

Entretien avec Bernard Malissen

Suzy Mouchet, Jean-François Picard
26 janvier 2006, CIML Marseille



Photo Nancy Coste

De la préhistoire à la biochimie

J'ai toujours été passionné par la préhistoire et par les origines de l'homme. D'où vient l'homme, pourquoi est-on là, quelle est notre histoire ? Je me souviens qu'à sept ans, gamin dans le Sud-Ouest, j'étais déjà passionné et j'ai participé à beaucoup de fouilles archéologiques, j'ai d'ailleurs des publications. Quand j'ai eu vingt ans, j'ai commencé la faculté de sciences, toujours avec l'idée de faire de la préhistoire. Mais il s'est produit un petit déclic. En histoire comme en préhistoire, c'est difficile d'avoir une validation de son hypothèse, or, une science expérimentale, c'est aussi un jeu. C'est une dimension que n'ont ni l'histoire ni la préhistoire, qui restent de la pure spéculation. Vous pouvez faire de superbes constructions sur comment était un habitat, mais vous n'aurez jamais de validation en retour. Comme je m'étais rendu compte que pour faire des fouilles archéologiques, de la paléontologie, il fallait avoir une bonne teinture de sciences exactes, mes profs m'ont dit de repasser dans la filière scientifique. Puis je suis passé en faculté de sciences, mais, en seconde année, il s'est produit un basculement et j'ai décidé de m'immerger totalement dans la biologie et la génétique. À l'époque, j'étais à Bordeaux où l'on était très bon en préhistoire, mais en biologie, c'était assez vieillot. Je croisais des gens qui s'intéressaient aux salamandres, aux batraciens et un petit peu déjà à l'immunologie. En immunologie, on faisait des greffes de peau de souris, mais, esthétiquement, cela me dégoûtait. En revanche, l'embryologie, je trouvais cela magnifique. Voir se constituer un être humain et essayer de comprendre. Pour me faire un peu d'argent, j'ai travaillé en histologie dans ces laboratoires qui faisaient de la biologie, de la zoologie expérimentale.

Et puis arrive, la loi Debré avec le service militaire à 23 ans (je suis né le 29 novembre 1953). Donc, j'ai été obligé d'interrompre mes études, mais j'avais postulé pour être scientifique du contingent. Un vieux professeur de zoologie m'avait dit : "*je vais essayer de voir si vous pourriez aller à Clamart (hôpital Percy)*", mais les hasards ont fait que j'ai reçu une affectation à l'Institut de médecine tropicale du Pharo, à Marseille, ville où je n'avais jamais mis les pieds. J'y ai appris à faire beaucoup de choses, de l'histologie et de l'anatomopathologie. Toutefois au Pharo, la cadence de travail était particulièrement lente. Mais j'avais des copains ingénieurs qui faisaient leur service militaire et qui voulaient avoir des certificats en plus. Un certificat venait d'être créé, le "C4" d'immunologie de Michel Fougereau, c'était sa première année. Mes copains allaient tous les après-midi à la fac à Saint Charles. Donc, je me suis pointé de manière clandestine pour écouter les cours d'immunologie. Et puis un jour de mars, je m'en souviendrai toujours, Fougereau nous a dit : "*je vous distribue des formulaires car il faut que vous vous inscriviez aux TP.*"

- *Professeur, je vous prie de m'excuser, mais je ne suis pas inscrit*
- *Pourquoi ne vous inscrivez-vous pas ? Cela ne vous engage à rien*"

Et c'est comme cela que je me suis retrouvé classé premier au certificat C4.

Michel Fougereau était un extraordinaire chimiste des protéines. La manière dont il présentait le grand problème de l'immunologie était particulièrement élégante : comment un système peut-il construire suffisamment de molécules pour capturer n'importe quel antigène ? Mon épouse, qui était biologiste végétale, et moi, plutôt zoologiste, étions très intéressés par la biochimie, la biophysique, mais ces sujets étaient immenses... Alors, nous nous sommes débrouillés pour faire une double maîtrise avec des certificats d'un côté et de l'autre. Ce qui nous a amené à considérer que pour comprendre la vie, il y a deux outils : la génétique et la biologie moléculaire. Mais à l'époque, on balbutiait, la biologie moléculaire ne disposait pas encore des enzymes de restrictions. Les laboratoires travaillaient encore sur les ribosomes.

Le Centre d'immunologie de Marseille Luminy (CIML)

Michel Fougereau travaillait avec des généticiens, mais aussi avec des cliniciens comme Claude Mawas. Celui-ci venait d'ouvrir son labo qui était encore vide et je me félicite encore aujourd'hui d'y être allé. C'était une forte personnalité qui nous laissait une liberté totale. Il supervisait le HLA et représentait la partie transplantation de l'école Jean Dausset. La partie immunoglobulines moléculaires était celle de Fougereau. Il y avait donc là deux blocs qui ont fusionné pour donner naissance au Centre d'immunologie de Luminy. Cette période a été un âge d'or, les débuts de ce centre ont été extraordinaires. Le campus était encore vide, juste ce bâtiment et rien autour si ce n'est des corbeaux. C'était magnifique, je me suis dit "c'est l'endroit où j'aimerais bien vivre". Comme mon épouse était restée à Bordeaux, je pouvais passer trois soirs chez les uns et les autres : ils ne voulaient pas me laisser tout seul. C'est comme cela que je me suis promené sur le campus.

Le fondateur du Centre de Luminy, François Kourilsky, avait de remarquables intuitions. Il était allé à Oxford dont il avait ramené les anticorps monoclonaux qui ont valu le Nobel (1984) à George Köhler et Cesar Milstein et que Michel Pierrès a introduit à Luminy. François Kourilsky et Michel Pierrès ont eu l'idée d'utiliser les monoclonaux et les appliquer à l'immunologie, ce qui a donné naissance à l'entreprise Immunotech dont s'est occupé Michel Delage, un polytechnicien. Delage était extraordinairement compétent sur les radio-immuno-anticorps, et dosait, grâce à la dialyse à partir d'anticorps monoclonaux, des quantités très faibles d'antigènes. Il aimait citer l'Evangile selon Saint Luc, qui était médecin et donc considéré comme un ami sûr. Le Christ raconte la parabole du repas... Au début il y avait de grands invités qui disaient qu'ils viendraient mais qui se sont tous excusés... Or, à Luminy ce sont les gens un peu atypiques qui sont venus, mais ils étaient tous très forts sur le plan technologique. J'y suis arrivé à la deuxième année. Pendant longtemps, nous étions moins d'une cinquantaine. Puis nous nous sommes développés pour atteindre deux cents personnes.

J'ai fait ma thèse sur la génétique des HLA. Le grand regret de la vie est que j'aurais voulu être à la fois scientifique et médecin, cela vous donne une ouverture énorme et, bien sûr, vous donne beaucoup d'entrées si vous voulez faire de la recherche clinique. C'est la raison pour laquelle je voulais partir aux Etats-Unis, m'immerger dans la biologie moléculaire et le génie génétique. Je suis donc allé au California Institute of Technology (Caltech), de 1982 à 1984, dans l'un des meilleurs endroits au monde, chez Leroy Hood, celui qui a créé tous les outils de la révolution génique, les séquenceurs d'ADN, les synthétiseurs, etc. C'était extraordinaire, tous les grands de l'immunologie avaient la double casquette MD et PhD. Bien sûr, ils ne faisaient quasiment plus de clinique, mais leur double formation leur donnait beaucoup de possibilités, ne serait-ce que pour développer des sociétés en recherche pharmacologique. Quand je suis revenu de Californie, je me suis remis à la souris grâce à l'aide de Claude Mawas. J'allais à l'hôpital Nord de Marseille et les médecins du bloc me donnaient leurs prélèvements du matin. C'était ridicule comme système, mais si vous vouliez étudier les maladies, il était important de bien connaître les dossiers pour pouvoir les discuter. Donc, j'ai fait de la souris, avec l'obligation - car on reçoit quand même beaucoup d'argent de l'Etat - de valoriser cela. Se poser la question : n'y a-t-il pas une maladie humaine équivalente ? En fait, Mawas est l'un des rares biologistes intuitifs que je connaisse. Il arrivait avec de nouvelles hypothèses qui allaient à l'encontre des autres, mais c'est lui qui avait raison. J'ai plutôt une vision analytique des choses et Claude avait une vue très synthétique, très intuitive, ce qui est rare en biologie. Il était très impressionnant. De la même manière, [Alain Fischer](#) et Marina Cavazzana-Calvo sont des personnes pour qui j'ai une admiration sans borne. Ils arrivent à cumuler brillamment une activité clinique et la recherche en immunologie. Je pense qu'il faut être humainement exceptionnel pour assumer. Necker est l'un des meilleurs lieux d'analyses du système immunitaire de l'homme dans le monde.

L'immunogénétique

Le champ français de l'immunologie était dominé par la théorie du réseau, l'idiotypie. On essayait de démonter le système en ses composants. On ne voulait pas s'embarquer dans des théories aléatoires, car on manquait de base. Le champ était dominé par des théoriciens avec l'hypothèse des cellules suppressives, mais ce qui, en définitive, s'est révélée une illusion. Elles n'existent pas. Moi, je me suis beaucoup battu pour réduire, séparer le système en ses morceaux et, finalement, c'est cette approche qui s'est trouvée vérifiée. Jusqu'à ce que je sois parti aux Etats-Unis, le jeu était d'essayer de réduire la complexité du système immunologique, de le fractionner en sous-populations en clones lymphocytaires, de les faire pousser pour les soumettre à la biologie moléculaire et à la fabrication d'anticorps monoclonaux. C'est une phase de réduction du système en ses composantes qui va jusqu'au séquençage du génome. Même si on revient sur une approche plus systémique aujourd'hui, on le peut car on a acquis les éléments. Jusque dans les années 1990, j'ai passé ma vie à démonter les éléments du système et à les remonter. Ma contribution était de comprendre comment, lorsqu'on prend une cellule complètement neutre et que l'on rentre un gène, deux, trois, quatre, cinq,... on reconstitue une petite facette du système immunitaire. On lui confère des fonctionnalités, donc, c'est ce jeu de construction qui s'applique aujourd'hui à des souris. On essaye de sortir un gène, d'en remettre un ou de changer son patron d'expression. La génétique est d'une approche très élégante, par rapport à celle de la biochimie. Vous prenez des cellules, vous les cassez, les relations entre les molécules sont perdues, alors qu'en génétique, vous enlevez ou faites faire une mutation ponctuelle d'un gène en essayant de ne pas trop déranger le système. C'est comme si vous jetiez vos cannes à pêche pour attraper des poissons. Ce qu'il faut savoir c'est bien ferrer le poisson car c'est la seule chose que l'on contrôle... On connaît tellement peu de choses qu'il est difficile de prédire un résultat et souvent, le plus intéressant, ce sont les résultats qui sont imprédictibles car ils vous désignent quelque chose d'inattendu et cela vous ouvre des perspectives...

Aujourd'hui, certains chercheurs parlent d'un déficit de réflexion théorique en biologie.

La biologie n'a pas atteint encore l'état des maths ou de la physique où les gens ont des intuitions. Ils théorisent un résultat et après ils en font la démonstration. En biologie, vous ne pouvez pas le faire, car on ne connaît pas assez le système. C'est la conclusion de l'un de mes textes, en biologie on n'invente rien ou alors si l'on invente c'est à la manière des archéologues qui découvrent un objet dans un sol. Quand j'ai commencé, nos plus grandes manipulations duraient deux semaines. Donc, on pouvait voir pousser notre affaire et bâtir des théories. Aujourd'hui, les manipulations dans lesquelles je m'engage avec les étudiants nécessitent deux ans pour obtenir des résultats. Vous êtes aspirés, piégés par la lourdeur pour atteindre le niveau moléculaire. Comment traiter ce savoir ? Il y a des champs entiers de l'immunologie dont je suis incapable de dire si c'est bon ou mauvais. Et pourtant, j'essaye d'être ouvert, je lis, environ 200 articles par semaine. Quel est le niveau de réduction qu'il faut atteindre pour comprendre le système, prédire son développement, le manipuler de manière rationnelle ? Je pensais qu'il fallait atteindre un niveau très bas. J'ai eu une discussion avec des amis physiciens qui m'ont dit que "si l'on veut construire des ponts, la théorie de la mécanique suffit. Il n'est pas nécessaire de connaître la physique quantique". Alors, en biologie, jusqu'où faut-il aller dans le réductionnisme pour commencer à voir des parts de l'objet qui fonctionne ? Cela me semble un problème très intéressant, mais je n'ai pas de réponse...

"Molecular Biology of T Lymphocyte Interactions" à l'université de Marseille

A 40 ans, j'ai pris la responsabilité du laboratoire de biologie moléculaire des lymphocytes T, j'étais encore très jeune. Lorsque j'ai accepté, j'ai dit aux collègues : "si je prends ce Centre, je ne sais pas ce qu'il sera dans dix ans, mais je vous promets qu'il ne sera pas comme il était avant". Bien sur, j'ai dû développer mes fonctions de directeur, mais j'avais beaucoup appris au Caltech. Assez rapidement, je me suis rendu compte qu'il faudrait aller chercher de l'argent à l'extérieur. Lorsque j'étais en Australie, il y a sept ans, j'avais noté que tous leurs labos étaient dotés de "Grants Officer", à la fois scientifiques et plus ou moins managers, j'ai réussi à convaincre une collègue d'assurer cette fonction. Elle était un peu hésitante, au début, mais elle a fini par accepter et aujourd'hui elle ne quitte pas le labo avant 21 heures. C'est elle qui nous a permis d'avoir tous les contrats européens. De même, il a fallu financer le nouveau bâtiment. Tout cela, c'est la dimension politique qui m'a pas mal occupé, mais il y a aussi la dimension psychologique d'un directeur. Les gens veulent vous voir pour se confesser, il y a un côté maïeutique... François Kourilsky m'avait prévenu : "Si tu prends cette fonction, il faut que tu sois capable de recevoir les gens depuis le chef d'atelier jusqu'aux chefs d'équipes". Finalement, j'ai eu une triple vie. L'une pour gérer le centre de Luminy, la vie dans mon laboratoire, grâce aussi à Marie Malissen, mon épouse, et ma vie théorique pour lire de la biologie. Là,

je suis dans une phase de théorie pour essayer de mettre en forme, de repositionner des choses pour voir où il faut aller. La recherche ne s'arrête jamais. Francis Bacon disait qu'il vaut mieux une idée énoncée de manière fausse qu'une idée énoncée de manière floue. Au moins, cela amorce le processus dialectique. L'activité de recherche comporte une phase égoïste, il faut se cacher pour pouvoir lire. À ce moment, lorsque vous ne parlez à personne pendant une ou deux semaines, vous commencez à élaborer. La recherche appliquée ? Je me dis qu'on ne peut pas se permettre de recevoir autant d'argent de l'Etat et de refuser les incitations. Ma vue est "spinozienne", le matin, vous polissez vos miroirs et, l'après-midi, vous êtes dans votre jardin secret. Mais j'ajoute que cela ne me dérange pas de travailler sur des programmes, comme le Biotox de l'Inserm et, en même temps, sur la cristallographie du récepteur T où l'on s'est d'ailleurs fait doubler par les Américains. Quand Jacques Strominger a découvert le mur bactérien en étudiant le principe d'action de la pénicilline (vingt ans de travaux), il a investi une partie de ses ressources pour la première structure tridimensionnelle des HLA. Ainsi, c'est moi qui ai voulu rester couplé à l'Institut de cancérologie et d'immunologie de Claude Mawas, afin de garder un pied dans la clinique.

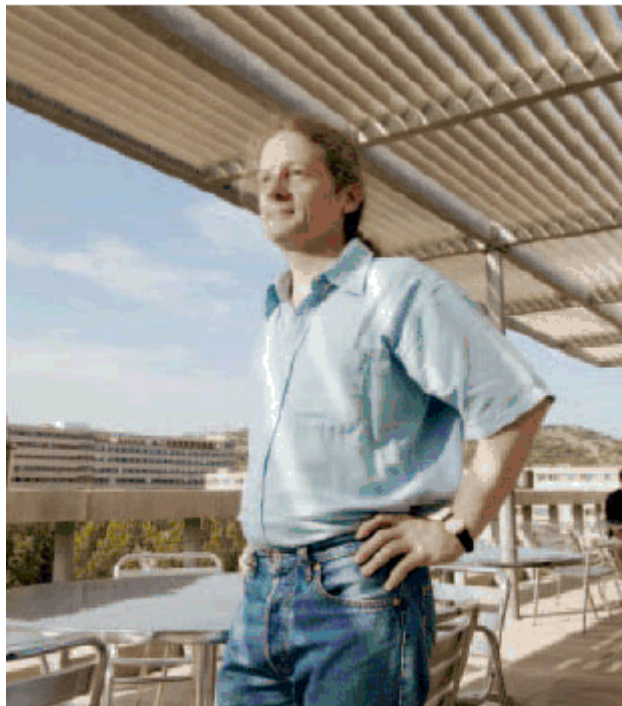


Photo Nancy Coste