





Prix Étranger

ZHU CHEN

Vice-président de l'Académie des sciences de Chine, directeur du Centre national chinois du génome humain (Shanghai) et de l'Institut d'hématologie (Hôpital Rui Jin, Shanghai), Zhu Chen a réalisé des percées majeures dans le traitement de la forme la plus maligne de leucémie. Inlassable artisan du rapprochement franco-chinois, il évoque avec plaisir le parcours parfois mouvementé de sa riche carrière.

L'arsenic n'a pas vraiment bonne réputation. On lui doit quelques empoisonnements célèbres dans l'histoire des rois et des papes. Pourtant, il était aussi utilisé depuis l'Antiquité à des fins médicales. Mais la dangerosité de l'arsenic et les progrès de la médecine moderne l'avaient condamné à une lente désuétude. Jusqu'à une date récente, où l'on s'est aperçu que le poison-remède est capable de guérir l'une des plus redoutables tumeurs malignes, la leucémie aiguë promyélocytaire (LAP). Un homme est notamment à l'origine de cette révolution : Zhu Chen, directeur de l'Institut d'hématologie de Shanghai, aujourd'hui vice-président de l'Académie des sciences de Chine.

Médecin aux pieds nus dans la campagne chinoise

La destinée de Zhu Chen ne commence pas vraiment comme celle de ses collègues occidentaux. « J'ai d'abord été... médecin aux pieds nus », explique-t-il en souriant. Zhu Chen naît en 1953 à Shanghai, dans une famille de médecins. Ses deux parents sont endocrinologues. Dans les années 1960, la Révolution culturelle secoue la Chine. Son école secondaire est fermée et le jeune Zhu est envoyé à la campagne pour apprendre les vertus du travail et de la vie communautaire. Mais l'enfant est curieux et ses parents l'initient peu à peu aux questions scientifiques et médicales. Il s'éduque ainsi en marge des cursus officiels, et commence à soigner quelques patients. En 1975, il peut s'inscrire à l'école de médecine de Shangrao, qui forme des médecins du travail.

En 1976, les ardeurs de la « révolution culturelle » commencent à s'éteindre et l'enseignement universitaire est restauré. Zhu Chen saisit l'opportunité en 1978 pour entrer à la Seconde Université de médecine de Shanghai, dans les services d'un grand hématologue, Zhen-Yi Wang. « Cet homme d'une qualité exceptionnelle a eu une profonde influence sur ma carrière, reconnaît-il aujourd'hui. Je me souviens qu'au deuxième mois de stage, il avait posé une question très difficile à l'assistance : j'avais répondu correctement, et il m'avait remarqué alors. »

En route pour la France

Sur 600 candidats, Zhu est finalement reçu deuxième à son examen pour commencer une maîtrise de sciences médicales. Il travaille alors sur plusieurs pathologies – l'hémophilie, dont il publie une méthode de détection et de discrimination entre sous-types, et la maladie de von Willebrand. Le Pr Wang suggère à ses parents de l'envoyer continuer ses études en France, où deux postes de médecin résident étranger des Hôpitaux de Paris viennent de se libérer. Zhu Chen connaît déjà bien l'anglais... mais ne maîtrise pas du tout le français. Qu'à cela ne tienne : après six mois de cours intensif, il fait partie des deux étudiants chinois sélectionnés.

« Mon séjour en France a été déterminant, se souvient aujourd'hui Zhu Chen. À l'hôpital Saint-Louis et à l'université Paris VII, j'ai travaillé avec de grands noms de la recherche et de la médecine : Jean Bernard, Jean Dausset, Michel Boiron, Georges Flandrin, Laurent Degos, François Sigaux. J'ai aussi noué des amitiés durables avec mes condisciples. » Sur les vingt étudiants de son DEA de base fondamentale d'oncogénèse, il est le seul non-francophone d'origine. Ce qui ne l'empêche pas de terminer premier. Sa thèse sera ensuite consacrée aux récepteurs des cellules T. Ses premières années difficiles ont forgé chez Zhu Chen une incroyable volonté d'apprendre et de réussir.

Importer la génomique en Chine

Le séjour en France est aussi l'occasion pour l'étudiant chinois de développer ses connaissances en biologie moléculaire. « Jean Dausset avait fondé le Centre d'étude du polymorphisme humain, et la France était dans le peloton de tête des nations travaillant sur le génome humain », se souvient-il. Au milieu des années 1990, la Chine devient le sixième pays à rejoindre le projet international de déchiffrement du génome humain. Zhu Chen collabore avec Daniel Cohen, ancien élève de Dausset, qui lui fait profiter des techniques novatrices de cartographie ayant permis aux Français de produire les premières cartes physiques du génome.

Devenu directeur du Centre chinois du génome humain, Zhu Chen et ses collaborateurs lancent leurs équipes sur la trace des SNP des chromosomes 3 et 21, ces petites variations si souvent impliquées dans les maladies. D'autres travaux permettent de publier les premiers *patterns* d'expression génique dans les cellules précurseurs hématopoïétiques, dans le système hypothalamus pituitaire et la glande surrénale (1998, 2000). Le génome de divers pathogènes (*Leptospira interrogans*, *Schistosoma japonicum*) est aussi séquencé. Son équipe a par ailleurs identifié des gènes de susceptibilité aux cancers nasopharyngés et à la fibrillation auriculaire.

L'arsenic, entre poison et remède

Parmi ses nombreuses activités, le traitement des leucémies va donner à Zhu Chen l'opportunité d'exprimer tout son talent. « J'ai commencé à m'intéresser très tôt à la leucémie, dès les années 1970 », se souvient aujourd'hui Zhu Chen. « À l'époque, la chimiothérapie était le seul traitement disponible, avec des résultats inégaux. Mais en Chine, les médicaments n'étaient pas toujours disponibles et la transfusion sanguine, indispensable dans le protocole, pas toujours possible en raison de l'absence de grandes banques de sang. » En 1987, un travail de Zhen-Yi Wang montre que l'acide rétinolique tout-trans induit une rémission chez 80 à 90 % des patients atteints de la LAP. La LAP est considérée comme une des leucémies les plus malignes. Son pronostic est donc le plus sombre. Mais la rémission obtenue par le Pr Wang se révèle partielle, avec de nombreux cas de rechutes au bout de plusieurs mois. Zhu Chen décide d'explorer le problème et de comprendre les mécanismes moléculaires en jeu. « J'ai mené ce travail en collaboration avec mes amis français, notamment Hugues de Thé. Nous avons montré le rôle essentiel d'une oncoprotéine, PML-RAR, dans la genèse des leucémies aiguës promyélocyaires dues à une translocation chromosomique t(15;17). »

La rencontre de la médecine traditionnelle chinoise et de la science moderne va se révéler fructueuse. « L'arsenic trioxyde était alors utilisé en médecine traditionnelle par voie orale ou au niveau de la peau, pour soigner des asthmes sévères et des ulcères cutanés chroniques. Certains essais ayant donné quelques résultats sur les patients atteints de leucémie, j'ai décidé d'approfondir la question. » L'intuition est bonne. Au terme de quelques années de recherche et d'expérimentation, l'équipe de Zhu Chen montre que l'arsenic trioxyde injecté en intraveineuse cible de manière dose-dépendante les oncoprotéines PML-RAR et provoque soit l'apoptose, soit une différenciation partielle des cellules de LAP. L'association avec l'acide rétinoïque tout-trans parvient à guérir les malades. « Sur 60 patients traités depuis six ans, nous n'avons eu que deux cas de rechute, commente Zhu Chen. On considère qu'une rémission durant plus de cinq ans équivaut à une guérison. Le succès est donc patent. À l'aide d'inducteurs de différenciation, on peut ainsi « éduquer » en quelque sorte les cellules et renverser leur phénotype. » Les victoires sur le cancer sont assez rares : celle-ci sera internationalement acclamée et vaudra à son auteur principal d'être élu vice-président de l'Académie des sciences de Chine en 2000, puis membre de l'Académie des sciences aux États-Unis en 2003 et en France en 2005.

Ouvrir Shanghai au monde et à la France

La vice-présidence de l'Académie des sciences de Chine permet à Zhu Chen de réaliser plusieurs projets lui tenant à cœur. À commencer par le rapprochement de la Chine et de la France, œuvre à laquelle il travaille sur plusieurs chantiers. « J'ai bien sûr beaucoup d'amis anglo-saxons, explique-t-il, mais l'idée d'une seule langue et d'une seule culture me semble



dangereuse pour la diversité du monde. L'Europe et la France représentent un apport considérable dans la civilisation humaine, tout comme celui de la Chine, et je souhaite que les jeunes Chinois puissent le découvrir comme je l'ai fait. »

Avec le professeur Jacques Caen, Zhu Chen a ainsi renforcé le rôle de la Fondation franco-chinoise pour la science et ses applications, qui permet chaque année à une vingtaine de post-doctorants chinois de venir travailler en France. « Depuis cette année, l'échange se fait dans les deux sens et des post-doctorants français commencent à rejoindre nos laboratoires », souligne-t-il avec satisfaction. Autre travail commun : la lutte contre les maladies émergentes, notamment le SRAS et la grippe aviaire. Lorsque l'épidémie de SRAS s'est déclenchée en 2003,



Zhu Chen a dirigé l'équipe de recherche au sein de la *task force* du ministère des Sciences et des Technologies. Lors d'une visite au laboratoire P4 Jean-Mérieux de Lyon, avec l'appui des gouvernements chinois et français, il lance le projet de bâtir par transfert de technologies un laboratoire homologue en Chine, associé à un Institut Pasteur basé à Shanghai. L'accord définitif est signé dès 2004.

Zhu Chen met progressivement en place un pôle de recherche associant les équipes chinoises à des établissements français, CNRS, Institut Pasteur et bien sûr Inserm : « Christian Bréchet, directeur de l'Inserm, a accompli ces dernières années des efforts considérables pour développer ce pôle de recherche associant nos deux pays. On en voit aujourd'hui les effets, avec des publications de plus en plus nombreuses dans les revues internationales de référence. » Zhu Chen évoque le souvenir de l'université Aurore, fondée au début du XX^e siècle par les Jésuites, par la suite regroupée avec d'autres facultés de médecine pour former la Seconde Université de médecine de Shanghai, fusionnée en 2004 avec l'Université Jiao Tong : « À l'exception d'une courte parenthèse durant la période de la Révolution culturelle, cette université a toujours permis à des étudiants chinois de suivre une formation médicale intégralement dispensée en français, explique Zhu Chen. C'est un cas unique en Chine, et un symbole important à mes yeux. »

Quand on lui demande ce qui a primé au long de son riche parcours scientifique et médical, Zhu Chen répond sans hésiter : « La valeur de la vie humaine. C'est le bien le plus précieux que nous ayons à défendre. D'autres dimensions comme la curiosité intellectuelle sont bien sûr importantes dans la vie d'un chercheur. Mais elles ne sont rien sans cette générosité qui place notre parcours personnel au service des besoins sociaux. » Ce goût des autres, il le partage avec sa femme, Sai-Juan Chen, hématologue tout comme lui, qui a également fait une thèse de doctorat en France. « Elle a reçu son diplôme un jour avant le mien, se souvient-il avec émotion. Et nous avons tout partagé depuis. » Zhu Chen espère que leur fils perpétuera la tradition familiale. Il commence tout juste à apprendre... le français.

