

Entretien avec André Boué, le 16 janvier 2001

(Suzy Mouchet, Jean-François Picard, script Anne Lévy-Viet)

La variole

J'ai eu une carrière farfelue. Alors que je terminais mes études de médecine à Paris, en 1950, je m'étais passionné pour la réanimation. Comme j'étais un peu dégoûté par l'ambiance des concours hospitaliers, lorsque l'on m'a proposé d'aller faire de la réanimation en Iran, j'ai décidé de ne pas passer l'internat et je suis parti pour Téhéran avec ma femme. Nous y sommes restés huit ans. Comme j'avais du temps libre, j'allais travailler à l'Institut Pasteur de Téhéran dirigé par Marcel Balthazar. J'ai commencé à fabriquer du soluté pour la réanimation et à monter un service de transfusion. En 1953, celui-ci m'a parlé de cultures cellulaires et je suis venu à l'Institut Pasteur de Paris pour rencontrer Jean Vieuchange, un chercheur qui revenait de chez John Enders à Boston, où il avait appris la technique des cultures cellulaires. Celui-ci m'a transmis les informations qui m'ont permis de faire de la culture cellulaire à Téhéran, ce qui nous a été précieux pour produire la vaccine destinée à lutter contre une épidémie de variole. C'est comme cela que j'ai été le premier à avoir cultivé le virus de la variole. En fait, j'étais passé de la réanimation de l'homme à la réanimation des cellules !

La poliomyélite

En 1958, mon épouse et moi-même sommes rentrés en France. Nous venions de perdre un enfant et la situation politique en Iran nous plaisait de moins en moins. J'ai rencontré Robert Debré qui cherchait quelqu'un pour prendre une partie du laboratoire de Longchamp au Centre international de l'enfance. Attaché de recherche au CNRS, j'ai travaillé là jusqu'en 1963 sur la transmission du virus polio, sur l'épidémiologie de la maladie et sur les premiers vaccins. Aux États-Unis, la recherche sur la polio était soutenue par la National Foundation for Infantile Paralysis, fondée avant la guerre par Basil O'Connor, un avocat ex-associé du président Franklin D Roosevelt. Cette fondation avait aidé le laboratoire de John Enders au Boston Children's Hospital à développer des cultures in vitro de poliovirus à partir de tissus humains et non plus animaux, ce qui ouvrait la voie à une production industrielle de vaccins, lesquels seront mis au point à la fin des années 1950 par J Salk et AB Sabin. Je suis donc devenu l'expert des vaccins polio, ce qui m'a amené à passer quelque temps en Angleterre pour documenter nos recherches. Ensuite, j'ai passé le certificat de statistique épidémiologique. Comme nous avions besoin d'aide pour les analyses épidémiologiques et la mise au point des tests d'identification de la polio, Daniel Schwartz m'a conseillé de rencontrer un jeune polytechnicien de l'INH, Philippe Lazar. Vers 1962, j'expertisais le vaccin vivant Sabin pour Charles Mérieux. Nous avons terminé les essais de type 1 et de type 2, nous travaillions sur le type 3 quand une épidémie de poliomyélite de type 1 s'est déclarée à Saint-Brieuc. Nous avons alors imaginé d'inonder toute la population avec le vaccin vivant Sabin (type 1). Nous pensions que s'il y avait dans tous les intestins le virus vaccin, la propagation du virus sauvage serait arrêtée. J'avais confiance, car des essais avaient déjà été faits aux États-Unis. Nous avons donc tenté cette expérience avec l'accord de Charles Mérieux, du directeur de la Santé, Eugène Aujaleu, et de Robert Debré, en nous dispensant de toute autorisation. Que dire, sinon qu'aujourd'hui, il serait impensable de procéder ainsi ! Mais après avoir examiné les selles des enfants pour savoir si le virus vaccin avait remplacé le virus sauvage, nous avons constaté que nous avons ainsi arrêté l'épidémie au bout de quatre ou cinq jours. Philippe Lazar a fait l'analyse statistique de cette campagne de vaccination.

Des malformations acquises aux malformations congénitales

Le vaccin polio une fois réalisé, la maladie cessait d'être un sujet de recherche. La National Foundation américaine avait donc choisi de nouvelles orientations de recherche et elle est passée de l'étude des malformations acquises à celle des malformations congénitales. En novembre 1963, je suis parti pour Philadelphie, au Wistar Institute, pour travailler dans le laboratoire qui avait lancé le premier système de cultures de cellules humaines à long terme, des cellules diploïdes destinées à fabriquer des vaccins. Mon épouse qui m'accompagnait venait d'apprendre les techniques de cytogénétique sur des cellules en culture, lors d'un stage qu'elle avait fait avec Jérôme Lejeune. Nous sommes arrivés aux États-Unis au moment où démarrait la grande épidémie de rubéole : 40 000 enfants atteints. L'épidémie qui était apparue sur la côte Atlantique était en train de traverser le continent. Quelques semaines plus tôt, le virus avait été isolé en Angleterre. Nous étions allés aux États-Unis parce qu'au Centre international de l'enfance, Robert Debré voulait que l'on étudie les causes des malformations congénitales. À cette époque, on pensait surtout aux infections virales survenues pendant les grossesses, mais j'estimais que ce n'était pas la seule méthode envisageable.

J'avais lu des études américaines sur certaines anomalies chromosomiques décelées dans les embryons avortés. J'ai alors décidé d'étudier le phénomène des avortements spontanés. Aux États-Unis, j'avais rencontré Arthur Hertig, qui avait été le premier à étudier les malformations et les anomalies du développement embryonnaire. En 1964, j'ai donc réussi à convaincre Debré et, en une demi-douzaine d'années, nous avons pu étudier environ 3 000 avortements spontanés. Nous avons montré que 60% des embryons avortés étaient porteurs d'une anomalie chromosomique. Philippe Lazar faisait l'étude statistique, pendant que je continuais à travailler sur la rubéole, avec la mise au point du diagnostic, ainsi que sur le cytomégalo virus. Il ne faut pas oublier que sur 100 conceptions dans l'espèce humaine, 25 iront à terme et donc 75 vont disparaître, dont la plupart à cause d'une anomalie chromosomique.

Cytogénétique et mongolisme

Quand la cytogénétique est apparue, Raymond Turpin, qui travaillait sur le mongolisme, s'y est intéressé. Chez lui, Marthe Gautier faisait les cultures cellulaires et Jérôme Lejeune s'occupait de cytogénétique. À cette époque, les techniques n'étaient pas compliquées. À Noël 1958, Jérôme Lejeune est allé à une réunion au Canada où il a rencontré Court Brown, un professeur de la faculté d'Edimbourg, patron d'un des meilleurs centres mondiaux de génétique médicale. Brown a confié à Lejeune qu'une jeune chercheuse de son laboratoire, Patricia Jacob, venait de trouver un chromosome supplémentaire chez les enfants atteints de mongolisme. Jérôme Lejeune a alors téléphoné à Marthe Gautier pour lui demander de mettre en culture toutes les cellules de fibroblastes de mongoliens dont elle disposait. À son retour, il avait effectivement constaté qu'il y avait un chromosome supplémentaire et Raymond Turpin, membre de l'Académie des sciences, publiait la découverte dans les *Comptes Rendus de l'Académie des sciences*, huit jours plus tard. Court Brown et Patricia Jacob, eux, avaient envoyé leur papier au *Lancet*, ce qui fait que celui-ci n'est paru que trois mois après ! Évidemment, les Écossais ignoraient qu'un membre de l'Académie des sciences pouvait faire paraître un texte en huit jours ! La découverte des anomalies chromosomiques méritait le prix Nobel de médecine, mais à qui ? Jan Linsten, un généticien qui était secrétaire du comité Nobel à cette époque, a rendu visite à Maurice Lamy et à mon épouse en leur demandant s'ils seraient choqués que le comité Nobel ne retienne pas le nom de Jérôme Lejeune. Il ne l'a pas eu, il a été admis à l'Académie des sciences, mais seulement morales et politiques,.

Le diagnostic prénatal

À partir des années 1970, le développement du diagnostic prénatal s'est inscrit dans la suite logique des recherches que nous menions depuis dix ans. Les techniques de culture entraient dans le domaine de la routine. J'ai créé l'unité de recherche de biologie prénatale de l'Inserm, sous l'impulsion de Constant Burg. Au terme de mon mandat de douze ans, j'ai pu rempiler. Personne ne s'opposait à ce que j'obtienne un nouveau mandat, l'unité marchait bien et nous avions de nouveaux projets. Mais, comme il fallait changer quelque chose, mais pas le numéro pour des raisons informatiques, Philippe Lazar, devenu **entre-temps** directeur de l'Inserm, a suggéré de changer le libellé et nous nous sommes rebaptisés "unité de génétique et de pathologie fœtale".

En 1975, nous avons participé à la première réunion européenne (voire mondiale) sur le diagnostic prénatal organisée par l'EMRC (European medical Research Council) à Stockholm. Celle-ci réunissait environ 25 personnes, des cytogénéticiens, des chimistes et des obstétriciens. L'année suivante, l'Inserm nous a donné les moyens d'organiser une réunion internationale à Longchamp, dont nous avons tiré un ouvrage édité dans la collection "Colloques". Pour faire de bonnes études épidémiologiques, nous avons compris qu'il fallait mettre nos résultats en commun. Nous étions devenus une sorte de club. Chacun des membres était leader dans un domaine. L'écossais Malcolm Ferguson-Smith s'intéressait à l'âge maternel, la danoise Margareta Michelsen, à la récurrence de la trisomie 21, le hollandais Hans Gaillard s'occupait de biochimie et nous des anomalies de la structure chromosomique. Mon épouse et moi étions très en avance dans ce domaine. Par la suite, nous avons développé nos contacts avec les Allemands, notamment une chercheuse de Munich.

Le problème de l'avortement thérapeutique

Dans la deuxième partie de ma carrière, c'est-à-dire à partir de 1970, j'ai donc travaillé sur le développement et le diagnostic prénatal. Il fallait expliquer aux parents les problèmes qu'il y avait à prendre une décision extrêmement grave, puisqu'elle impliquait l'éventualité d'une interruption de grossesse. Ce n'est pas une décision facile, même s'il s'agit d'un minuscule embryon que l'on ne verra jamais. Dans toute activité médicale, on rencontre des cas limites : le blanc, le noir, le gris. La facilité, c'est de faire passer le gris dans le noir. Il n'est pas suffisant de donner un nom à une maladie, il faut aussi se demander comment la famille va assumer un enfant dont on sait qu'il sera anormal. Or, malheureusement, nous ne pouvions pas soigner ces enfants, nous pouvions seulement tenter d'évaluer le fait de savoir si sa présence serait tolérable dans la vie d'une famille. Je vais prendre un

exemple. Le syndrome de Klinefelter est une maladie qui donne des enfants XXY au lieu de XY. Ce n'est pas affreux, cela donne des garçons très grands, pas débiles, mais pas vraiment intelligents. À quelques semaines de distance, nous avons fait le diagnostic de cette maladie chez deux couples. Pour l'un d'eux, où le père et la mère étaient professeurs dans l'enseignement supérieur, cette perspective était intolérable et il a fallu interrompre la grossesse. Dans l'autre couple, les parents étaient âgés de 40 ans et ils avaient eu des problèmes de stérilité. En fait, ils étaient enchantés d'attendre un garçon. Nous savons que la situation peut évoluer avec l'évolution des connaissances, mais il est impossible de codifier les indications d'une interruption volontaire de grossesse.

C'est un problème d'éthique médicale

Pendant une douzaine d'années, j'ai été à la Direction générale à la recherche scientifique et technique (DGRST) comme participant à l'action concertée "Biologie de la reproduction et du développement". Cette action concertée a d'abord été présidée par Pierre Royer, puis par Nicole Le Douarin et enfin par moi. Nous y retrouvions Charles Thibaut, François Jacob et Etienne-Emile Baulieu. Nous avons mesuré qu'il y avait des problèmes d'éthique importants dans ces recherches. Nous avons créé un comité d'éthique à quatre avec Pierre Royer et Jacqueline Bauchet du Conseil d'État. Nous réfléchissions à la façon de résoudre les problèmes. Nous avons conscience de la nécessité de donner de grandes lignes de réflexion, mais nous ne savions pas que nous allions nous retrouver bientôt sous le regard critique de l'opinion publique, non seulement en France mais partout dans le monde, à la suite des premières fécondations in vitro. Par la suite, j'ai participé au Comité consultatif national d'éthique (CCNE), mis en place par le président Mitterrand en 1983. J'y suis resté 17 ans. Nous avons eu trois présidents, Jean Bernard d'abord, un penseur qui a apporté au comité son expérience de médecin qui s'était consacré à la recherche. Ensuite, Jean-Pierre Changeux, un grand scientifique, qui, dans un premier temps, a eu du mal à comprendre nos réactions médicales, car nous ne prenions pas de décisions sur des souris, mais sur des êtres humains. Le troisième et actuel président est Didier Sicard, un interniste plus près de la pratique que ne l'était son prédécesseur. Ce qui m'a plu au CCNE, c'était la liberté d'expression et l'impression que nous étions un groupe d'amis, nous avons une liberté totale, il n'y avait aucun préjugé et je pense que nous le devons à Philippe Lazar, l'initiateur du CCNE. J'estime que nous avons fait un travail d'honnêtes gens, entre personnes venant d'horizons très différents, ce qui a donné lieu ensuite à l'élaboration d'une législation. Le CCNE a aujourd'hui un site sur Internet qui reçoit 500 demande par jour et jusqu'à 1 000 lorsqu'un avis a été publié. J'ajoute que seulement 30% de ces demandes proviennent de France. Au début, nous étions loin d'imaginer cela.

Les thérapies géniques

Au CCNE, François Gros et moi avons rédigé les premiers avis sur la thérapie génique. Dès le départ, nous avons bien réalisé les problèmes que cela posait. Il y a quarante ans, Linus Pauling a eu le prix Nobel pour avoir découvert la structure moléculaire de l'hémoglobine. Le premier diagnostic prénatal d'une maladie moléculaire a été fait sur une hémoglobinopathie, il y a trente ans, cela signifie qu'aucune molécule au monde n'a été mieux étudiée que l'hémoglobine. Mais aujourd'hui, on n'a toujours pas la possibilité de guérir les personnes atteintes d'hémoglobinopathie. Cela ne veut pas dire que ça ne se fera jamais, mais ce n'est certainement pas pour demain. On connaît le succès remporté par Alain Fischer dans le cas du traitement de "bébés bulles". En fait, Alain Fischer s'est attaqué de façon extrêmement intelligente, en décortiquant un déficit immunitaire parmi les plus rares. Cette maladie touche une cellule circulant dans l'organisme. On peut donc aller chercher les précurseurs de cette cellule dans le sang du malade, on sait les cultiver à long terme, in vitro, on peut donc contrôler sa guérison avant de la réinjecter. Mais il a fallu dix ans de travail pour en arriver là. Alain Fischer dit lui-même que, sauf dans des situations identiques, il ne voit pas dans un avenir proche d'autres applications de la thérapie génique.

Le clonage thérapeutique

On assiste actuellement à une débauche de médiatisation sur la génétique du troisième millénaire, mais il importe de mettre les choses au point. Pour le clonage d'un bovidé, par exemple, 800 ovocytes ont été utilisés et un seul veau est venu à terme. Il est mort au bout de 48 heures d'un déficit immunitaire. Je ne suis pas un scientifique de médias, mais un chercheur de paillasse et je n'admets pas que l'on dise que tout ce qui peut être fait sera fait. Dans le cas du clonage chez l'homme, j'appelle cela la commercialisation du corps humain. Je n'ai pas de tabous religieux ou philosophiques, je sais simplement que, techniquement, il s'agit d'une utopie. En août 2000, j'ai été invité à l'Assemblée des femmes organisée par Yvette Roudy. Cette assemblée féminine se disait assez favorable au clonage thérapeutique et j'ai expliqué que pour sauver un leucémique, par exemple, il faudrait faire un clonage à partir d'une de ses cellules, mais que le taux de réussite serait

de l'ordre de 1%. Il faudrait donc, pour sauver ce leucémique, que 10 à 15 femmes subissent une stimulation pendant deux semaines avant qu'on ne leur prélève leurs ovocytes par endoscopie. Elles ont immédiatement changé d'avis !

Génétique médicale et médecine prédictive

Aujourd'hui, il y a eu de nombreuses études génétiques sur l'infarctus du myocarde. Les risques de mortalité ont été évalués chez différentes populations. On s'est aperçu qu'en Europe, selon la région où vous habitez, le risque pouvait passer de huit dans le Nord, à un près de la Méditerranée. En fait, l'environnement est plus important que la génétique. On sait que la génétique des populations a présenté un énorme intérêt dans l'étude des maladies monogéniques comme les hémoglobinopathies. En superposant la carte de la fréquence de drépanocytoses ou de thalassémies et la carte du paludisme, on a constaté que les porteurs à l'état hétérozygote du gène de la drépanocytose résistaient mieux au paludisme. Cela ayant un effet protecteur, les femmes vivent en moyenne cinq à dix ans de plus et font donc plus d'enfants, ce qui augmentait le nombre de jeunes porteurs du gène de la drépanocytose. Petit à petit, la présence de ce gène a donc augmenté dans ces populations. Pour la maladie d'Alzheimer, nous avons un marqueur génétique, utilisé pour certains problèmes cardiaques. Nous savons qu'une personne homozygote pour ce gène a 40% de risques de contracter cette maladie. Chez les hétérozygotes, le risque n'est pas nul, mais il n'est que de 10 à 15%. Nous sommes dans la médecine prédictive, car, en testant toute une population, on pourra définir quelles sont les personnes risquant le plus de développer une maladie d'Alzheimer. Mais le problème est qu'une fois que vous avez dépisté le risque, vous ne voyez pas très bien ce que vous pouvez proposer au patient et calmer son anxiété.

Le dépistage génétique

Sans vouloir nier son efficacité, je pense que la généralisation du dépistage génétique n'aurait pas grand sens. Prenons le cas d'un cancer assez rare, la polypose rectocolite des adolescents, qui a une forme familiale et pour laquelle il existe un traitement préventif. Tous les six mois, on fait aux jeunes une rectoscopie pour pouvoir enlever les polypes dès leur apparition. Avec ce traitement, les jeunes survivent. Lorsqu'un enfant n'a pas hérité du gène, on ne le surveille pas inutilement. Voilà un schéma idéal, mais il est très rare. Prenons maintenant un autre cas plus répandu, le cancer du sein. Les formes à transmission génétique de cancers du sein ne représentent que 5% à l'origine de cette maladie. Dans 95% des cas, il s'agit donc de formes sporadiques. Dans les formes familiales démontrées, on peut génétiquement trouver les femmes ayant hérité de la mutation. On peut alors leur proposer des examens plus fréquents pour permettre un diagnostic précoce. Dans une famille de ce type, on peut prendre l'exemple de deux soeurs dont l'une a hérité du gène, l'autre pas. La première aura un risque élevé, de 60 à 70%, pour la seconde il y aura toujours les 10% de risque de la population générale. Si on dit à cette dernière qu'elle n'a pas hérité du gène, le risque sera qu'elle ne se surveille plus et l'expérience prouve malheureusement que ce risque-là est beaucoup plus réel. Les statisticiens et les épidémiologistes emploient le terme de compliance pour définir le suivi d'une règle de contrôle et de surveillance. Ainsi, il s'avère statistiquement que cette surveillance est plus efficace qu'un dépistage génétique dans la population générale pour prévenir ce type de cancer.