, très légèrement différent de celui du voisin ou de la voisine dans la nuance des couleurs, dans l'épaisseur de ces bandes. Ces gènes sont responsables de notre fonctionnement, au jour le jour, en fabriquant des protéines, qui sont les constituants essentiels de notre vie, un peu comme les briques d'un immeuble. Nos gènes sont également en charge de notre développement embryonnaire et l'on estime qu'entre 3000 et 5000 gènes sont nécessaires pour fabriquer un embryon; un quart de notre information sert donc à notre construction et trois quarts à notre fonctionnement, y compris celui de notre cerveau.

Pour la plupart, ces gènes sont connus et l'on sait quelles protéines ils fabriquent. On sait également où ces protéines se trouvent et ce qu'elles y font. Et, pourtant, le développement d'un embryon reste encore en grande partie un mystère, admettons-le, en particulier l'intégration de tous ces éléments pour passer de cette bande magnétique, non pas à la lecture linéaire de ses chansons, mais à l'élévation en quatre dimensions d'un système, d'un organisme, dont les constituants sont produits au fur et à mesure de sa

progression. Un peu comme un immeuble qui se construirait sans qu'aucun matériau ne soit livré, une partie du premier étage, tout en étant construite, servant à fabriquer les matériaux nécessaires pour le deuxième étage.

Face à un problème que l'on ne comprend pas, ou que l'on comprend peu, on peut parfois se consoler en cherchant les raisons de cette incompréhension. Comment se fait-il qu'avec la technologie actuelle, les puissances de calcul et les ressources humaines dont nous disposons aujourd'hui au niveau mondial, nous ne soyons pas capables de résoudre ce petit problème de décodage? L'énigme est accessible et vous pouvez tous télécharger la séquence du génome humain, la prendre avec vous sur la plage, comme un jeu d'été, essayer d'en comprendre les mystères en voyant défiler des millions de ACG et de T dans des ordres variés et à des fréquences différentes.

La raison principale de nos difficultés se trouve dans l'absence d'un fabricant, dans l'absence d'une intention, d'une logique générale qui viserait à réaliser un but fixé par avance. L'absence d'une téléonomie. L'embryon progresse sans savoir qu'il progresse, pour aller quelque part, sans savoir qu'il y va. On ne peut pas se glisser dans la peau du concepteur, essayer de savoir ce qu'il voulait faire, faire ce qu'on appellerait aujourd'hui le «mentalist», car il n'y en a pas. Imaginez-vous Champollion se retrouvant devant une pierre de Rosette gravée par Philippe Soupault et André Breton, un texte d'écriture automatique, surréaliste, sans structure logique. Comment, dès lors, en extraire la signification des hiéroglyphes et la syntaxe? Il n'est donc pas surprenant que nous restions dubitatifs devant ce fatras d'informations, parfois sans queue ni tête, à côté duquel même une notice de montage d'Ikea dans sa version allemande apparaît aussi claire que de l'eau de roche.

Heureusement, la pierre de Rosette, tout comme les notices de montage, contenait des versions du même texte, écrites en deux autres langages anciens. De la même façon, chaque animal nous donne une version très légèrement différente de la syntaxe et du vocabulaire génétiques, et c'est donc la comparaison qui a permis et qui permet toujours de progresser dans la compréhension de notre génome. Une fois de plus, l'homme doit ravalé son arrogance et demander de l'aide aux petites mouches et autres vers de terre. Alors, ce code, comment s'est-il auto-construit et d'où vient-il? Curieusement,

cette question de l'origine et de la fabrication de notre système de codage est peut-être moins ardue que celle de son fonctionnement. Nous savons que notre ADN provient d'un animal ancestral, unicellulaire – une sorte de bactérie – qui vivait il y a des milliards d'années. Ce système rudimentaire s'est ensuite complexifié au gré de notre histoire évolutive, à travers chacun de nos ancêtres, des plus proches comme les primates dont nous descendons en ligne directe aux plus lointains comme les poissons, voire même les animaux invertébrés, telles les crevettes ou les étoiles de mer. Par conséquent, nos chromosomes ne portent pas seulement notre mode d'emploi, ils contiennent également les dernières traces palpables de l'histoire des animaux, de notre histoire. Ils contiennent la solution et l'origine de cette solution. Un mélange du devenir de cet embryon tout juste conçu et de l'histoire de tous les animaux l'ayant précédé et ayant, depuis, disparu. A cet égard, nous sommes tous dépositaires d'une partie, microscopique certes, mais unique, de cette formidable histoire des animaux dans laquelle nous sommes inscrits.

Malgré cette complexité, les progrès dans la compréhension de notre matériel génétique ont été extraordinaires, ces dernières années. On sait maintenant que notre développement embryonnaire est contrôlé par des gènes, comme je le mentionnais auparavant. Ces gènes ont des tâches différentes, parfois modestes, parfois essentielles. Les bases de la génétique furent découvertes au milieu du XIX^e siècle par un moine philosophe, Gregor Mendel, qui cultivait des petits pois et, pourtant, les principes de justice et d'égalité en sont souvent absents, remplacés par la loterie et l'arbitraire. Ainsi, le mauvais fonctionnement de l'un de ces gènes, chez l'embryon, peut parfois passer inaperçu, mais parfois provoquer des effets dévastateurs et cruels. Parmi les gènes dont le travail est des plus spectaculaires se trouvent ceux-là mêmes qui vont organiser le plan général de la construction, ces gènes que nous appelons les gènes architectes. Chaque être humain en possède 39; 39 petites barrettes sur nos bâtons de mikado. Pourtant, ces 39 barrettes ne sont pas, pour une fois, distribuées au hasard de nos chromosomes, mais sont regroupées en quatre familles, comme si, sur quatre de ces mikados, une dizaine de barrettes de la même couleur se trouvait condensée, comme une dizaine d'oiseaux alignés et serrés sur une ligne électrique. La raison

d'être de l'alignement de ces gènes architectes fut découverte par un collègue américain maintenant décédé, Ed Lewis, il y a bientôt trente cinq ans. En utilisant la petite mouche du vinaigre, cette fameuse drosophile que vous voyez sur vos fruits, il s'aperçoit que l'alignement de ces gènes correspond à l'alignement des structures de la mouche adulte; le premier gène fabrique la tête, le second le thorax, puis l'abdomen...

Quelques années plus tard, on s'aperçoit que ce système est un système universel et que beaucoup d'animaux l'utilisent, en particulier tous les animaux vertébrés, dont nous faisons partie. Là encore, l'alignement de ces gènes sur nos chromosomes reflète l'alignement de nos structures; c'est ainsi que nos vertèbres cervicales précèdent notre thorax, qui précède nos vertèbres lombaires, etc. C'est pour cela que l'évolution n'a pas pu disperser ces gènes, ici et là, de façon aléatoire, car, dans ce cas précis, le groupe prime sur les individualités. Un peu comme dix chansons regroupées sur un morceau de bande magnétique qui formeraient un tout, une sorte d'album-concept, comme le fameux et révolutionnaire Sgt. Pepper's Lonely Hearts Club Band des Beatles en 1967.

Notre organisation est donc inscrite sur ces quatre petits segments de chromosomes, représentant des copies d'un plan général de notre corps. Ce plan fait qu'on ne trouve jamais une paire de côtes au niveau du coccyx ou en dessous de l'occiput et que, inversement, on ne trouve jamais une vertèbre lombaire au milieu du thorax; l'embryon est donc soumis à une sorte de règlement d'application génétique; on ne pose pas le toit avant le dernier étage, on ne met pas la cave dans le galetas.

Comment cela fonctionne-t-il? Comment passer d'une suite de gènes sur nos chromosomes à une suite de structures chez l'embryon? Laissez-moi juste vous dire que l'ordre de ces gènes correspond à une petite horloge, et que le premier gène fonctionne donc avant le second, qui lui fonctionnera avant le troisième et ainsi de suite. Il faudra à peu près deux jours pour réveiller tous ces gènes architectes, deux jours de folie pendant lesquels l'embryon construit progressivement ses étages. A peu près 90 minutes par étage pour

une trentaine d'étages, de vertèbres, chez les humains; le premier gène fera le premier étage, puis le second gène se réveillera et fera le deuxième étage, puis le troisième, chaque étage étant donc un peu différent de celui d'avant ou de celui d'après, tout en respectant le même thème, en somme comme la trentaine de variations Goldberg.

Une des clés du problème se trouve donc dans la nature de l'horloge, dans le tempo, le mécanisme qui permet à ces gènes alignés d'être réveillés l'un après l'autre, en suivant strictement leur position et c'est ce problème précis qui nous occupe à l'heure actuelle. Nous savons aujourd'hui que cela fonctionne comme une sorte de pelote d'ADN, les gènes étant silencieux et que l'on déroulerait peu à peu de cette pelote, les uns après les autres, pour les activer dans le bon ordre, comme le chapelet que déroulait machinalement ma grand-mère il y a cinquante ans, place Cornavin.

Ces travaux montrent que les chromosomes dont nous avons hérités de nos parents, ou ceux que nous avons transmis à nos enfants (après un petit mélange, bien sûr) contiennent un niveau d'organisation légèrement supérieur à ce que nous pensions il y a une quarantaine d'années. Ces chromosomes contiennent déjà quatre petites images de notre future anatomie, qui font que nous ne partons pas d'une feuille entièrement blanche.

Cela nous renvoie, de façon métaphorique, au XVIII^e siècle, qui voit s'affronter, d'une part, les savants qui pensent, à raison, que l'embryon est fabriqué entièrement à chaque génération (la théorie de l'épigenèse) et, d'autre part, des savants éminents comme Buffon, qui défendaient une théorie de la préformation, par laquelle des petits homoncules, des petits hommes miniatures et repliés existent déjà dans les organes génitaux d'un des deux parents, petits hommes qui, eux-mêmes, contiennent la génération suivante, qui, eux-mêmes... On avait d'ailleurs calculé, à l'époque, le nombre de petites poupées russes ayant dû exister depuis Adam et Eve. Un des champions de cette théorie de la préformation était Charles Bonnet, ce grand savant et philosophe genevois, né d'une famille de réfugiés, père adoptif d'Horace-Bénédict de Saussure (qui était le neveu de son épouse, Madame de la Rive) et qui pensait, entre autres, que, suite à un prochain cataclysme biblique, les

hommes évolueraient en anges. La suite n'a, malheureusement, pas confirmé cette hypothèse osée, même si, malheureusement, certains semblent continuer d'y croire.

En 1740, à l'âge de 20 ans, Charles Bonnet découvre, en faisant des expériences, que les femelles de pucerons sont capables de faire des petits sans avoir vu de mâles. Il n'est donc pas étonnant qu'il ait milité dans le camp des préformationnistes, lui qui, sans le savoir, avait découvert le phénomène extraordinaire de la parthénogenèse, par lequel, chez quelques rares espèces d'animaux, dont nous ne faisons heureusement pas partie, les femelles peuvent se débrouiller de leur côté, en produisant des clones.

A la fin du XVIII^e siècle, début du XIX^e, il n'y avait pas d'étude PISA, pas de classement Shanghai, pas d'indice de performances, de course fratricide au communiqué de presse, et la science des naturalistes genevois rayonnait sur l'Europe. A tel point qu'en 1858, une année avant la parution de l'*Origine des espèces* de Charles Darwin, lorsque Messieurs Darwin et Wallace envoient finalement une lettre à la Linnean Society annonçant l'arrivée de cette fameuse théorie de l'évolution qui allait bouleverser les sciences de la vie de façon radicale et définitive, une de leurs premières références concerne les écrits d'un autre grand savant genevois, Augustin Pyramus de Candolle. Dans l'introduction de cette lettre historique, Darwin écrit, je cite: «De Candolle, dans un passage éloquent, a déclaré que toute la nature est en guerre, un organisme contre l'autre ou contre la nature extérieure». Darwin fait référence à un ouvrage de 1820 dans lequel De Candolle remarque, premièrement, que les écosystèmes ne sont pas stables et, deuxièmement, qu'ils sont colonisés par les plantes les plus performantes; ceux d'entre vous ayant un jardin le savent bien.

De Candolle, qui avait certainement lu les écrits du fameux Lamarck, est, en fait, à quelques millimètres de la Théorie de l'évolution, millimètres que, hélas, il ne franchira pas, mais qui seront franchis allégrement par Darwin vingt ans plus tard, avec cette idée-force de sélection naturelle, largement inspirée par le fameux *Essai sur le principe de population* de Thomas Malthus et sa très controversée sélection sociale: la population mondiale croît plus vite que ses

ressources et, par conséquent, les plus faibles disparaîtront (je simplifie). Peut-être De Candolle n'avait-il pas lu cet ouvrage, peut-être cet ouvrage était-il malvenu dans la ville de Jean-Jacques Rousseau et de son Contrat Social? Laissons-lui le bénéfice du doute et continuons de penser que cette théorie aurait pu naître dans la ville de Jean Calvin.

Aujourd'hui, deux siècles plus tard, la science ne se pense plus dans les mêmes termes et n'est plus l'affaire exclusive de quelques savants de la bonne société. Les enjeux économiques sont plus importants et la recherche nécessite des infrastructures de plus en plus imposantes et coûteuses. On parle de valeur ajoutée, de retour sur investissement, de marchés à conquérir, de transfert de technologie et l'on demande aux chercheurs de jouer aux chefs d'entreprise. Cette science en pleine mutation se cherche des niches dans lesquelles s'installer, comme les plantes de De Candolle, des écosystèmes dans lesquels elle puisse prospérer. Dans ce contexte, la région lémanique possède des atouts extraordinaires et, de la même façon que la Théorie de l'évolution aurait pu être genevoise, on peut se laisser aller à rêver d'une grande institution de recherche lémanique fédérant toutes les forces en présence, les étudiants passant d'un site à l'autre sans même le savoir, dépendant peut-être de nos cantons, mais soutenue massivement par un département fédéral de l'éducation, de la recherche, de la technologie et de la culture enfin matérialisé, pour faire de cette région ce qu'elle devrait être au plan scientifique et technologique, à savoir la première en Europe.

Mais toutes ces envolées lyriques, cette tendance à voir toujours plus grand, ce tropisme vers ce que l'on appelle aujourd'hui la «big science», ne doit pas nous faire oublier que la recherche reste, avant tout, une activité humaine et que ce sont, par conséquent, des simples cerveaux des femmes et des hommes que viendront les découvertes décisives du futur, celles qui changeront le monde, plutôt que de grands machins programmatiques et multi-intégrés tombant des hautes sphères de la politique nationale ou européenne. La science est subversive par nature, elle va où elle veut; la guider, c'est la perdre. N'oublions pas en effet que si l'utilisation des découvertes de la

science, de la technologie et de la recherche appliquée, est l'un des fondements de notre société actuelle, que notre futur en dépend plus lourdement, jour après jour, et qu'il faut donc la soutenir en conséquence, la science elle-même, la recherche la plus fondamentale, celle qui souvent génère cette innovation, parfois même sans l'avoir cherché, n'est au service ni de la société ni de l'économie. La science fondamentale, comme la philosophie, n'est là, au fond, que pour répondre, ou simplement pour penser, à des questions que les hommes se posent depuis le premier jour où leur cerveau le permit; d'où venons-nous, où sommes-nous? Comment sommes-nous arrivés là? Comment tout cela fonctionne-t-il? Y a-t-il un sens derrière tout cela?

Dans l'un de ses ouvrages, François Jacob mettait en doute la capacité d'un système à s'auto-comprendre; notre cerveau sera-t-il suffisant pour comprendre notre cerveau? Aujourd'hui, il semble que ce défi formidable ait basculé dans le domaine du possible et nous sommes donc peut-être sur la route de ce qui représenterait sans aucun doute le triomphe de l'intelligence humaine; comprendre comment nous comprenons. Mais, pour l'instant, satisfaisons-nous du triomphe, sans doute plus banal, mais certainement plus tangible, de l'embryon. Cet embryon nous rappelle notre statut d'animal tout en portant nos espoirs d'êtres humains. C'est un triomphe modeste, mais mérité.

