

Jean-François Mattei



Personal Details

Name	Jean-François Mattei
Dates	Born 1943
Place of Birth	Lyon, France
Main work place	Marseille
Principal field of work	Medical genetics

Short biography

After medical training, and experience in Africa, he returned to France as a paediatrician under Francis Giraud in Marseille, where he established a comprehensive medical genetics service. Jean-François Mattei later became Minister of Health and then President of the French Red Cross, helping to establish medical genetics as a specialty and to strengthen ethical aspects in law.

Interview

Recorded interview made	Yes
Interviewer	Peter Harper

Date of Interview	10/06/2013
Edited transcript available	See Below

INTERVIEW WITH JEAN-FRANÇOIS MATTEI, PRESIDENT OF THE FRENCH RED CROSS, 10/06/2013

PH = Interviewer (Peter Harper)

JF = Jean-François Mattei

PH It's 10th June 2013 and I am speaking with Professor Jean-François Mattei at the French Red Cross in Paris. May I call you Jean-François?

JF Yes, of course.

PH Thank you. Jean-François, may I just start at the beginning and ask when you were born, and where?

JF I was born in 1943 in Lyon during the 2nd world war.

I always wanted to be a doctor. So when I had finished my medical studies, I wanted to be a psychiatrist and I went to Africa for 18 months to do my military service and I discovered ethnopsychiatry.

The "boss" set me to work on kwashiorkor, which is an acute protein malnutrition in African infants, saying that it was a form of anorexia nervosa in infants. This hypothesis seemed bizarre to me. So I went to see the head of paediatrics in Dakar, Senegal, who gave me some advice: "do the work, but also measure the dietary intake". So that is what I did. After a year I concluded that this was not anorexia nervosa but that there was a deficiency in the diet of these children. And along the way, I discovered paediatrics. So I left psychiatry and came to paediatrics.

When I returned to France, to Marseilles, the person who had been my mentor throughout my career told me that malnutrition was not a significant issue in France. Apparently the new topic was handicap and communicable diseases. The double helix DNA model had just been discovered, as had the number of chromosomes, and the development of medical genetics needed to be addressed.

PH Who was this person who was your mentor?

JF His name was Francis Giraud. He is dead now, but he was an amazing boss and was, in the generation before mine, one of those who experienced the rise of genetics. He put me in charge of organising medical genetics in Marseilles. Now this arrangement had both advantages and disadvantages. The good side was that my wife, Marie-Geneviève Mattei, had studied biology and genetics in Paris, at the Sorbonne, and that Francis, my mentor, took us both into his department. My wife was tasked with carrying out research on chromosomes in the laboratory and my role was to develop clinical genetics. My wife is a scientist, not a clinician, but she soon became an international leader in the field of cytogenetics.

PH May I ask, had she learned her cytogenetics with Lejeune or in the basic genetics department?

JF She studied genetics in the Faculty of Sciences in Paris. She studied the genetics of fruit flies, mice and yeasts, but when I turned to medical genetics she also, obviously, became interested in medical genetics. I did a PhD (doctorate of sciences) to complete my studies at the Faculty of Sciences and, for

her part, she obtained a diploma in research in human biology. This was at the beginning of the 70s. In other words, she arrived at the time when talk was of chromosomal markers, the “banding pattern” of chromosomes. A little later she did an internship in London, in Bob Williamson’s laboratory, to receive training in molecular genetics and learn the technique of in situ hybridisation on chromosomes. By using this technique she was able to map numerous genes on chromosomes. She achieved a great deal. We were working together to try and solve a whole range of problems.

I devoted myself to this work during the 70s and most of the 80s. But the 80s brought the development of techniques for medically- assisted reproduction on the one hand and prenatal diagnosis on the other. So I quickly became interested in the question of ethics.

Then I was interested in the way the whole health system works and, without really looking for it, I was offered the opportunity of being elected to the National Assembly in 1989. From then on, I chose not to spread my interests too widely but to concentrate on problems of health, of bioethics and of the child.

In 1993, at the request of the Prime Minister, I prepared a report on the question “Do we need legislation in the field of bioethics?” In my report, my conviction was that we needed legislation as long as what was henceforth possible was done with discernment and that we did not lose sight of our commitment to medicine. This report convinced the government and I was the Recorder at the National Assembly for the law of bioethics in 1994. I introduced regulations, and this is most important, for assisted reproduction and for genetics, pronouncing them medical techniques which must remain within the field of medicine and that they must never be carried out merely to satisfy the desires or wishes of a certain number of people. Many things became possible under this law: in vitro fertilisation, freezing of embryos, artificial insemination by donor, prenatal diagnosis and even pre-implant diagnosis. But 1) they were to be performed strictly for medical reasons and 2) all these procedures should be controlled and evaluated. In this law I also wished to establish the identity of medical genetics, since there was no clarity on this: some geneticists like Jérôme Lejeune were biologists, others like Jean Frézal or Francis Giraud were paediatricians, at Lyon Professor Robert was a neurologist. I could not see how medical genetics could develop without an identity and a unity. Thus, in the law, I specified simply that prenatal diagnosis could not take place without prior genetic counselling. This was in 1994. In 1995 I was Special Advisor to the Minister of Health and I advised that there was a need for geneticists to give genetic counselling before prenatal diagnosis. Since the opportunity was open to me, I pursued this idea and decided to create a specialty of medical genetics. In creating this specialty I wanted to do something which was unusual to the French spirit. As you know, Peter, the French are very Cartesian. They like things to be arranged in categories: if you are a biologist, you are not a clinician, and vice versa. So, what were geneticists to be? Biologists or clinicians? And if they were biologists, would they be cytogeneticists or molecularists? It was impossible to categorise medical genetics in this way. I invented a model of mixed specialties where, over 4 years of study, 2 years would be spent studying a common curriculum, followed by three options: clinical, chromosomal and molecular. Those students who undertook training in cytogenetics could sit the chromosomal examinations, those who undertook molecular training could carry out molecular analysis, and the clinicians could hold clinics. It is a mixed and unique specialty. I persuaded the same Minister to create a certain number of hospital posts for medical geneticists. This gave an initial momentum to this new field of medical genetics. The law of 1994 was to be re-evaluated after 5 years. In fact, it took 10 years because, in the interim, we had to contend with the problems of reproductive and “therapeutic” cloning, the beginnings of germinal and somatic stem cells, and the development of pre-implantation diagnosis. As luck would have it, I was Minister of Health between 2002 and 2004 and I had to review the law which I had presented in 1994. This was an incredible opportunity. So I reviewed the whole discussion. We retained the principle of biomedical techniques being the sole preserve of medicine, but we evolved. I opened the door to embryonic research by saying: in principle it is banned because we

have to stand firm on a certain number of values, but there will be derogations, and permission will be given if the projects presented are viable, innovative and liable to lead to advances in the field of medicine. And this worked well, right up until the new revision of the law in 2011. I was no longer involved by then, but the same principles were retained. Now I know there is always opposition between those who want to move forward towards progress and those who also want progress but with caution, and the discussions on this subject are nowhere near finished. This is explained by the existence of two schools of thought in the field of bioethics, utilitarian ethics and essentialist ethics, which is based on principles. So over that period, once clinical geneticists had been created, we reviewed their unique training so as to harmonise it.

At the same time, I created a teaching programme in medical ethics, involving bioethics of course, but well beyond biology, since there was also end of life, euthanasia and many other subjects like Alzheimer's disease, pain, patient consent, for example So I created this ethics course in Marseilles with Paris. We created Ethical Spaces, first in Paris and then in Marseilles. These were places dedicated to reflection, to discussion of difficult cases, and to training.

Finally, in the law on public health which I defended as Minister in 2004, I created the role of genetic counsellor which did not exist in France but which you already had in Great Britain. So I wasn't really inventing much, I was merely trying to bring France up to date with surrounding countries. So that was my contribution, both on a scientific level where, with my wife and our whole team, we contributed to the discovery of fragile X in 1986, then the description of new syndromes and the localisation of numerous genes. Above all, we developed a school which, to give just one example, united the clinic with consultations and hospitalisation, the cytogenetics laboratory, a molecular biology laboratory and a research unit at INSERM (French Biomedical and Public Health Research Institution). It was this unit, I believe, which became an example and led from the front. We even had an advantage over Paris, in that we had accommodation which we controlled – I was a paediatrician by training – and that this allowed the involvement of different specialties.

PH That's very helpful indeed. May I go back some years, right to the beginning of prenatal diagnosis, and ask: when you started to develop medical genetics in Marseilles, was there already a possibility of prenatal diagnosis with chromosomes or was this not in existence at that time?

JF We started carrying out prenatal diagnosis in 1984, asking ourselves two questions: firstly, when families who already have one child with trisomy 21 are agonising over the risk of having another one, do we have the right to let them suffer? And secondly, on the other hand, we asked ourselves whether we had the right to prevent conditions for which there was no cure.

And after reflecting on this we decided to offer prenatal diagnosis to couples who needed it because the risk of recurrence was about 1% and with this diagnostic tool we could ensure, for 100 families, the birth of 99 normal infants, at a cost of eliminating the one infant who would be considered another ill one. We did not reach this decision lightly but we thought it was a lesser evil and we have always thought in this way. This is the reason why I have always been amazed by the trivialisation of prenatal diagnosis, mass prenatal diagnosis, prenatal diagnosis over the internet. I have always thought that this is a difficult decision for couples, which will clearly have consequences for them, and that they need to be offered specific individualised help along the way; I have always paid particular attention to that. In the same way in France abortion is banned, except in certain cases where there is a diagnosis of a serious and incurable disease. And so, considering all these points, we decided to develop prenatal diagnostics. And then we decided to be realistic. There are no ethical choices without moral tension. There is clearly a moral tension which you have to take on board.

PH I understand. And this seems to extend more generally in your ideas that there is this difference between what we do for families where there is a high risk, or where people request advice in medical genetics centres, that this is different from the population and screening situation where the couples concerned are not themselves aware of a problem but where there is perhaps some public health or eugenic pressure to reduce the frequency of abnormalities. It seems that for you and for many people, I think also including myself, there is a big ethical division between these situations.

JF You are right. For prenatal diagnosis, for couples who already have an affected child, we took a step forward. Fairly soon we were being told that the risk of trisomy for couples

PH Yes, it is a problem. ~~~~~

JF Yes. My fear was that we would reach a point where being born normal was a right and where, if a child was not born normal, then the person responsible would have to be identified and held to account.

PH Was this decision finally reversed in recent years? Or does the law still give the opportunity for the child to sue for wrongful birth?

JF It is 11 years since I succeeded in getting the law passed which said "no-one can be compensated simply for being born" because the lawyer for the child I was talking about said: "But this child should not have been born! He had the right to be aborted". This discussion leads to the question of the rights of the embryo and the rights of the fetus. The law never wanted to consider this question, and even I am opposed because I do not think one can legislate on a stage of life. The life of the embryo, the life of the fetus, that of the neonate, of the child, the adolescent, the adult, the elderly, it is the same life and so I don't think we can have different laws for different ages in life. When I was considering my law on bioethics, I went to meet Baroness Warnock in 1993. I asked her: "Why does British law say that the embryo may not be touched, specifying that the embryo starts at 14 days and that before that it is a pre-embryo?" So I "challenged" her on this and I did not find her explanations convincing.

PH I can understand that.

Can I ask you a little bit about genetics in Marseilles and how it developed more generally in different directions. As your department grew, did you have a group of people, each of whom were developing different areas?

JF When I left the hospital on becoming Minister in 2002, I appointed 3 professors: a professor of clinical genetics, a professor of chromosomal genetics and a professor of molecular genetics. They "minded the shop" with these 3 sectors in one department. Now Nicolas Lévy, head of molecular genetics, is responsible for the whole department, with a research team. Of course there are research themes. He is doing a lot of work of premature ageing, he discovered the gene on Lamin A responsible for

Hutchinson's disease, Progeria, that is one of his subjects. But Marie-Geneviève, my wife, developed a

lot of research work on genetic fingerprinting, on the effects of X-inactivation and on a certain number of things in this field.

PH How do the different groups across France relate? I heard that there is now an Association which covers the whole of France and has brought many different groups together. Is that correct?

JF I think I can say, though I don't want to appear vain, I think I can say that even if the Paris group around Arnold Munnich, Stanislas Lyonnet and their marvellous team, has developed in the field of research, I think that in Marseilles our team is even more complete because it now also includes the bioethics unit. And so it has a fairly complete view of things with, in addition, training for counsellors in genetics. But you know as well as I do that it is not the structures which bring success, it is the people within them, and here you may be disappointed or extremely satisfied. In any case, I think that the tools are there. The appropriate people are in place, I was going to say it is up to them to get on with things. But I do think things are going in the right direction, making progress, but never forgetting ethical considerations. This is not the case elsewhere in France.

PH At the meeting where I have been for the past few days, the question of whole genome sequencing has been very much discussed, together with the possible problems and ethical aspects. Is this something which is under debate in bodies like the National Ethical Council?

JF This is a question to which I have given a great deal of thought and reflection, particularly in the past few years. One of the reasons for which I am instinctively opposed to mass prenatal diagnostic screening is because I think we cannot condemn a person solely on the basis of his DNA. I think we are the result of our genetics, our biology, our nature, but that it is life which makes us human. In other words, I think that it is genetics that 'hominises' us and that it is the social environment in which we find ourselves, our family, school, society, which makes us human. It is the story of the wolf-children, and I have given a lot of thought to the story of the wolf-children: when a child is born, he is a little man, with a human genetic heritage, but when he is abandoned in the forest and then rescued at the age of 6 or 7 years, he is not human, he does not know how to talk, he does not know how to walk, he does not know how to eat, he does not behave like a man, he does not think like a human, and he will never be able to learn these things. So I am concerned by the all-powerfulness assumed by genetics. I think we are not only genetic animals, man is a social animal. Aristotle said this long before I did. The second reason for my very real reticence is that I think today there is a real race between the strategy of elimination and the strategy of treatment. I think that with stem cells, iPS cells, somatic stem cells, possibly even embryonic stem cells (there is some recent work on this), and then the rediscovery recently of pharmacological treatments, I think that treatment of genetic conditions is developing. However, clearly it will always be easier to eliminate than to treat, so if it becomes customary to eliminate and to select, treatment will lose its value and its significance. I think therefore that we must curb the desire for routine mass screening by all means and that we must, on the contrary, direct all resources and effort towards treatment rather than elimination. The vocation of a doctor is to care. DNA is not everything.

PH Jean-François, I have been asking everybody I have talked with two questions and if I may I will ask them to you. The first is: Is there any one particular person who stands out as being important in the development of your own career and work as a mentor or teacher?

JF It is Francis Giraud. Francis Giraud chose me as his pupil, directed me towards genetics, took my wife into the same team so we could work better together, and gave us all we needed. When the time came, he allowed me to take charge by distancing himself from the work some time before his retirement. It was he who accompanied me, who helped me along the professional path..... Afterwards, I attended many genetics meetings and I saw how geneticists supported each other. Of course, we can admire James Watson, but I admired him much less after I read what he wrote about the need for a period of 48 hours after birth during which time DNA could be tested and a decision on life or death made, based on the results of the test. He went right down in my estimation. Because we cannot be merely technicians. My great fear is that very intelligent people will shut themselves up inside their science and lose the very idea of human consciousness.

There is another man who influenced me greatly, although I never knew him, and that was Teilhard de Chardin. Because Teilhard de Chardin was a Jesuit, a monk, and he fought against the dogma of the church by saying that Darwinism was true and was not in contradiction with the texts in Genesis. I myself am involved with the Catholic Church, I do not accept the dogma which does not allow for the development of knowledge. Man changes. Man evolves. Man becomes more and more responsible for himself and therefore I think we must move forward. And that is one of the reasons why, as well as being involved in politics, I am also involved in the Catholic world. But I am not always well thought of there because I try to shake up dogma, practices and customs.

PH The other question I have been asking is: If you look at the different contributions across your career, both scientific and more general, which do you feel is the most, perhaps not most important, but the one which you feel is most special, that you have made?

JF That is a very difficult question because we always owe many things, and to many people. Finally, the person to whom I owe the most is my wife because we had a family together, we set up a laboratory and established a service, we have always worked together. I have always felt a little guilty for having become involved in politics and moving away from genetics, but I did it with her agreement and I think I have served genetics, that I have served the world of health. I will tell you that even in the French Red Cross I have this feeling, because there is a lot of talk about malformations which should be eliminated and prevented but should we eliminate the poor and all those who are not adapted to this modern world of ours? Should we eliminate all those who spoil the pleasure of others? I don't think so. I wrote a paper on this in the European Journal of Human Genetics.

PH You sent it to me. I have read it and I found it very interesting. Many of the ideas I found close to mine, particularly this distinction between those who are at high risk and have experienced genetic diseases, and the general population and the screening approach. This I think is an important distinction and I enjoyed reading what you had to say.

JF You know, Peter, 60 or 70 years ago genetics did not exist in its current form but in the second world war there was an attempt to suppress an entire category of the population. Don't you think that today, by looking for this or that gene, we are simply moving the argument? It is no longer blonde with blue eyes but this or that gene. I think that every human being is part of our humanity and that the elimination of a human being can only be decided upon exceptionally and in the face of extreme suffering. There are situations where one type of suffering comes up against another one and you can choose, you have to choose. That is why I have accepted antenatal diagnosis. I even accepted preimplantation diagnosis under very precise conditions. I think that today we are in the process of

losing sight of our points of reference.

PH Jean-François, thank you very much. I will stop there, but thank you for your time. It has been a great pleasure.

JF No, it's my pleasure. It's a manner to remember time in the past, some congress, some symposia, and so on. Really, I have been really interested in genetics. It was for me a kind of passion. Try to understand. I was talking just now about Teilhard de Chardin. Teilhard describes man's journey from Alpha to Omega and I think that today man is starting to realise that he is not only the product of biology and that he is in the process of tearing himself away from his biology.

INTERVIEW DE JEAN-FRANÇOIS MATTEI, PRÉSIDENT DE LA CROIX-ROUGE FRANÇAISE

PRÉSENTATION PAR PETER HARPER DU PR JMF, PRESIDENT OF THE FRENCH RED CROSS.

PH = Interviewer (Peter Harper)

JM = Jean-François Mattei

PH It's 10th June 2013 and I am speaking with Professor Jean-François Mattei at the French Red Cross in Paris. May I call you Jean-François?

JF Yes, of course.

PH Thank you. Jean-François, may I just start at the beginning and ask when you were born, and where?

JF Je suis né en 1943 à Lyon pendant la 2e guerre mondiale.

J'ai toujours souhaité faire ma médecine. Ensuite lorsque j'ai eu fini mes études de médecine, j'ai voulu être psychiatre et je suis parti pendant 18 mois en Afrique pour faire mon service militaire et j'ai découvert l'ethnopsychiatrie.

Le " patron " m'avait donné un sujet de travail sur le kwashiorkor qui est la malnutrition protéique aigüe du nourrisson africain, en disant que c'était une forme d'anorexie mentale du nourrisson. Cette hypothèse m'avait semblé bizarre. J'étais donc allé voir le patron de pédiatrie à Dakar, au Sénégal, qui m'avait donné un conseil : " faites le travail mais calculez aussi les rations alimentaires ", ce que j'ai fait.

Au bout d'un an j'ai conclu qu'il ne s'agissait pas du tout d'une anorexie mentale mais qu'il s'agissait d'une carence dans l'alimentation de ces enfants. Et chemin faisant, j'ai découvert la pédiatrie. J'ai donc laissé la psychiatrie et je suis venu à la pédiatrie.

Quand je suis rentré en France à Marseille, celui qui a été mon patron pendant toute ma carrière m'a indiqué que la malnutrition n'était pas un sujet en pointe en France mais que le sujet qui apparaissait comme nouveau concernait le handicap et les maladies transmissibles. On venait de découvrir la double hélice d'ADN ainsi que le nombre de chromosomes et il fallait se pencher sur le développement de la génétique médicale.

PH Who was this person who was your mentor?

JF Il s'appelait Francis Giraud, il est maintenant décédé mais ça a été un patron formidable qui a été, dans la génération qui me précédait, un de ceux qui ont perçu la montée de la génétique. Il m'a confié la responsabilité d'organiser la génétique médicale à Marseille. Alors là, il y a eu une chance et un inconvénient. La chance c'est que ma femme, Marie-Geneviève Mattei, avait fait des études de biologie et de génétique à Paris et que Francis Giraud, mon mentor, nous a pris tous les deux dans son département. Elle chargée de s'occuper des études chromosomiques au laboratoire et moi pour développer la génétique clinique. Elle est une scientifique, non-médecin, mais elle est devenue très vite un leader international, dans le domaine de la cytogénétique.

PH May I ask, had she learned her cytogenetics with Lejeune or in the basic genetics department?

JF Elle avait appris la génétique à la faculté des sciences à Paris. Il s'agissait de la génétique des drosophiles, des souris et autres levures, mais quand je me suis orienté vers la génétique médicale elle s'est, évidemment, intéressée à la génétique humaine. J'ai fait un PhD (doctorat de sciences) pour compléter ma formation en faculté de sciences et, de son côté, elle a obtenu un diplôme de recherches en biologie humaine. Nous sommes, là, au tout début des années 70. Autrement dit, elle est arrivée au moment où on commençait à parler du marquage chromosomique, le " banding pattern " des chromosomes. Un peu plus tard elle a fait un stage à Londres dans le laboratoire de Bob Williamson pour se former en génétique moléculaire et apprendre la technique d'hybridation in situ sur les chromosomes. Grâce à cette technique, elle a pu réaliser de nombreuses localisations de gènes sur les chromosomes (mapping). Elle a apporté beaucoup. Nous avons formé tous les deux un tandem essayant de couvrir l'éventail des problèmes.

Je me suis consacré à cela pendant toutes les années 70 et presque toutes les années 80. Mais dans les années 80 se sont développées d'une part, les techniques d'assistance médicale à la procréation et d'autre part, le diagnostic prénatal. Je me suis donc très vite interrogé sur les questions éthiques.

Ensuite j'étais intéressé par l'ensemble du fonctionnement du système de santé et, sans l'avoir vraiment cherché, j'ai eu la possibilité d'être élu à l'Assemblée Nationale en 1989. Dès lors, j'ai choisi de ne pas me disperser mais de concentrer mon attention sur les problèmes de la santé, sur les problèmes de bioéthique et sur les problèmes de l'enfant.

En 1993, j'ai réalisé un rapport à la demande du Premier Ministre sur la question " Faut-il légiférer dans le domaine de la bioéthique ? " Après ce rapport ma conviction était qu'il fallait légiférer sauf à ce que tout ce qui était désormais possible se fasse sans discernement et que l'on perde le sens même de notre engagement médical. Ce rapport a convaincu le gouvernement et j'ai donc été le rapporteur à l'Assemblée Nationale de la loi de bioéthique en 1994. J'ai encadré, c'est le plus important, la pratique de l'assistance à la procréation et de la génétique en déclarant que c'étaient des techniques médicales qui devaient rester dans le champ médical et qu'elles ne devaient jamais être mises en œuvre pour satisfaire les désirs ou les envies d'un certain nombre de personnes. De nombreuses choses sont rendues possibles par la loi: la fécondation in vitro, la congélation des embryons, l'insémination artificielle avec sperme de donneur, le diagnostic prénatal, et même le diagnostic préimplantatoire. Mais, 1) elles sont réservées strictement aux indications médicales et, 2) toutes ces pratiques doivent être contrôlées et évaluées. Dans cette loi, j'ai voulu aussi amorcer l'identité de la génétique médicale car elle n'en avait pas: certains généticiens comme Jérôme Lejeune étaient des biologistes, d'autres comme Jean Frézal ou Francis Giraud étaient des pédiatres, à Lyon le Pr. Robert était un neurologue. Je ne voyais pas bien comment la génétique médicale pourrait se développer si elle n'avait pas une identité et si elle n'avait pas une unité. Dans la loi, j'ai donc indiqué, simplement, que le diagnostic prénatal ne pouvait être fait qu'après une consultation de conseil génétique. C'était en 1994. En 1995,

j'étais chargé de mission auprès du ministre de la santé et j'ai indiqué qu'il fallait des généticiens pour donner le conseil génétique avant le diagnostic prénatal. La voie étant ouverte, j'ai poursuivi la réflexion et décidé de créer la spécialité de la génétique médicale. En construisant cette spécialité, j'ai voulu faire quelque chose qui était inhabituel dans l'esprit français. Vous le savez, Peter, les Français sont très cartésiens. Ils aiment bien que les choses soient rangées dans des cases : si vous êtes biologiste, vous n'êtes pas clinicien, et inversement. Alors, que devaient être les généticiens ? Des biologistes ou des cliniciens ? Et s'ils étaient des biologistes, seraient-ils des cytogénéticiens ou des moléculaires ? Il était impossible de conduire un tel raisonnement pour la génétique médicale. J'ai inventé un modèle de spécialité mixte où, sur 4 années d'études, 2 années seraient un tronc commun suivi de trois orientations différentes : une branche clinique, une branche chromosomique et une branche moléculaire. Ceux qui auraient suivi la formation en cytogénétique pourraient réaliser les examens chromosomiques, ceux qui auraient suivi la formation moléculaire pourraient réaliser les analyses moléculaires et les cliniciens pourraient donner des consultations. Mais c'est une spécialité mixte et unique. J'ai obtenu du même ministre la création d'un certain nombre de postes dans les hôpitaux de médecins généticiens. Cela a donné un élan initial déterminant à cette nouvelle génétique médicale.

Il était prévu que la loi de 1994 devait être réévaluée 5 ans après. Dans la réalité, il a fallu 10 ans, parce qu'entre temps sont arrivés les problèmes de clonage reproductif, clonage " thérapeutique ", le début des cellules souches germinales et somatiques ainsi que le développement du diagnostic préimplantatoire. Il se trouve que, par chance, j'ai été le ministre de la santé entre 2002 et 2004 et c'est moi qui ai été chargé de la révision de la loi dont j'avais été rapporteur en 1994. Ce fut une chance inouïe. J'ai donc repris l'ensemble de la discussion. Nous avons gardé le principe des techniques biomédicales réservées au seul domaine médical mais nous avons évolué, j'ai ouvert la porte pour la recherche sur l'embryon en disant : le principe est que c'est interdit parce qu'il faut rester ferme sur un certain nombre de valeurs mais il y aura des dérogations et des autorisations seront données si des projets sont présentés, fiables, innovants et susceptibles d'entraîner des progrès dans le domaine de la médecine. Et cela a bien fonctionné, y compris jusqu'à la nouvelle révision de la loi, en 2011. Je n'étais plus impliqué à cette époque, mais les mêmes principes ont été conservés. Alors je sais bien qu'il y a toujours l'opposition entre ceux qui veulent aller de l'avant vers le progrès et ceux qui veulent aussi le progrès mais avec prudence, et les discussions sur le sujet ne sont pas prêts de se terminer. Cela s'explique par l'existence dans le domaine de la bioéthique de deux grands courants de pensée, l'éthique utilitariste et l'éthique essentialiste c'est-à-dire qui repose sur des principes. Alors, chemin faisant, dès que les médecins généticiens ont été créés, nous avons revu leur formation, de façon à harmoniser cette formation unique.

A la même période, j'ai créé un enseignement d'éthique médicale, de bioéthique certes, mais bien au delà de la biologie puisqu'il y a aussi la fin de vie, l'euthanasie et beaucoup d'autres sujets tels que la maladie d'Alzheimer, la douleur, le consentement du patient par exemple... J'ai donc créé cet enseignement d'éthique à Marseille avec Paris. Nous avons créé des Espaces Ethique, à Paris d'abord puis à Marseille. Ce sont des lieux dédiés à la réflexion, à la discussion de cas difficiles et à la formation.

Enfin, dans la loi de santé publique que j'ai défendue comme Ministre en 2004, j'ai créé le métier de conseiller en génétique que nous n'avions pas en France et que vous aviez déjà en Grande-Bretagne. Je n'ai donc en réalité pas inventé grand-chose, j'ai essayé de rattraper le retard que la France avait sur beaucoup d'autres pays environnants. Donc voilà ma contribution à la fois sur le plan scientifique, où avec ma femme et toute notre équipe nous avons contribué à la découverte de l'X fragile dès 1986, puis la description de nouveaux syndromes et la localisation de nombreux gènes. Surtout nous avons développé une école qui, pour donner l'exemple, mariait la clinique avec consultations et

hospitalisation, le laboratoire de cytogénétique, un laboratoire de biologie moléculaire et une unité de recherche à l'INSERM. C'est cet ensemble qui je crois a permis de donner un peu l'exemple et d'aller de l'avant. Nous avons même un avantage par rapport à Paris, c'est que nous avons une hospitalisation que nous contrôlions - j'étais pédiatre de formation - et que cela a permis d'associer différentes spécialités ensemble.

PH That's very helpful indeed. May I go back some years, right to the beginning of prenatal diagnosis, and ask: when you started to develop medical genetics in Marseilles, was there already a possibility of prenatal diagnosis with chromosomes or was this not in existence at that time?

JF Nous avons débuté l'activité de diagnostic prénatal en 1984, en nous posant deux questions :

Premièrement, a-t-on le droit de laisser des familles qui ont déjà un enfant trisomique 21 dans l'angoisse du risque de récurrence, a-t-on le droit de les laisser souffrir ? Et deuxièmement, dans un autre sens, nous nous sommes interrogés pour savoir si nous avons le droit de supprimer des malades qu'on ne savait pas guérir.

Et après avoir conduit cette réflexion nous avons décidé de proposer le diagnostic prénatal aux couples qui en avaient besoin parce que nous avons considéré que le risque de récurrence était à peu près de 1% et qu'avec ce diagnostic on permettrait, pour 100 familles, la naissance de 99 enfants normaux au prix de l'élimination de celui qui était considéré à nouveau malade. Nous n'avons pas fait cela facilement mais nous avons pensé que c'était un moindre mal et nous avons toujours raisonné de cette façon. C'est la raison pour laquelle je me suis pour ma part toujours étonné contre la banalisation du diagnostic prénatal, le diagnostic prénatal de masse, le diagnostic prénatal par internet, j'ai toujours pensé qu'il s'agissait d'une décision très lourde pour les couples, qui avait forcément des conséquences pour eux et qu'il fallait les accompagner dans une conduite personnalisée ; j'ai toujours été très attentif à cela. De la même façon en France l'interruption de grossesse est interdite, sauf dans certaines situations où est diagnostiquée une maladie grave et incurable. Et donc en associant ces points de vue nous avons décidé de développer le diagnostic prénatal. Et puis nous avons décidé d'être réalistes. Il n'y a pas de choix éthiques sans tension morale. Il y a forcément une tension morale qu'il faut savoir assumer.

PH I understand. And this seems to extend more generally in your ideas that there is this difference between what we do for families where there is a high risk, or where people request advice in medical genetics centres, that this is different from the population and screening situation where the couples concerned are not themselves aware of a problem but where there is perhaps some public health or eugenic pressure to reduce the frequency of abnormalities. It seems that for you and for many people, I think also including myself, there is a big ethical division between these situations.

JF Vous avez raison. Pour le diagnostic prénatal, pour des couples ayant déjà un enfant atteint, nous avons franchi le pas. Assez vite on nous a dit que le risque de trisomie pour un couple qui a déjà eu un enfant atteint est de 1%. Une femme à 33 ans a le même risque de 1%: pourquoi la traiteriez-vous différemment? Cet argument statistique est recevable. Il faut néanmoins bien peser les choses. D'un côté il est clair qu'on ne peut pas refuser à une femme de 33 ans un diagnostic si elle le demande. Et en allant plus loin même, on ne peut pas accepter l'idée que celles qui le demanderaient seraient les plus favorisées dans la population, les plus instruites, les plus développées sur le plan économique et intellectuel, et que les femmes plus pauvres, moins instruites et plus éloignées de leur centre seraient laissées à leur risque. C'est un premier élément que l'on ne peut pas négliger. Et d'un autre côté, proposer à quelqu'un qui n'a rien demandé un examen qui peut entraîner une fausse couche accidentelle n'est pas non plus forcément simple. J'ai vu des femmes à qui on a proposé un diagnostic prénatal alors qu'elles n'avaient rien demandé, et qui sont venues me le reprocher en disant " mais moi je ne demandais rien ! Vous m'avez proposé cet examen, je vous ai fait confiance et maintenant, alors que j'attendais un enfant normal, la grossesse est interrompue ". Et donc je n'ai pas de bonne réponse à cela, nous avons beaucoup discuté avec les associations de parents, avec les associations de malades, et ce que je crois c'est qu'il faut essayer de développer une information maximum auprès du public. Je crois qu'il faut prendre en charge et rembourser le coût des examens pour qu'il n'y ait pas de discrimination par l'argent mais je crois que quand les femmes viennent il faut les placer, elles, devant leur choix et bien leur dire les choses. Alors cette question est désormais un peu dépassée déjà puisque maintenant avec une simple prise de sang chez une femme, en triant dans son propre sang les cellules fœtales, on peut faire le diagnostic du fœtus, non seulement de la trisomie 21 mais de bien d'autres choses. Et là, je pense qu'il y a une barrière à ne pas franchir. Autant je pense qu'on peut utiliser cette technique pour le diagnostic de la trisomie 21, qu'on peut utiliser cette technique pour d'autres affections, d'ailleurs dans le liquide amniotique, et vous le savez mieux que d'autres, on a fait du diagnostic de spina bifida, et donc je trouve normal d'utiliser les meilleures techniques, les moins risquées, les plus faciles, pour faire un diagnostic que l'on recherche, mais si ça n'est plus un diagnostic que l'on recherche mais la normalité de l'enfant, alors je pense qu'on est dans une voie eugénique et je suis viscéralement opposé à l'eugénisme. Je pense qu'on ne s'occupe pas assez des gens qui souffrent, je pense qu'on ne s'occupe pas assez des enfants handicapés et de leur famille, je pense qu'on ne s'occupe pas assez de ceux qui sont malades. C'est d'ailleurs la raison de fond pour laquelle je suis président de la Croix-Rouge, parce que j'ai pensé que la médecine ne répondait pas à toutes les questions que posaient les gens et j'ai pensé qu'il fallait marier le médical et le social et que l'on ne pouvait pas se passer de l'approche globale des gens, médicale et sociale. Mais cela veut dire que si nous revenions à l'eugénisme, il faudrait préciser de quoi on parle. Par exemple, quand une femme s'abstient de boire de l'alcool pendant la grossesse, c'est à des fins eugéniques, elle cherche à avoir un enfant normal, et pas porteur d'une encéphalopathie alcoolique. Je ne condamne évidemment pas toutes les formes de préoccupation eugénique, toutes les femmes veulent un enfant normal, mais une société qui déciderait de fixer comme normale la recherche systématique de toute anomalie chez un enfant à naître me semblerait une société inhumaine, une société qui a perdu son humanité. Et si je le dis avec beaucoup de conviction c'est parce que, je ne sais pas si vous le savez, Peter, mais en France nous avons été troublés en 2000 par une décision de la plus haute instance juridique en France, la Cour

de Cassation, qui, à partir de la plainte portée par une famille qui avait mis au monde un enfant porteur d'une encéphalopathie après une rubéole congénitale, avait demandé que l'enfant lui-même soit indemnisé. Et la Cour de Cassation avait décidé qu'il fallait indemniser l'enfant. J'étais à l'époque député. J'ai eu la visite de nombreux gynécologues, obstétriciens, échographistes, généticiens, me disant : " On va arrêter notre activité, car si nous avons un doute pendant la grossesse, que ferons-nous ? Si nous disons que ça n'a pas l'air d'être très grave, et qu'à la naissance l'anomalie s'avère grave, nous serons condamnés. Donc, désormais, chaque fois qu'il y aura un doute nous interrompons la grossesse. Ce n'est plus un métier, nous ne sommes pas des trieurs d'enfants et un enfant qui naît ne peut pas être indemnisé parce qu'il est né ". J'ai décidé de porter une loi pour interdire cela et cette loi a été votée par le Parlement. Autrement dit, quand un enfant naît malformé alors qu'il y a eu faute du médecin, il faut une indemnisation, mais on ne peut pas indemniser tout enfant né malformé quand le médecin n'est pas à l'origine de la malformation.

PH Yes, it is a problem.

JF Ce que je crains, c'est que désormais nous allons vers le développement de l'idée du droit à naître normal et que dès lors qu'on ne naîtra pas normal, il faudra trouver le responsable pour expliquer et rendre compte.

PH Was this decision finally reversed in recent years? Or does the law still give the opportunity for the child to sue for wrongful birth?

JF Cela fait maintenant 11 ans que j'ai fait voter cette loi qui dit " nul ne peut être indemnisé du seul fait de sa naissance " car l'argument de l'avocat de l'enfant dont je parlais disait: " Mais cet enfant n'aurait pas dû naître ! Il avait le droit d'être avorté ". Cette discussion conduit à évoquer les droits d'un embryon et les droits d'un fœtus. Le droit n'a jamais voulu trancher cette question, et même moi je m'y suis opposé parce que je ne crois pas qu'on puisse légiférer sur un stade de la vie. La vie de l'embryon, la vie du fœtus, celle du nouveau-né, de l'enfant, l'adolescent, l'adulte, la personne âgée, c'est la même vie, et donc je ne crois pas qu'on puisse avoir des statuts différents aux différents âges de la vie.

Lorsque j'ai conçu ma loi de bioéthique je suis allé rencontrer, en 1993, la baronnesse Warnock, je l'ai interrogée: " Pourquoi est-ce que la loi britannique dit qu'on ne touche pas à l'embryon en spécifiant que l'embryon commence à 14 jours, et qu'avant il s'agit d'un pré-embryon ? ". Alors je l'avais " challengée " là-dessus, ses explications ne m'avaient pas convaincu.

PH I can understand that.

Can I ask you a little bit about genetics in Marseille and how it developed more generally in different directions. As your department grew, did you have a group of people, each of whom were developing different areas?

JF Quand je suis parti de l'hôpital au moment d'être ministre en 2002, j'avais fait nommer trois professeurs, un professeur de génétique clinique, un professeur de génétique chromosomique et un professeur de génétique moléculaire. Ils ont " gardé la maison " avec ces 3 secteurs dans un seul département. C'est maintenant Nicolas Lévy, le patron de la génétique moléculaire, qui est responsable de tout le département, avec une équipe de recherche. Alors bien entendu il y a des thématiques de recherche, il travaille beaucoup sur le vieillissement précoce, il a trouvé le gène de la lamine A responsable de la maladie de Hutchinson, la progeria, c'est un de ses sujets, mais Marie-Geneviève, ma femme, avait, elle, développé beaucoup de recherches sur l'empreinte génétique, sur les effets de l'inactivation de l'X et sur un certain nombre de choses dans ce domaine.

PH How do the different groups across France relate? I heard that there is now an Association which covers the whole of France and has brought many different groups together. Is that correct?

JF Je crois pouvoir dire, mais je ne veux pas paraître vaniteux, je crois pouvoir dire que même si le groupe de Paris autour d'Arnold Munnich, de Stanislas Lyonnet, avec toute une équipe merveilleuse, est développé dans le domaine de la recherche, je pense qu'à Marseille notre équipe est aussi très complète d'autant plus qu'elle intègre aussi l'unité de bioéthique maintenant. Et donc, elle a une vision des choses assez complète avec, en outre, la formation des conseillers en génétique. Mais vous le savez comme moi, ce ne sont pas les structures qui font la réussite, ce sont les personnes qui les animent et, on peut avoir ici une déception, de l'autre une très grande satisfaction. En tous les cas, je pense que les outils sont là. Les responsables sont en place, j'allais dire à eux de jouer. Mais je pense quand même que les choses vont plutôt dans le bon sens, on avance, sans jamais oublier les préoccupations éthiques. Cela n'est pas le cas partout en France

PH At the meeting where I have been for the past few days, the question of whole genome sequencing has been very much discussed, together with the possible problems and ethical aspects. Is this something which is under debate in bodies like the National Ethical Council?

JF C'est une question sur laquelle je me suis beaucoup penché, j'ai beaucoup réfléchi, surtout depuis les dernières années. Une des raisons pour lesquelles je suis spontanément opposé au diagnostic généralisé de masse, c'est parce que je pense qu'on ne peut pas condamner une personne sur la seule analyse de son ADN. Je pense que nous sommes le résultat de notre génétique, notre biologie, notre nature, mais que c'est la vie qui nous humanise. Autrement dit, je pense que la génétique nous hominise et je pense que le milieu social dans lequel on est, notre famille, l'école, la société, nous humanisent. C'est l'histoire des enfants-loups et j'ai beaucoup réfléchi sur l'affaire des enfants-loups : quand un enfant naît, c'est un petit d'homme, avec un patrimoine génétique humain, mais quand il est abandonné dans la forêt et que vous le retrouvez à l'âge de 6 ans - 7 ans, il n'est pas humanisé, il ne sait pas parler, il ne sait pas marcher, il ne sait pas manger, il n'a pas le comportement d'un homme, il ne sait pas penser comme un humain, et il ne l'apprendra plus jamais. Donc je suis inquiet de la toute-puissance que se donne la génétique. Je pense que nous ne sommes pas seulement des animaux génétiques, l'homme est un animal social. C'est Aristote qui l'a dit bien avant moi. Deuxième raison pour laquelle je suis vraiment réticent, c'est que je considère qu'il y a aujourd'hui une course de vitesse entre la stratégie d'élimination et la stratégie de traitement. Je pense qu'avec les cellules souches, les IPS, les cellules souches somatiques, peut-être même les cellules souches embryonnaires (il y a des travaux récents), et puis la redécouverte de traitements pharmacologiques récents, je considère que le traitement des maladies génétiques est en train de se développer. Pourtant, il sera, évidemment, toujours plus facile d'éliminer que de soigner, alors si l'usage d'éliminer et l'habitude de sélectionner s'installent, le traitement perdra de sa valeur et de sa signification. Je pense donc qu'il faut freiner cette envie de dépistage systématique de masse par tous les moyens et qu'il faut au contraire mettre tout l'argent, toutes les forces, sur le traitement plutôt que sur l'élimination. C'est la vocation d'un médecin que de soigner. L'ADN n'est pas tout.

PH Jean-François, I have been asking everybody I have talked with two questions and if I may I will ask them to you. The first is: Is there any one particular person who stands out as being important in the development of your own career and work as a mentor or teacher?

JF C'est Francis Giraud. Francis Giraud m'a choisi comme élève, m'a orienté vers la génétique, a orienté ma femme dans la même équipe pour qu'on puisse mieux travailler ensemble et nous a donné tous les moyens. Il m'a permis le moment venu d'être moi-même le responsable en s'écartant un peu avant sa retraite. C'est lui qui m'a accompagné, qui m'a facilité mon parcours professionnel... Après, j'ai beaucoup fréquenté les congrès de génétique, j'ai vu l'apport des uns, des autres. Bien sûr on peut admirer Watson Crick, mais j'ai beaucoup moins admiré W. Crick quand j'ai lu ses écrits dans lesquels il disait qu'après la naissance il fallait se donner 48 heures pour tester l'ADN et donner le visa humain ou éliminer en fonction du test. Il a perdu mon estime. Parce qu'on ne peut pas être seulement un technicien. Ce que je crains, c'est que les gens trop savants s'enferment dans leur science et perdent l'idée même de la conscience humaine.

Il y a un autre homme qui m'a beaucoup marqué mais que je n'ai jamais connu, c'est Teilhard de Chardin. Parce que Teilhard de Chardin était jésuite, religieux, et il s'est battu contre le dogme de l'église en disant que le darwinisme était vrai et qu'il n'était pas contraire aux textes de la genèse et moi-même qui suis engagé dans l'église catholique, je n'accepte pas les dogmes qui ne tiennent pas compte de l'évolution des connaissances. L'homme change. L'homme évolue. L'homme devient de plus en plus responsable de lui-même et donc je pense qu'il faut avancer. Et c'est aussi une des raisons pour lesquelles, à côté de la politique, je suis engagé dans le monde catholique mais je n'y suis pas toujours bien vu parce que j'essaie de bousculer les dogmes, les usages et les habitudes.

PH The other question I have been asking is: If you look at the different contributions across your career, both scientific and more general, which do you feel is the most, perhaps not most important, but the one which you feel is most special, that you have made?

JF C'est une question très difficile parce qu'on doit toujours beaucoup de choses et à de nombreuses personnes. Finalement la personne à laquelle je dois le plus, c'est ma femme, parce que nous avons fondé une famille, nous avons créé un laboratoire et un service, nous avons toujours travaillé ensemble. Je me suis toujours senti un peu coupable de m'être engagé en politique et de m'être éloigné de la génétique mais je l'ai fait avec son accord et je pense que j'ai servi la génétique, que j'ai servi le monde de la santé, et je vais vous dire, même à la Croix-Rouge Française, j'ai ce sentiment là aussi car on parle beaucoup aussi des malformations qu'on voudrait éliminer et supprimer mais faut-il éliminer les pauvres, faut-il éliminer tous ceux qui ne sont pas adaptés à notre monde moderne ? Faut-il éliminer tous ceux qui gênent l'expression du plaisir? Je ne le crois pas. J'ai écrit un papier sur ce sujet dans European Journal of Human Genetics.

PH You sent it to me. I have read it and I found it very interesting. Many of the ideas I found close to mine, particularly this distinction between those who are at high risk and have experienced genetic diseases, and the general population and the screening approach. This I think is an important distinction and I enjoyed reading what you had to say.

JF Vous savez Peter, il y a 60, 70 ans, la génétique n'existait pas sous sa forme actuelle mais on a voulu supprimer toute une catégorie de la population pendant la 2e guerre mondiale. Ne croyez-vous pas qu'aujourd'hui en cherchant tel ou tel gène, on déplace simplement l'argument ? Ce n'est plus blond aux yeux bleus mais c'est tel gène ou tel gène, je pense que tout être humain fait partie de notre humanité et que l'élimination d'un être humain ne peut relever que d'une décision d'exception, face à une autre souffrance. Il y a des situations où une souffrance est face à une autre et on peut choisir, il faut choisir, c'est pour cela que j'ai accepté le diagnostic prénatal, j'ai même accepté le diagnostic préimplantatoire dans des conditions très précises. Je pense qu'aujourd'hui nous sommes en train de

perdre nos repères.

PH Jean-François, thank you very much. I will stop there, but thank you for your time. It has been a great pleasure.

JF It's my pleasure. It's a manner to remember time in the past, some progress, some symposia... I have been really interested in genetics, it was for me a kind a passion, essayer de comprendre, mais je vous parlais tout à l'heure de Teilhard de Chardin, il décrit la route de l'homme de l'alpha vers l'oméga, et je pense qu'aujourd'hui l'homme est en train peut-être de réaliser qu'il n'est pas seulement le résultat de sa biologie et qu'il est en train de s'arracher à sa biologie.