

# Pierre Maroteaux

## **Personal Details**

Name	Pierre Maroteaux
Dates	Born 1926
Place of Birth	
Main work place	Paris
Principal field of work	Genetic Bone Disorders

## **Interview**

Recorded interview made	Yes
Interviewer	Peter Harper
Date of Interview	18.04.05
Edited transcript available	See below

## **Interview with Professor Pierre Maroteaux 18th April 2005**

PSH: Pierre, may I excuse myself, this will be a mixture of French and English. I should like to start by asking: How did you become interested first in medical genetics ?

PM : Je m'y suis intéressé en 1950, après avoir entendu un exposé de Maurice Lamy. Je m'étais déjà orienté vers la pédiatrie, mais en raison d'un problème de santé, (une pleurésie sérofibrineuse) une pratique fatigante, m'avait été déconseillée . Il fallait donc me réorienter et Maurice Lamy était un excellent enseignant m'a convaincu de l'intérêt de la génétique. J'ai été un des premiers à travailler avec lui, à peu près en même temps que Jean Frézal.

PSH: I have seen several publications around 1954-5 with Jean Frézal and Maurice Lamy.

PM : C'est exact. Travaillant dans le service de Maurice Lamy en 1951, j'ai fait un certificat de génétique à la faculté des sciences à la Sorbonne. J'ai eu le professeur L'Héritier dont vous avez sans doute entendu parler, et le professeur Boris Ephrussi qui étaient de remarquables enseignants.

PSH: Monod ?

PM : Non, pas Monod, mais Monsieur Rizet comme chef de travaux pratiques, à la Sorbonne. A cette époque on nous apprenait que l'homme avait 48 chromosomes! On travaillait beaucoup. J'ai passé l'examen en 1951 qui comportait des épreuves pratiques sur les drosophiles. A partir d'une lignée, c'était « vestigial. Black brown » et il fallait que j'obtienne une lignée vestigial. brown. J'habitais déjà Versailles, j'étais obligé de revenir le matin pour lever les vierges et les mettre en unions individuelles, mais j'ai réussi.

PSH: And now, that is important because the mutations are almost all the same for bone dysplasias as for Drosophila.

PM : C'était une très bonne école dont j'ai gardé un bon souvenir. Mais ce certificat était très difficile pour moi. J'étais car le niveau mathématique en était élevé et les cours de statistiques très difficiles. J'étais en concurrence avec des élèves de l'Institut agronomique qui avaient niveau mathématique beaucoup plus élevé.

PSH: Maurice Lamy, was he head of paediatrics at that time?

PM : Oui, il avait un service de pédiatrie à l'hôpital des enfants malades, dans un bâtiment qui existe encore. J'avais apprécié son accueil. C'est lui qui m'a conseillé de faire ce certificat à la Sorbonne. Au début de mon activité génétique j'ai travaillé aussi avec M. Jean Bernard sur la génétique des maladies sanguines.

PSH: Yes, I have seen that you published on haemophilia.

PM : Effectivement et indirectement Jean Bernard m'a beaucoup aidé. Monsieur Lamy avait organisé Décembre 1954, une réunion sur la pathologie osseuse. Jean Frézal était à ce moment-là à Londres et Maurice Lamy a demandé d'en faire l'exposé génétique. Jean Bernard m'a proposé une observation très intéressante de "maladie de Morquio". Il s'agissait en fait d'une famille d'origine grecque, extrêmement étendue, qui avait non pas une maladie de Morquio mais une affection transmise sur le mode récessif lié à l'X, c'était une dysplasie spondyloépiphyssaire tardive et c'est la première publication que j'ai faite en 1957.

PSH: Yes I believe I have seen that publication in la Presse Médicale?

PM : Donc je me suis aperçu que cette pathologie osseuse constitutionnelle était

extrêmement confuse. En Allemagne la dysplasie polyépiphysaire par exemple s'appelait la maladie de Möller Ribbin, en France la maladie de Clément, en Angleterre la maladie de Fairbank.

Cela m'a conduit à m'intéresser ce domaine Maurice Lamy qui m'a laissé voler de mes propres ailes, le patron de radiologie, Monsieur Jacques Lefebvre, qui avait une expérience exceptionnelle de la pathologie osseuse radiologique m'a beaucoup aidé. C'était le père de la radiologie pédiatrique française.

PSH: Yes, it is very important to have the advice of an expert in radiology.

PM : Oui extrêmement. J'ai eu la chance dans ma carrière d'avoir Maurice Lamy pour lequel j'avais beaucoup d'affection et d'admiration et Jacques Lefebvre qui était un homme très réservé ; quand on allait le voir, il réfléchissait et après un long moment il disait « je pense que ... ». J'ai été aidé aussi par mes amis orthopédistes : Pierre Rigault dont vous avez peut-être entendu parler, avec lequel j'ai collaboré très étroitement et qui m'a assuré un recrutement aussi de pathologies ce qui m'a beaucoup aidé.

PSH: Did the patients come from the orthopaedic or paediatric service?

PM : Les deux. Après la dysplasie spondyléoépiphysaire tardive, la pycnodysostose, la dysplasie diastrophique ont été décrites , et donc les collègues pédiatres se sont aperçus qu'on s'intéressait à ce domaine et ce qui m'a assuré un recrutement à la fois des pédiatres et des orthopédistes avec lesquels j'étais très lié.

PSH: In which year did you begin to devise a classification ?

PM : La première nomenclature internationale date de novembre 1967.

PSH: The nomenclature is fundamental.

PM : Absolument, ça m'est parce que comme je vous le disais, on ne parlait pas le même langage en France, en Allemagne, en Angleterre, en Italie également car à cette époque on publiait beaucoup dans des langues européennes différentes et c'était donc la grande confusion. Chaque pays avait sa nomenclature. Je me suis aperçu très tôt qu'il était nécessaire d'unifier cette nomenclature. J'étais en relation aussi avec des collègues étrangers, en particulier Jurgen Spranger qui était un de mes bons amis, (l'année dernière, il a visité le parc de Versailles avec moi et vous êtes également invité à le faire !). En Italie Luciano Lenzi orthopédiste, décédé prématurément, et en mon ami Casimir Koslowski. Et donc, ensemble, on a décidé de se réunir et d'essayer d'unifier cette nomenclature. C'est ainsi qu'il y a eu plusieurs réunions internationales qui se poursuivent encore aujourd'hui.

PSH: This nomenclature has been under review.

PM : Il n'y a pas de nomenclature définitive. Cette tentative de nomenclature a été, du reste, un peu déformée par le fait qu'on a voulu aussi essayer de faire une classification. Et, actuellement, la classification est très difficile parce que, les données de la génétique moléculaire, montrent qu'un même gène peut parfois donner une dysplasie diastrophique, une chondrodysplasie létale, une dysplasie épiphysaire. Cela complique beaucoup la nomenclature. Mais permet des rapprochements, par exemple de la pseudo-achondroplasie de la dysplasie polyépiphysaire classification se cherche un peu entre les données cliniques, à radiologiques et moléculaires.

Je reste assez attaché, dans la dernière édition de mon livre, d'une classification très proche de la clinique et de la radiologie parce que je pense que, pour nos collègues pédiatres, c'est ce qui est le plus utile.

PSH: Yes, it's the phenotype.

PM : Absolument. Mais il est certain que les dernières réunions de nomenclature essaient de faire un peu un compromis entre les diverses données. Mais des difficultés persistent; FGFR3 sont responsables de l'achondroplasie mais peuvent donner aussi des craniosténoses qui sont cliniquement très différentes.

PSH: Can I ask you about the origin of some of the names of these dysplasias? Was this your idea or that of Maurice Lamy?

PM : C'était une idée commune. J'avais fait du grec, ancien ainsi que Maurice Lamy qui était très cultivé. Et nous pensions qu'il était très mauvais d'attacher des noms propres à des maladies. Celui du médecin et, encore pire, le nom du malade ! Je suis toujours très fâché quand on attache le nom des patients à une maladie. La maladie de Strudwick par exemple.

PSH: Toulouse-Lautrec perhaps also?

PM : Le nom de sa maladie est la pycnodysostose. Nous avons décidés d'essayer de chercher le trait d'une maladie dominant par exemple diastrophos en grec veut dire tortueux, parce que les patients développent des scoliozes, des pieds bots, et sont très déformés, donc on a donné le nom de diastrophiques à cette dysplasie. Métatropique parce que dans la littérature des observations initialement ont été décrites comme une achondroplasie et ensuite comme maladie de Morquio parce qu'e les atteintes vertebrales sont devenues majeures. Metatropos veut dire variable en grec.

PSH: That's interesting.

PM : Thanatophore veut dire « qui apporte la mort ». Certaines nomenclatures sont plus subtiles. Par exemple on a décrit « l'anadysplasie métaphysaire » qui signifie un « retour en arrière » parce que ce sont les enfants atteints ont des lésions métaphysaires à la naissance, et qui vont régresser ensuite.

PSH: In which year has the first edition of your book appeared?

PM : C'était en 1974.

PSH: Now translations have been made in many languages I believe.

PM : Je n'ai pas obtenu pour la dernière édition une traduction en anglais que j'aurais souhaité mais ça n'intéresse pas les éditeurs anglo-saxons !

PSH: That's a real pity!

PM : La mode actuellement est, aux atlas. On publie beaucoup d'atlas et des livres comme le mien, sont d'un esprit différent parce qu'ils tentent décrivant une maladie en de montrer les analogies avec des syndromes voisins, avec des descriptions qui ne sont pas encore bien analysées, et de faire aussi une sélection assez drastique. Et ceci n'est plus à la mode !

J'avais publié en 1961 une petite monographie, je pourrais vous la montrer, dans

laquelle on avait, avec Monsieur Lamy, fait une petite synthèse de l'achondroplasie, des dysplasies polyépiphysaires, de la maladie de Morquio. On avait déjà essayé de faire une description synthétique, ce qui a contribué à me faire connaître en France et à m'assurer un certain recrutement. J'ai eu aussi des patients qui venaient de l'étranger.

PSH: Yes, that interests me greatly, because one of the projects that I am involved with is to encourage the development of a historical library for medical genetics. Will it be possible to create an archive of your publications and records ?

PM : Oui tout mon matériel est conservé actuellement. On a commencé avec Martine Le Merrer qui a pris ma succession à numériser des dossiers.

PSH: I have been asking everyone with whom I have had discussions two questions: first, who is the person who has had the most influence on your work?

PM : Il est certain que c'est Maurice Lamy mais j'ai bien connu Robert Debré qui était le père de la pédiatrie française et je tiens aussi à citer, comme je vous le disais, Jacques Lefèbvre, le radiologue qui m'a beaucoup aidé.

PSH: Robert Debré was the predecessor of Maurice Lamy?

PM : Oui. Quand je suis arrivé à l'Hôpital des Enfants Malades, Robert Debré avait encore un service et a inauguré l'aile droite de la clinique médicale qui maintenant son nom et les chefs de service étaient des élèves directs de Robert Debré, en particulier Maurice Lamy.

PSH: All your work, has it happened here at Necker?

PM : Oui c'était ici, pendant plus de 50 ans.

PSH: Very interesting.

PM : Cela fait même, je vais vous l'avouer, 60 ans! Parce que quand j'étais étudiant, un de mes stages était en orthopédie. J'avais 19 ans.

PSH: L'autre question que j'ai posée à tous : dans tout votre travail , est ce qu'il y a un travail particulier qui vous a donné le plus grand plaisir ?

PM : Je dirais que finalement c'est la synthèse grâce à mon livre de maladies osseuses de l'enfant mais, parmi les descriptions qui m'ont fait le plus plaisir, il y a eu la description de la mucopolysaccharidose type VI parce qu'elle nécessitait à la fois un travail de clinique et un travail de laboratoire. J'avais une équipe de recherche et grâce à des amis de l'Institut Pasteur j'avais pu mettre au point des techniques de séparation des mucopolysaccharides urinaires et c'est ce qui a permis d'individualiser cette mucopolysaccharidose. Il y a eu à la fois une synthèse clinique et biologique. Je dirais aussi que la pycnodysostose avec la maladie de Toulouse-Lautrec m'a fait plaisir aussi. Cette dernière à fait.

L'objet d'une critique récemment une collègue américaine a dit qu'on avait insisté sur le fait que Toulouse-Lautrec avait une pycnodysostose pour donner de l'importance à cette dernière la ce qui est tout à fait faux.

PSH: I think that mucopolysaccharidosis type 6 is something very important. It is quite right that this disorder carries your name and that of M. Lamy.

PM : c'est grâce à McKusick. Je suis personnellement hostile aux noms propres. J'ai décrit un certain nombre de syndromes mais ils ne portent pas mon nom. Un de mes professeurs disait : « le nom des sots est écrit partout ».

PSH: I have one last question: now one sees the molecular basis of all these syndromes. What do you think about this development?

PM : Vous me demandiez ce qui m'a donné plaisir ? C'est au moment où j'allais quitter mon travail. La découverte de FGFR3 à l'origine de l'achondroplasie. Ce qui en revanche m'a fait de la peine, c'est que j'avais espéré avant de partir à la retraite pouvoir faire de la thérapie génique dans les mucopolysaccharidoses parce qu'avec Alain Fischer, nous avions l'espoir de pouvoir traiter des mucopolysaccharidoses, ce qui avait été fait pour le type 7 chez la souris, l'implantation dans le péritoine d'un organoïde comportant des fibroblastes dans lesquels on avait introduit le gène déficient, donnait des résultats équivalents à ceux de la greffe de moëlle. J'ai vaais espéré qu'on pourrait le faire chez l'homme. Mais on s'est heurté à des phénomènes immunitaires et ce fut un échec. En temps que médecin j'ai essayé de rendre service à mes patients, avec des moyens modestes. J'ai ainsi beaucoup travaillé avec mes collègues orthopédistes. Je pense qu'on a contribué à mettre au point des techniques chirurgicales qui rendent service à ces patients, qui permettent de prévenir certaines complications, certaines dégradations des hanches, certaines dysplasies vertébrales. Je me suis battu pour que mes patients soient reconnus dans notre société. Maintenant je me bats parce que je vois avec peine que si la génétique moléculaire, permet de détecter in utero beaucoup de maladies, cette découverte conduit à la suppression du malade ! Or, en particulier actuellement en France, 3 achondroplases sur 4 n'ont plus le droit de vivre. Ceci est un de mes regrets parce que je pense, et j'ai écrit d'ailleurs un article en disant « j'accuse » car ce sont des hommes et des femmes que j'ai aimés, et ces hommes et ces femmes ont le droit de vivre et ce sont des personnes à part entière, qui ont une intelligence comme la mienne ou la vôtre. Ce que j'espère en revanche, grâce à la génétique moléculaire, c'est qu'on commence à appréhender le mécanisme des maladies et que notre espoir n'est peut-être pas uniquement de la thérapie génique mais d'essayer de comprendre le mode d'action du gène et de tenter de le corriger. Dans l'achondroplasie par exemple, il y a une hyperactivation du récepteur, ce serait d'essayer de l'inhiber par des techniques non seulement de thérapie génique mais aussi d'action directe sur le gène. C'est un peu l'espoir que j'aurais dans ce domaine. Mais je vous dis, je reste médecin.

PSH: Is there here, at Necker, a clinic for the enzyme therapy of the mucopolysaccharidoses ?

PM : C'est actuellement le rôle de Madame Martine Le Merrer. Il y a des protocoles avec des laboratoires. Le problème est financier parce que ces enzymes coûtent des fortunes et dans les mucopolysaccharidoses, quand on a un donneur compatible, je reste enclin à la greffe de moëlle même s'il y a un risque vital.

PSH: Alors Pierre, c'était très intéressant, je vous remercie beaucoup

PM : je vais aller vous chercher quelques documents.

gv