



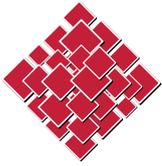
Cérémonie des doctorats *honoris causa* de l'École Pratique des Hautes Études

Éloge de Jean-Michel Verdier à Caleb E. (Tuck) Finch

Cher collègue,

L'étude de l'expression des gènes, c'est-à-dire des processus par lesquels l'information héréditaire portée par un gène concourt au fonctionnement cellulaire, constitue le fil conducteur de votre carrière scientifique. Dès les années 60-70, vous consacrez votre thèse de doctorat aux modifications de l'expression génique d'une enzyme hépatique lors d'un stress de température chez la souris âgée. Vous observez notamment que le taux de cette enzyme dans le foie met plus de temps à atteindre son plateau que chez des souris jeunes. Vous faites l'hypothèse que le problème ne vient pas du foie mais probablement de régulations extra-cellulaires en amont qui médient l'activité des hépatocytes. Dès lors, vous vous intéressez à la biologie et à la génétique de la longévité. Vos études, ainsi que celles d'autres, aboutissent à la conclusion inattendue que la part d'héritabilité dans la longévité, estimée chez des vrais jumeaux, ne comptait finalement que pour environ un tiers des phénotypes observés. En somme, notre destin n'est pas inscrit dans nos gènes (c'est peut-être désespérant pour les généticiens purs et durs, pour les prédestinationnistes de toutes sortes, mais quand même rassurant pour les autres...). Plus surprenant encore, cette proportion se retrouve également chez les modèles de laboratoire dont l'environnement est parfaitement contrôlé (alors qu'il ne l'est pas pour les êtres humains) comme la souris, la mouche *Drosophila melanogaster* ou encore le ver *Caenorhabditis elegans*. Toutes choses étant égales par ailleurs, comment expliquer en effet que deux souris issues de la même portée, avec le même fonds génétique, élevées dans des conditions strictement identiques, montrent la même variabilité que chez les vrais jumeaux ? Une explication plausible est qu'à côté d'événements déterministes (disons les gènes pour simplifier) se produisent des phénomènes stochastiques qui constituent des risques constants au cours de la vie d'un individu. Chez l'homme, en dehors des aspects purement biologiques, ces risques englobent aussi les aspects sociétaux, le style de vie, l'environnement qui se traduisent par des modifications épigénétiques, l'épigénétique étant le champ de recherche qui s'attache à comprendre **comment nos gènes vont être ou ne pas être transcrits par une cellule**, ce qui permet *in fine* plusieurs lectures d'un même patrimoine génétique.

Ces expériences vous font prendre conscience de la diversité des facteurs impliqués dans les processus de vieillissement. En 1994, vous faites paraître un livre intitulé « *Longevity, Senescence, and the Genome* » qui rassemble, sur plus de 900 pages, l'ensemble des connaissances accumulées sur la longévité, la biologie de la sénescence, la génétique du développement et du vieillissement, en particulier les influences développementales sur la longévité et la sénescence. La Fondation IPSEN ne s'y est pas trompée puisqu'en cherchant un récipiendaire de très haut niveau pour son premier prix « Longévité » en 1996, votre nom a immédiatement été retenu. Par ce geste, la Fondation IPSEN fixait définitivement la grande valeur scientifique de ce nouveau prix international.



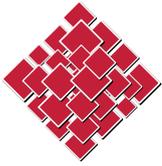
C'est ici le moment de remercier chaleureusement pour leur soutien financier à cette remise de doctorat *honoris causa* d'une part la Fondation IPSEN, créée par le groupe pharmaceutique IPSEN et placée sous égide de la Fondation de France, qui s'intéresse aux enjeux majeurs posés par notre société comme le vieillissement des populations ; et, d'autre part, l'Observatoire B2V des mémoires, porté par le groupe paritaire de protection sociale B2V, dont l'objectif est d'approfondir la compréhension des différentes formes de mémoire en lien avec l'environnement sociétal, le sens, l'histoire ou l'identité. Le soutien de la Fondation IPSEN et de l'Observatoire B2V des mémoires à vos travaux témoignent de leur attachement à une science originale, basée sur des données de recherche fondamentale, mais aussi en prise constante avec des grands questionnements sociétaux.

Si je devais définir en deux mots votre parcours scientifique, je dirais « ouverture d'esprit » et « pluridisciplinarité », caractéristiques que l'on retrouve à l'origine de vos travaux menés conjointement :

1. Avec des démographes sur le rôle des infections survenant pendant l'enfance sur la longévité et le vieillissement (je rappelle que la longévité correspond à la durée de vie maximale d'une espèce biologique, dans des conditions idéales et en absence de maladies ou accidents, tandis que le vieillissement fait référence à la détérioration progressive des fonctions de l'organisme au cours du temps) ;
2. Avec des anthropologues sur les hauts niveaux d'inflammation associés à des espérances de vie plus courtes chez les Tsimanes de Bolivie mais qui, en même temps (expression très à la mode !), présentent des taux de cholestérol très bas et ne font quasiment pas d'infarctus ou d'AVC ;
3. Avec des archéologues et des égyptologues à partir de momies péruviennes ou égyptiennes sur l'origine et l'ancienneté des maladies chroniques, en particulier l'athérosclérose et les maladies orthopédiques.

Tout au long de votre carrière, vous avez mis l'accent sur l'influence des processus inflammatoires et de la nutrition sur les mécanismes de vieillissement et de survenue de maladie d'Alzheimer dont vous êtes aussi un des plus grands spécialistes. En collaboration avec des épidémiologistes et des anthropologues, paraissait en 2007 un nouveau livre, *The Biology of Human Longevity: Nutrition, Inflammation, and Aging in the Evolution of Lifespans*, où vous proposez que les phénomènes inflammatoires notamment peuvent compromettre le développement fœtal en détournant les nutriments maternels vers des processus de défense de l'organisme, ce qui a pour conséquences une moins bonne santé et une longévité diminuée.

Cette ouverture aux grands défis scientifiques qui nous attendent s'est traduite, en 2018, par la publication de votre dernier livre, une magnifique monographie de plus de 200 pages intitulée *The role of global air pollution in aging and disease*, où vous faites le point sur l'avancée des connaissances dans ce domaine et montrez que le cœur des phénomènes de vieillissement est le résultat d'interactions gènes-environnement. À propos de la pollution de l'air, vous dites que « les particules microscopiques générées par la combustion des énergies fossiles pénètrent dans notre corps par le nez, jusque dans notre cerveau. Les cellules de celui-ci traitent ces particules comme des envahisseurs et réagissent par une réponse inflammatoire, qui avec le temps entraîne la survenue et la progression d'une maladie d'Alzheimer ». Vous proposez le terme de « gerogènes » pour les polluants de l'air impliqués dans ces processus causes de vieillissement accéléré. Pour réaliser cet ouvrage, vous vous êtes plongé dans des disciplines qui d'habitude ne dialoguent guère entre elles :



épidémiologie, chimie, démographie, biostatistique, environnement, toxicologie, architecture urbaine, bioinformatique, etc. Vous y reprenez le concept d'« exposome » initialement développé par Wild en 2005 qui correspond à l'ensemble des expositions physiques, chimiques et sociales que subit l'homme de sa conception à sa fin de vie, complétant ainsi l'effet de son propre génome. Il implique que notre programme génétique peut être exprimé, inhibé ou modulé par notre comportement et nos interactions avec notre environnement, ce qui *in fine* influera directement sur notre propre longévité.

Le grand mathématicien français René Thom, médaille Fields en 1958 et père de la théorie des catastrophes, considérait que les biologistes faisaient trop d'expériences au détriment des concepts. Il considérait que les concepts, plus que les expériences, faisaient avancer la science (ce qui, je dois dire, ne lui a pas valu que des amis parmi les biologistes !). Grâce à la pluridisciplinarité que vous avez pratiquée tout au long de votre carrière, et je dirais aussi grâce à votre curiosité permanente, vous avez proposé des concepts transdisciplinaires, c'est-à-dire étymologiquement *entre* les disciplines, concepts nécessaires à l'avancée de toute science. Vous avez montré par exemple, à partir d'expériences pilotes réalisées sur le ver *C. elegans*, qu'une proportion non négligeable de la part non héritable de la variance observée dans la longévité était due à des modifications pendant le développement, d'où le concept de continuum entre mécanismes du développement et ceux du vieillissement à une époque où on pensait qu'il s'agissait de deux champs de recherche bien distincts. Vous avez aussi montré très tôt que la sénescence des cellules de mammifères était un processus régulé qu'on pouvait étudier au niveau moléculaire, ce qui était extrêmement novateur à l'époque. Mais par-dessus tout vous avez démontré la crédibilité de la biogérontologie en tant que champ scientifique à part entière, en réunissant biologie et gérontologie, tout en y incorporant des concepts d'autres disciplines.

Ceci vous vaut aujourd'hui d'être parmi les scientifiques les plus influents du domaine. Vous apparaissez d'ailleurs dans le top 1% des scientifiques les plus cités dans le monde.

Cher Caleb Finch, cher collègue, je suis particulièrement honoré et fier de vous remettre aujourd'hui le titre de docteur *honoris causa* de l'École pratique des hautes études, et ce d'autant plus que le dialogue entre sciences dures d'un côté et sciences humaines et sociales de l'autre, que vous avez promu tout au long de votre vie, correspond singulièrement à l'état d'esprit de notre École aujourd'hui.