



La lettre du Collège de France

28 | avril 2010
La Lettre n° 28

Hommage à Jean Dausset

Laurent Degos



Édition électronique

URL : <https://journals.openedition.org/lettre-cdf/1095>
DOI : 10.4000/lettre-cdf.1095
ISBN : 978-2-72260-117-8
ISSN : 2109-9219

Éditeur

Collège de France

Édition imprimée

Date de publication : 1 avril 2010
Pagination : 34-35
ISSN : 1628-2329

Référence électronique

Laurent Degos, « Hommage à Jean Dausset », *La lettre du Collège de France* [En ligne], 28 | avril 2010, mis en ligne le 23 mai 2011, consulté le 17 août 2022. URL : <http://journals.openedition.org/lettre-cdf/1095> ; DOI : <https://doi.org/10.4000/lettre-cdf.1095>

Tous droits réservés

JOURNÉES JEAN DAUSSET

Colloque organisé par la
chaire de Médecine expérimentale,
Pr Pierre Corvol
8-9 janvier 2010

Jean Dausset nous a quittés en juin 2009. Titulaire de la chaire de Médecine expérimentale au Collège de France de 1977 à 1987, Jean Dausset était non seulement un grand chercheur, mais aussi un enseignant hors pair. Je m'appuierai sur quelques textes produits au Collège de France et qui ne sont pas tous publiés – la présentation de la chaire par François Jacob, la leçon inaugurale au Collège de France, la leçon de clôture de ses cours en 1987, notamment – pour donner un aperçu de l'homme et de ses travaux.

Jean Dausset est l'auteur de l'une des découvertes les plus importantes en matière d'immunologie : le groupe HLA. Tout part d'une observation de 1952 : remarquant une agglutination des globules blancs en présence du sérum d'un donneur polytransfusé, il a l'idée qu'on pourrait l'expliquer par la présence dans le sérum du donneur d'anticorps responsables de cette agrégation. En 1958, il démontre l'existence d'un groupe leucocytaire, à l'instar des groupes sanguins portés par les globules rouges. Il formule l'hypothèse qu'il existe des groupes tissulaires qui marquent en quelque sorte l'identité biologique d'un individu. Entre 1952 et 1958, le système HLA est né.

En 1976, François Jacob présente Jean Dausset à l'Assemblée des professeurs et indique que « l'ensemble de ses observations ouvre un immense domaine pour l'immunologie et la pathologie. Bien au-delà des simples groupes leucocytaires étudiés à l'origine, le système d'histocompatibilité HLA représente une unité fonctionnelle de première importance. C'est le véritable centre commandant la

défense de l'organisme aussi bien contre les agressions externes que pour le maintien de l'intégrité de l'organisme. » Il souligne la précision du marqueur et remarque l'extraordinaire diversité qu'il rend possible : « à part les vrais jumeaux, aucun individu ne peut être semblable à un autre » - aujourd'hui, les développements de l'épigénétique permettent d'affirmer que même dans ce cas, les individus ne sont pas semblables.

Dans sa leçon inaugurale, Jean Dausset soulignait que l'étude du complexe HLA n'avait pas encore livré tous ses secrets. Il espérait « que la connaissance de plus en plus précise des mécanismes intimes de la réponse immune permettra de contrôler à volonté cette réponse dans son versant positif d'immunisation ou son versant négatif de tolérance ». L'une des expériences de greffe de peau qu'il a réalisées sur des volontaires sains pour démontrer le complexe d'histocompatibilité chez l'homme est une superbe expérience d'investigation clinique, d'une simplicité, d'une élégance et d'une fécondité extrêmes. C'était un point de départ qui permettait d'envisager l'utilisation du phénotypage puis du génotypage HLA pour garantir la meilleure réussite de la greffe. Par la suite, Jean Dausset a joué un rôle essentiel dans France Transplant et la recherche de donneurs compatibles pour les greffes. Les applications sont nombreuses. L'une de celles auxquelles il tenait beaucoup est l'utilisation du génotypage HLA pour le suivi des populations, leur migration, leur isolement, la fusion de populations, etc. Tous ces développements étaient en germe dès la leçon inaugurale de 1977-78.

Jean Dausset était un constructeur. Il a créé en 1984 le Centre d'étude du polymorphisme humain (devenu



depuis Fondation Jean Dausset) : il avait compris l'importance de ce polymorphisme pour caractériser le caractère unique de l'individu et promouvoir ainsi une médecine prédictive. Ce travail a permis l'établissement de la carte génétique humaine. Dans ce domaine, son œuvre a été essentielle et féconde : de 2000 polymorphismes humains connus en 1992, nous sommes passés aujourd'hui à plusieurs millions.

Entre 1955 et 1958, Jean Dausset a animé la réforme des CHU, fidèle aux idées de Claude Bernard, qui écrivait en 1865 que « la médecine ne finit pas à l'hôpital, elle ne fait qu'y commencer ». Cette réforme est considérée comme un modèle de collaboration bien pensée et réalisée entre l'administration, les scientifiques, les médecins et les politiques.

François Jacob, en 1976, avait souligné les qualités propres à ce chercheur fécond et doué d'une grande curiosité pour les aspects les plus divers de la recherche, indiquant qu'il était « l'un des rares hommes capables de poser des problèmes redoutables de médecine en termes de biologie ». De fait, Jean Dausset avait indiqué dès 1975, dans sa plaquette de présentation au Collège de France, des associations possibles entre les

antigènes HLA et les pathologies. Le nombre d'applications de ce principe est aujourd'hui immense. Dans sa leçon inaugurale, il indiquait que, pour la première fois, la médecine peut être orientée dès la naissance selon les prédispositions génétiques des individus, ouvrant la perspective d'une médecine préventive personnalisée, plus efficace et moins onéreuse. On peut espérer attaquer voire réduire, disait-il, « l'un des bastions les plus solides et les plus inébranlables

d'injustice parmi les hommes : celui de l'inégalité innée devant la maladie ».

Autre marque de son humanisme éclairé, dans son dernier cours de 1997, il mettait en garde contre les risques que pourrait entraîner « la connaissance de ces jeux de gènes conférant une susceptibilité accrue aux maladies ». Deux écueils lui semblaient menaçants : violer l'intimité individuelle et familiale, et ouvrir la porte à des sélections

arbitraires et abusives de gènes menant à un « faux eugénisme ». Optimiste malgré tout, il appelait à une réflexion où la science et l'éthique devaient trouver leur place et manifestait son espoir dans le génie génétique : « toute nouvelle connaissance est une libération, toute ignorance est une limitation, car il ne faut pas confondre la connaissance qui est le propre et l'orgueil de l'homme avec l'utilisation bénéfique ou dangereuse des connaissances ». ■

Pr Pierre Corvol



Compte-rendu de la matinée consacrée à l'immunologie cellulaire HLA, soi et non-soi : une perspective systémique

La découverte du système HLA – et de son homologue H-2 chez la souris – a eu d'immenses répercussions en immunologie. Plusieurs ont été évoquées lors d'une première séance sur l'immunologie cellulaire, présidée par M. Sasportes (Paris). Les gènes codant pour les antigènes majeurs d'histocompatibilité sont très polymorphes. On connaît aujourd'hui plusieurs milliers d'allèles de gènes codant pour les antigènes « classiques » de classe I et II. Comme chaque être humain possède trois gènes de chaque classe, le plus souvent différents sur les deux chromosomes, les millions de combinaisons qui résultent de leur assortiment fournissent une véritable carte d'identité de chaque individu. Ce polymorphisme extrême, aujourd'hui étudié en détail au niveau des séquences des gènes, a une importance capitale en matière de transplantation d'organes et de greffe de moelle. On en appréhende aujourd'hui les raisons immunologiques profondes.

L'une réside dans la fonction première des antigènes d'histocompatibilité qui consiste à présenter aux cellules T des fragments de protéines (peptides) issues de l'extérieur comme de l'intérieur de la cellule présentatrice. Les polymorphismes qui touchent ces molécules affectent en profondeur le répertoire des peptides qu'elles présentent et singularisent le système immunitaire de chaque individu. Grâce à des technologies de pointe, M. Bonneville (Nantes) a pu étudier, avec une précision inégalée, l'impact du phénotype HLA sur le répertoire des cellules T au niveau de plusieurs peptides uniques et des quelques cellules T qui les reconnaissent.

En situation de greffe, les réactions complexes et vigoureuses, qui se produisent lorsque le greffon est porteur d'un HLA distinct de celui du receveur, conduisent le plus souvent au rejet de ce dernier, à moins qu'elles ne déclenchent une attaque du greffon contre l'hôte. Il est maintenant avéré que ces réactions impliquent non seulement des cellules T, mais aussi des cellules NK (*natural killers*). A. Bensoussan (Créteil) a éclairé ce développement important en analysant de façon approfondie l'un de leurs récepteurs, CD160.

La famille des gènes HLA ne comprend pas seulement les gènes qui codent pour les antigènes majeurs d'histocompatibilité, mais bien d'autres gènes, souvent beaucoup moins polymorphes. L'un d'eux, HLA-G, est

particulièrement étudié parce que, comme l'a montré E. Carosella (CEA Paris), il code pour plusieurs molécules dotées de propriétés suppressives. Elles jouent un rôle important dans des situations aussi importantes et variées que la grossesse, la réussite des greffes, et le rejet immunologique des tumeurs.

Le système immunitaire est défaillant chez certains individus porteurs de mutations, notamment celles qui affectent l'expression de certains antigènes d'histocompatibilité. La correction de ces déficiences, souvent mortelles, est en principe possible grâce à la thérapie génique. A. Fisher (Necker, Paris) a montré que cette approche peut donner des résultats remarquables, et comment il apparaît désormais possible d'en contrôler les effets indésirables qui ont conduit, pour un temps, à suspendre l'expérimentation clinique.

Le rôle du HLA est si central dans le système immunitaire qu'il est utile de chercher à l'appréhender dans une perspective systémique. C'est dans cette optique que P. Kourilsky (Collège de France) a évoqué les problématiques propres aux systèmes complexes. Il a insisté sur des notions telles que celle de robustesse et de contrôles de qualité, jusqu'à présent peu utilisées en immunologie. Elles pourraient intervenir dans de nombreuses pathologies, notamment celles liées aux dérèglements auto-immuns. ■

Pr Philippe Kourilsky

Hommage à Jean Dausset

En 1952, cherchant des explications au manque de globules blancs de certains malades, Jean Dausset eut l'idée de mélanger leurs globules blancs avec le sérum provenant d'une personne ayant reçu de nombreuses transfusions. Quelle n'a pas été sa surprise de voir des agglutinats visibles à l'œil nu sur la lame de verre. Ce fut l'expérience initiale qui allait le conduire au prix Nobel.

Jean Dausset a toujours été attiré par la recherche médicale. Intuitif et clairvoyant, il se fait parfois difficilement comprendre sur le moment, mais le temps lui donne raison. Opiniâtre, il ne se laisse impressionner par personne. Aucun obstacle administratif ou financier ne lui résiste. Passionné, il sait communiquer sa passion. Très naturel, il inspire le respect. Il émane de sa personne une noblesse peu commune qui irradie dès le premier abord. Il s'enthousiasme pour toute idée originale ou créative. On ne lui parle pourtant qu'avec mesure et pertinence, son interlocuteur ne peut être utopiste ou saugrenu. Bien qu'il ne veuille aucune barrière entre lui et les autres, chacun filtre ses propos ou corrige son attitude. Exigeant vis-à-vis de lui-même, il l'est aussi envers ceux qui l'entourent.

Avant de m'annoncer en juillet 2007 qu'il partait définitivement pour les îles Baléares, Jean Dausset m'a remis un cahier rouge à spirale. Sur la première page, il avait inscrit quatre mots qui résument ses découvertes : transplantation, médecine prédictive, réponse immunitaire et anthropologie. Ces quatre mots pleins de richesse, pour la connaissance comme pour le soin des malades, ont inspiré les deux journées scientifiques que nous lui avons consacrées.

Jean Dausset a présidé le congrès international d'immunologie en 1980, il a reçu le prix Nobel la même année. Professeur de l'université Paris-Denis Diderot, chef de service de l'hôpital Saint-Louis, directeur de l'unité INSERM U 93, il est nommé professeur au Collège de France en 1978, tout en gardant un laboratoire à l'hôpital Saint Louis. Élu à l'Académie des sciences et à l'Académie de médecine, il fonde en 1984, le Centre d'étude du polymorphisme humain. La même année il est nommé

président du Mouvement universel de la responsabilité scientifique (MURS). Ces fonctions révèlent les multiples facettes de sa personnalité.

Jean Dausset a su mêler l'esprit de découverte et l'esprit de génie. La découverte des secrets cachés de la Nature était sa passion. Aucun sérum ne donnait de réaction similaire à un autre : il eut la démarche du chercheur et le raisonnement du visionnaire. En transfusant un malade avec le sang d'un seul donneur et en répétant ce principe, il obtint des sérums qui n'agglutinaient que 50 % de la série de globules blancs provenant de ses donneurs de sang, qu'il appelait son panel de globules blancs. Il parvint à déterminer le premier groupe leucocytaire nommé MAC – les initiales des trois donneurs du panel qui n'étaient pas agglutinés par les sérums. (HLA A2 dans la nomenclature actuelle). Il aimait découper et recomposer les colonnes et les lignes de tableaux représentant les réactions entre sérums et globules blancs, espérant y trouver un ordre, cet ordre qui s'appellera groupe leucocytaire.

Ce colloque a mis en évidence l'avancée extraordinaire qu'a représentée la découverte des molécules du Complexe majeur d'histocompatibilité de l'homme. Dès 1975, dans son exposé de titres et travaux, Jean Dausset écrivait : « le complexe HLA [...] gouverne les trois étapes de la réponse allogénique : la reconnaissance, l'immunisation et la destruction. Il est d'ailleurs vraisemblable que le mécanisme qui s'applique au rejet des allogreffes intervienne également comme défense contre les mutations somatiques, voire les antigènes tumoraux ou viraux ». Cela paraissait bien étrange à l'époque. Le temps lui a donné raison.

Jean Dausset avait une passion pour la découverte et la création. Expert en peinture moderne, il a tenu une galerie rue du Dragon, près de Saint Germain des Prés, centre artistique et littéraire où se réunissaient les surréalistes. Esprit de découverte, c'était aussi un esprit de génie, au sens des ingénieurs, s'efforçant de construire des ponts entre la découverte et les applications pour soigner les malades. Il cherchait des moyens de passer des molécules aux gènes, mais aussi des gènes aux applications utiles

pour les malades, comme la transplantation ou la détection de la susceptibilité aux maladies.

Pour démontrer le lien entre groupes leucocytaires et rejet des greffes, il fit appel aux donneurs volontaires et au chirurgien américain Félix Rappaport. Le tchécoslovaque Pavol Yvanyi et son épouse Dagmar l'accompagnèrent dans la première description de ce complexe qu'ils ont appelé Hu-1. Dès 1964 des ateliers internationaux ont été mis en place tous les deux ans, à Durham puis à Leyden, Turin, Los Angeles, Évian, etc.

Jean Dausset a collaboré avec les grands médecins de son époque : Jean Hamburger pour la greffe de rein, Jean Bernard pour la greffe de moelle. La transplantation d'organes ou de tissus a été au cœur des avancées scientifiques du XX^e siècle, pour le bien des malades. Il a fondé France Transplant et France Transplant Greffe de moelle – dont l'activité principale est aujourd'hui reprise par l'Établissement français des greffes devenu Agence de biomédecine.

Après la découverte des groupes leucocytaires, il s'est mis à chercher des liens entre la présence d'un groupe et la susceptibilité à une maladie. Les groupes HLA ont fourni une base à la reconnaissance de la susceptibilité à des maladies comme le diabète, la sclérose en plaques, la narcolepsie ou la maladie de Crohn : la plus connue est la spondylarthrite ankylosante pour laquelle la présence de l'allèle HLA B27 est devenue un test diagnostique. Pourquoi ces relations entre un groupe leucocytaire et la susceptibilité aux maladies ? La question n'est pas close, mais elle a permis à Jean Dausset d'introduire le concept de « médecine prédictive », grandement développé depuis. On parle de prédiction, prévention et traitement personnalisés – jusqu'à la pharmacogénétique : dernièrement la Haute Autorité de santé a demandé qu'un test HLA B5701 soit effectué avant la prescription d'un médicament contre le SIDA, pour en éviter les effets indésirables. Demain on proposera une prévention ou un dépistage personnalisé.

La découverte du polymorphisme HLA appliquée à l'anthropologie est à l'ori-

gine de l'Atelier international organisé à Evian en 1972. Jean Dausset en résume les résultats dans cette phrase, qu'on a inscrite en 2009 sur les murs de la cour carrée de l'hôpital Saint Louis : « chaque homme est unique ».

Homme de découverte, homme de génie, Jean Dausset est aussi un homme engagé, entrepreneur et responsable. Après le débarquement américain en Afrique du Nord, il s'engage comme volontaire dans l'armée française, participant à la campagne de Tunisie. Transfuseur-réanimateur pendant la guerre, à la Libération il est affecté au centre de transfusion sanguine de l'hôpital Saint-Antoine. Il pratique des exsanguino-transfusions, c'est-à-dire des échanges de sang, pour des femmes atteintes de septicémie après un avortement. Avec ses équipes de donneurs volontaires, il pratiquait ces échanges de sang (jusqu'à 15 litres) de bras à bras faisant intervenir de nombreux donneurs les uns après les autres, pour une même malade. Ces femmes condamnées par la septicémie et sa conséquence, l'insuffisance rénale, en sortaient guéries.

Jean Dausset a su mobiliser des centaines de donneurs bénévoles. En 1962, il lança l'appel de Royan auprès des cheminots, puis des campagnes de presse appelant des familles à participer à son aventure scientifique. Ainsi, tous les matins, une dizaine de donneurs apportaient leur sang pour nos expériences. Il s'agissait principalement de cheminots, dont le sang a constitué le panel de globules blancs permettant de reconnaître les secrets de la complexité des groupes leucocytaires. Il a également fait appel aux familles pour réaliser des greffes de peau. Dans son bureau, sa table de travail devint table d'opération et Félix Rappaport faisait des allers et venues de New York à Paris. La fidélité des donneurs – donneurs de sang, de plasma, de peau : « la bande à Dausset » – n'a jamais failli. Il avait pour eux une amitié profonde au point de leur demander de l'accompagner à Stockholm pour son prix Nobel.

Avec la réforme des centres hospitalo-universitaires, Jean Dausset s'est attaqué à une autre entreprise de grande envergure, avec l'aide de ses « jeunes Turcs »

et la complicité et l'amitié sans faille du professeur Robert Debré. Il est aussi à l'origine du bâtiment de recherche qui est devenu l'Institut universitaire d'hématologie. À l'époque, il est membre du cabinet de René Billières, ministre de l'Éducation nationale et des affaires sociales, qui le consulte après avoir lu dans le Figaro du 8 mars 1957 un article intitulé « Un émouvant appel du Pr Jean Bernard : la victoire sur le cancer et les leucémies est possible ». Des conflits sociaux lui faisant craindre des attaques à l'Assemblée nationale le lendemain, le ministre demande une réponse rapide à cet appel. Jean Dausset profite de l'aubaine pour inciter Jean Bernard à demander au moins un bâtiment à deux étages. Il transmet finalement au ministre une proposition de quatre étages. Le bâtiment fut construit.

En 1984, il fonde le Centre d'études du polymorphisme humain, avec un concours inattendu. Dans l'après-guerre, lorsqu'il animait sa galerie d'art de la rue du Dragon, il avait conseillé Mme Anavi, une collectionneuse, pour l'achat de tableaux. 35 ans plus tard, celle-ci le reconnut à la télévision, lors de la remise du prix Nobel et lui légua des tableaux pour ses recherches.

Jean Dausset continua, avec Daniel Cohen, ses recherches sur le polymorphisme humain. Elles conduisirent à la description des premières cartes génétiques de l'homme. Mobilisant de nombreux laboratoires de tous pays, il démontra l'efficacité des collaborations de grande envergure, tout en mettant à la disposition de tous outils et résultats. Il fut un grand entrepreneur, avec le concours d'hommes qu'il a su convaincre, Robert Debré, Jean Bernard, Jean Hamburger, René Billières, ainsi que les donneurs et les mécènes.

Découvrir, appliquer, entreprendre, ces activités ont une exigence, celle de la responsabilité, dans le sens anglais d'*accountability*, rendre compte, mais aussi dans le sens de *response ability*, capacité à répondre, répondre de ce qu'on fait notamment en tant que scientifique, répondre devant la société et répondre aux dirigeants. C'était une de ses grandes

préoccupations. Il a présidé le MURS de 1984 à 2001. Il a prôné l'interdiction de la commercialisation des organes humains et des brevets sur les gènes humains et a la défense des droits de l'Homme. Il a aussi attiré l'attention sur la rareté des ressources en eau douce, organisant avec le MURS deux colloques en 1987 et 1996. Il a présidé dès 1995 l'Académie de l'eau.

Engagé, entrepreneur, responsable : c'est ainsi que nous, ses collaborateurs, l'avons connu. Sa porte était toujours ouverte et nous venions lui apporter les derniers résultats, lui parler de nos idées ou de nos projets d'expériences. Il nous encourageait, critique toujours constructif. Il invitait souvent des chercheurs étrangers renommés et leur demandait de parler dans son bureau avec pour seul support le tableau et la craie. Nous écoutions, installés comme nous pouvions. C'était une vie simple et riche. La réunion annuelle des donneurs que nous organisions était une fête de famille. Nous présentions les découvertes de l'année, en blouse blanche impeccable. Il était parmi nous, et nous faisons corps autour de lui dans cette aventure.

Tout a une cause, tout est raison pour Jean Dausset. Fervent disciple de Claude Bernard dont il a hérité la chaire de Médecine expérimentale au Collège de France, il disait cependant à la fin de sa leçon inaugurale : « s'il y a une cause biochimique à toute action, à toute pensée, si tout comportement est la conséquence nécessaire de la constitution génétique sur laquelle sont venues s'imprimer toutes les expériences vécues, faut-il en conclure que le libre arbitre dont l'homme est si fier n'existe pas ? Nous devons rester dans le doute avant que l'hypothèse n'ait été testée grâce à une probable impossible expérience ». Il nous laisse sur cette interrogation et ce doute.

Jean Dausset nous a quittés. Il nous laisse la mémoire de sa vie pour continuer son œuvre. ■

Laurent Degos

