Cérémonie de Remise du Titre de Docteur Honoris Causa

A Madame la Professeure Elaine MARDIS

Evry le 31 janvier 2018

Sommaire

Discours Introductif	p 2
Adresse faite au moment de la remise du titre de Docteur Honoris Causa	p 6

Discours Introductif

Madame la Professeure Elaine MARDIS,

Bienvenue à l'Université d'Evry !

Permettez-moi tout d'abord de faire un rapide tour d'horizon de notre établissement.

Cette université, multidisciplinaire, est âgée d'à peine plus de 25 ans. C'est bien jeune au regard des vénérables institutions qui vous ont accueillie et où vous avez exercé votre art.

Votre présence aujourd'hui est un immense honneur, c'est une fierté, c'est aussi une évidence au regard de notre ambition qui, comme la vôtre, est toute entière orientée vers la transformation de notre monde d'une façon inédite, surprenante et durable.

Notre ambition est portée par le travail ardent d'un ensemble de laboratoires pour mettre Evry à la pointe des biothérapies innovantes. Tous sont présents ici dans cet amphithéâtre pour vous honorer. Pour être à la pointe des biothérapies innovantes, les recherches se déploient dans le domaine des cellules souches au laboratoire ISTEM et l'on sait son succès pour réparer la peau ou la rétine. C'est aussi le travail de conception de vecteurs pour la thérapie génique intégrative pour le muscle - *et c'est un défi ardu* - ou pour des applications en immuno-hématologie à Généthon. Nous venons, je vous l'annonce, d'obtenir la création par l'INSERM d'un Accélérateur de Recherche Technologique sur la thérapie génomique, ici, à Evry. Notre ambition est également alimentée par des recherches théoriques et appliquées sur les interactions moléculaires multi-échelles au sein des laboratoires LAMBE et SABNP.

Toutes ces avancées s'appuient sur la connaissance approfondie des génomes que l'on génère en partie ici grâce à l'extraordinaire dynamique et la concentration de cerveaux de l'Institut François Jacob du CEA. Cet institut inclut le Centre National de Recherche en Génomique Humaine (CNRGH), détenteur d'une longue expertise en génotypage et séquençage, maintenant totalement investi dans la recherche de signatures génomiques à la source de phénomènes pathologiques notamment le cancer ou bien de signatures génomiques témoins de l'impact de notre environnement sur notre propre génome.

Ce sont ici encore dans l'Institut François Jacob, à Evry, que sont menés les grands projets de métagénomique du Genoscope qui transforment radicalement notre vision du peuple microscopique qui habite notre planète, et apporte une information précieuse sur les équilibres qui régissent ses multiples interactions et relations de dépendance. Ces travaux trouvent un prolongement naturel dans l'analyse fine du métabolisme appuyée par la génomique au sein de l'Unité de Génomique Métabolique avec des applications en biologie de synthèse dont le potentiel est sans limite.

Tous ces travaux ne peuvent vivre sans formalismes statistiques et sans une bioinformatique puissante, avancée. On sait bien sûr qu'une des clés des succès en matière de génomique réside là, dans cette conjugaison de la bioinformatique et des statistiques et vous en êtes, Madame la Professeure MARDIS, l'ardente ambassadrice. Cette conjugaison, fait partie des recherches et travaux encore menés au CNRGH, au Genoscope, dans notre laboratoire de mathématique et de modélisation ainsi qu'au laboratoire IBISC dont les travaux sont concentrés sur l'analyse et la

compréhension de systèmes complexes vivants et artificiels et le développement d'interfaces interactions homme/machine souples.

L'expertise que vous sentez transpirer de ce tour d'horizon rapide est le terreau d'une autre dynamique. D'une dynamique industrielle unique en France et au premier rang en Europe portée par Genopole et par l'AFM-Telethon, cela vous sera présenté dans quelques instants par Jean-Marc Grognet. Cette dynamique se porte vers le malade, c'est évident, pour soigner des maladies incurables, mais vise également à répondre aux grands enjeux sociétaux notamment ceux de la transition énergétique, de l'environnement ou de la chimie verte en s'appuyant sur les biotechnologies.

C'est pour toutes ces raisons, pour cette concentration des savoirs et de leurs applications que la France a enfin choisi Evry comme centre d'expertise d'instruments et de méthodes pour le plan que vous connaissez bien, ce plan France Médecine Génomique 2025 qui va apporter dans les toutes prochaines années la génomique au lit du malade partout en France comme un nouvel outil puissant de diagnostic et pour orienter les traitements personnalisés.

Traitements personnalisés, médecine de précision, cela nous amène très naturellement à vous, à votre carrière, à ce que vous avez apporté au monde et dont l'écho résonne fortement ici à Evry. Je ne peux rentrer dans les détails de votre activité foisonnante pour nos auditeurs qui sont nombreux et qui viennent de tous les horizons pour vous entendre et vous saluer. Néanmoins, pour vous résumer, si je peux l'oser, je dirais qu'une des caractéristiques de votre parcours est d'avoir fait basculer un champ, celui de l'exploration de notre diversité génétique, du stade de l'artisanat à celui de l'âge adulte, pour en faire la génomique d'aujourd'hui, cette industrie à haut débit qui nous inonde de données massives.

Ce chemin a nécessité de faire évoluer l'art du séquençage en y introduisant une rationalité rigoureuse qui couvre le chemin complet de la prise d'échantillon au rendu final des résultats, pour que l'ensemble soit de qualité, pour constituer une source de données fiables qui est à la base de toute valeur ajoutée quel que soit le domaine visé pour l'utilisation de ces données.

Cette transformation d'un pan entier de la recherche instrumentale, vous l'avez réussi, car au-delà de votre expertise en matière de technologie, il vous en a fallu une autre, capitale, celle que vous possédez en étant cette entrepreneure hors pair que tout le monde salue.

Les progrès fulgurants que vous avez apportés dans l'industrialisation du séquençage vous ont naturellement amenée à être rapidement et totalement impliquée dans le consortium international qui a apporté à l'humanité la première séquence du génome de l'homme.

Ce *Human Genome Project*, on le sait, a mobilisé pendant 13 ans des équipes à travers le monde dont celle d'Evry. Une de ses motivations était bien, au-delà de la recherche fondamentale, qui est essentielle, d'apporter la matière pour comprendre les causes des affections héréditaires ou acquises qui nous touchent tous.

L'ère naissante de la génomique à haut débit, que vous avez fortement contribué à mettre sur une rampe de lancement, vous a ainsi rapprochée de la clinique humaine, de l'homme souffrant, ce qui était loin de votre formation initiale.

C'est alors le début d'une autre série de succès qui vous honorent.

Et pour cette bataille, vous avez été guidée par votre intuition, par l'intime conviction que toute cette connaissance était mure pour soigner. Votre premier succès pour guérir s'appuie sur votre idée de séquencer entièrement le génome d'une tumeur cancéreuse afin de le comparer à celui du tissu sain de la même personne pour tenter de mettre en évidence des éléments qui permettraient d'orienter le traitement de ce cancer, de le personnaliser. Le coût et la chance de succès semblaient tous deux déraisonnables aux yeux du NIH qui a refusé de vous financer, et ce n'est que grâce à votre pouvoir de conviction que vous avez pu trouver ET le mécène ET le million de dollar nécessaires à l'époque pour mener à bien ce projet. Le résultat tout le monde le connaît, fut de pouvoir proposer un traitement inédit mais parfaitement adapté à ce patient.

Ce patient que vous avez sauvé ! Vous avez sauvé votre première vie il y a maintenant presque 10 ans.

C'était, il est vrai, un pari risqué, et vous n'aviez d'ailleurs pas tout à fait les méthodes notamment bioinformatiques pour y arriver, cela montre à nouveau votre audace, votre esprit visionnaire. C'est pourquoi ce succès maintenant légendaire a représenté un tournant dans votre carrière qui elle-même est en train de devenir en entier une odyssee, j'en suis convaincu. Car à partir de là, grâce à la baisse incroyable des coûts de séquençage, grâce à la fiabilisation des données qui s'améliore d'année en année, vos travaux ont ouvert une nouvelle route dans laquelle vous vous êtes engouffrée avec encore d'immenses succès pour personnaliser le traitement du cancer par la pharmaco-génomique. Cette science consiste à mettre en adéquation un traitement médicamenteux avec les causes moléculaires profondes du cancer pour sortir des sentiers classiques du traitement du cancer où la part du hasard est trop grande, avec trop d'échecs, trop d'effets secondaires.

Mais là encore, avec cet esprit de pionnier qui vous habite, la pharmaco-génomique ne vous a pas suffi ! Maintenant c'est une toute autre ambition qui vous porte, vous vous êtes lancée avec brio dans l'immunothérapie, dans la vaccination « personnalisée » du cancer. Une vaccination à la carte, adaptée à chaque individu, en s'appuyant sur la connaissance des protéines anormales fabriquées par le cancer, ces fameux néo-antigènes qui sont des cibles de choix.

Voilà la nouvelle corde à votre arc, j'allais dire en attendant la suivante, et comprenez Mesdames et Messieurs, qu'il s'agit bien ici d'un nouveau pas décisif. Il s'agit de mettre au point des traitements qui s'affranchissent cette fois de toute administration de médicaments anticancéreux dont on connaît l'énorme impact négatif sur la qualité de vie.

Madame la Professeure MARDIS, votre parcours si brièvement résumé a un centre : « Rationaliser », rationaliser pour que les données soient rendues avec zéro défaut. C'est en effet uniquement par la création d'une « démarche qualité » sévère que vous avez mise en œuvre que vous avez obtenu tous ces succès qui vous ont comblée. C'est aussi une exigence intellectuelle pour poser les bonnes questions ; pourquoi dans certains cas 10% des patients, en apparence condamnés, peuvent répondre positivement à un médicament, mais surtout pourquoi les 90% autres patients ne répondent pas à ce même traitement ?

Votre trajectoire, on le voit, s'inscrit parfaitement dans ce devoir de connaissance que conseillait l'aphorisme inscrit au fronton du temple d'Apollon à Delphes « Connais-toi toi-même ». Aphorisme magistralement mis en œuvre par Socrate pour approcher de la vérité.

Ce que vous avez créé est à mes yeux en ligne avec rien moins que cet esprit de Socrate, avec ce qu'il nous proposait il y a plus de 2 000 ans, car la génomique permet au monde, à l'homme de se connaître comme jamais. Le séquençage profond dans toute les dimensions, et à haut débit est un nouvel observatoire, un incroyable observatoire, une pupille qui apporte des données sur notre moi profond pour savoir qui nous sommes, en entrant dans l'intérieur de notre propre intimité, d'une façon inédite et révolutionnaire.

Car le génome et ses extensions explorent la complexité profonde de l'homme - les fondements de ce qu'il est -, il témoigne aussi de notre histoire évolutive, et montre que nous portons tous une part de nos ancêtres qui eux aussi ont évolué pour devenir aujourd'hui nos cousins, je parle de nos cousins les plantes et les animaux. Et c'est alors que la parole de Pascal prend un sens nouveau quand il s'exclamait « Quelle chimère est-ce donc l'homme ! »

Et au-delà de tout cela, de cette extraordinaire plongée dans le temps passé qui nous amène au présent, nous voyons que la génomique sera le pivot de toute description du normal et du pathologique, de l'inné et de l'acquis, de l'impact de nos comportements et de notre « frottement au monde », j'entends de nos habitudes et expositions. Ce génome nous éclairera sur demain car il porte en nous les messages de notre futur !

Vous avez ainsi ouvert une fenêtre sur un univers constitué d'une multitude d'autres univers emboîtés, aux implications sociales et sociétales majeures. Et je reviens ainsi à l'aphorisme du temple d'Apollon à Delphes. Tout le monde en sait la première partie « Connais-toi toi-même » et oublie parfois la seconde « Laisse le monde aux Dieux ». Socrate lui-même en son temps avait volontairement négligé cette seconde partie car il souhaitait transformer l'homme pour reprendre aux dieux ce que les hommes leur avaient donné. Cela à cette époque où la mythologie dominait le monde ; un dieu était responsable de tout événement heureux ou malheureux. Les hommes n'étaient pas responsables, ne s'interrogeaient pas sur eux-mêmes. On sait tous la fin de Socrate, on sait son rejet par la société athénienne, on sait le procès qu'elle lui a fait, la condamnation à mort ; tout cela accéléré par la chute d'Athènes face aux spartiates. Il fallait un coupable...

Je me permets cet écart car, aujourd'hui comme hier, la science et la technologie ne peuvent ignorer la réflexion sur la condition humaine. Nous faisons « fulgurer » la science, et malgré l'éclairage que la science apporte, parallèlement à cela les fanatismes persistent, menacent. Il nous faut donc nécessairement avancer avec les humanités pour ne pas se tromper de chemin, pour que la science soit intelligible et qu'elle n'écarte pas la poésie, qu'elle laisse une voie au sacré. Et je sais votre engagement pour le dialogue Science-Société qui vous honore et qui implique que l'on se comprenne, car comme le disait encore Socrate à Alcibiade, « *Mieux vaut une ignorance qui se connaît qu'une ignorance qui s'ignore* » car là est la source de tous les fanatismes.

La connaissance des génomes est, quand on prend la peine et le temps de s'y pencher, un extraordinaire message de paix ; il nous reste à nous, scientifiques de le faire comprendre.

Je vous remercie Mesdames et Messieurs de votre attention et de votre patience.

Patrick CURMI

Evry le 31 janvier 2018

Adresse faite lors de la remise du titre de Docteur Honoris Causa

Madame la Professeure Elaine Mardis,

It is my profound pleasure and honor, with all the due respects, to deliver you the title of Docteur Honoris Causa in the name of Université d'Evry-Val-d'Essonne.

For you, being a visionary,

For you, being a pioneer thanks to your disruptive ideas, and more importantly for doing the job!

For your achievement to provide the world with revolutionary skills to decipher the complexity and dynamics of genomes,

For you, being a woman in science, which should not be, but which still remains a fight!

For the message of peace and hope embedded in the knowledge of Genomes,

For you being at the forefront of those next generation fights that will provide human being more safe and precise means...

to just save lives.

Patrick CURMI

Evry le 31 janvier 2018