

# Jean Frézal et l'essor de la génétique médicale

Coordonné par Simone Gilgenkrantz



## Jean Frézal, mon patron

Arnold Munnich

Hôpital Necker-Enfants Malades  
et Université Paris-Descartes

Lors de l'hommage rendu à Jean Frézal par ses élèves en mars dernier, l'aîné d'entre nous, Jean Rey a conclu, la voix remplie de larmes et serrée par l'émotion « *Tu étais fier de tes élèves. Tes élèves sont fiers de Jean Frézal* ». Jean Frézal est le dernier des grands patrons légendaires mais il n'est pas le mandarin conservateur et autocrate dont certains étudiants de mai 1968 gardent le souvenir. J'en étais, et j'ai vite compris que nous nous étions lourdement trompés. Jean Frézal est un visionnaire, un concepteur, un bâtisseur, un promouvant, un esprit profondément novateur.

À quelques mois du cinquantenaire des ordonnances de décembre 1958, souvenons-nous que Jean Frézal est avec Jean Dausset et Pierre Aigrin l'artisan de la Réforme Debré qui devait créer les CHU, instituer le temps plein à l'hôpital et la triple mission d'enseignement, de recherche et de soins. En 50 ans, le monde a changé et le CHU doit évoluer mais l'esprit de réforme qui nous anime aujourd'hui s'inspire toujours de cette alliance entre médecine de soins et médecine de recherches, chère à Jean Frézal.

Autre clin d'œil de l'Histoire, les universités ont obtenu la possibilité de devenir autonomes peu avant que nous quitte cet ardent militant de l'autonomie des universités, Président Fondateur de l'Université Paris V René Descartes (aujourd'hui Université Paris-

Descartes) et premier Président de la Conférence des Présidents d'Universités. Citant Edgar Faure, il aimait à nous répéter :

« *Il n'est pas de politique sans risques, mais il est des politiques sans chances* ». Il fallait seulement attendre que soient enfin réunies les conditions politiques d'une réforme en profondeur de notre dispositif d'enseignement et de recherches...

Mais ce qui fait de Jean Frézal un grand patron, ce ne sont pas les attributs de son pouvoir, c'est bien davantage le magistère intellectuel qu'il a exercé et qu'il exerce encore aujourd'hui sur nous. Son autorité repose sur un socle de valeurs fondatrices de ce qu'a été sa vie et qu'il a voulu transmettre à l'école de génétique médicale qu'il a créée. D'abord, le service de l'État, le respect de la parole donnée et jamais démentie, la rectitude sans faille, le sens de la justice et de l'honneur de la France. Gaulliste de la première heure, engagé volontaire par conviction patriotique et républicain convaincu, il a eu en toutes circonstances le souci de l'intérêt général devant lequel toutes les autres considérations devaient s'effacer.

Ce qui fonde ensuite son autorité dans les milieux scientifiques, c'est son érudition immense, littéraire, humaniste et scientifique qu'il doit à de réelles facilités intellectuelles, à son culte de la rigueur et du mot juste et à son goût de l'effort. Matinal, Jean Frézal était un bourreau de travail, et pas seulement quand, jeune interne chez Maurice Lamy après la guerre, il menait de front la pédiatrie à Necker et la génétique fondamentale à Orsay.



Toute sa vie, il a considéré son enseignement comme un sacerdoce et il se faisait un point d'honneur de mettre à jour chaque année ses cours de génétique à l'aune des plus récentes publications de *Nature* et de *Science*, qui le rendaient véritablement euphorique. Il aimait partager avec nous ses émotions intellectuelles intenses, en citant Ernest Renan : « *Mon enfant, j'ai tant aimé les sciences qu'elles m'en font battre le cœur* ». Quand, interne, j'ai rencontré pour la toute première fois Jean Frézal en 1979 pour me présenter dans son service, il était au tableau noir et discutait avec passion des bases moléculaires des thalassémies avec un chercheur de Pasteur, pour nous transmettre, aussitôt après, ces connaissances fraîchement acquises lors de la visite en salle.

Il a, le premier, introduit la génétique moléculaire au lit même de l'enfant malade et suscité à cette occasion d'innombrables vocations parmi nous. Il ne manquait pas un séminaire de son unité Inserm U-12 (puis U-373 et U-781...). Souvent drôles, souvent redoutées, toujours courtoises, ses interventions étaient cinglantes de répartie, de pertinence, de maîtrise du sujet et empreintes d'une remarquable connaissance de la littérature scientifique. C'est de sa connaissance et de sa passion pour la carte des gènes humains (dont il est le pionnier en France) qu'est née son idée de créer une base de données sur la carte des gènes et des maladies humaines, Genatlas, universellement reconnue aujourd'hui pour son exhaustivité et son actualité.

Jean Frézal avait une vision très précise de ce qu'allait devenir la médecine moléculaire, la médecine génétique qu'il distinguait soigneusement de la génétique médicale qui était sa passion. Il a imaginé et anticipé ce qu'allait devenir le Centre de Génétique de l'Hôpital Necker qu'il a créé il y a tout juste 20 ans, en novembre 1988, à la suite du premier Téléthon. Aujourd'hui encore, nous sommes les artisans d'un projet qu'il a conçu en nous donnant les moyens de le faire vivre. Il en est l'inspirateur et nous en sommes les chevilles ouvrières, car il faut bien reconnaître qu'il n'avait guère de goût pour les contingences matérielles... sauf quand il fallait que la justice soit faite.

Jamais je n'oublierai le jour où, un diagnostic néonatal systématique de phénylcétonurie ayant été manqué chez un enfant (du fait de la destruction d'un sac postal pendant une grève), Jean Frézal, alors président de l'Association Française pour le dépistage, a organisé lui-même la plainte que les malheureux parents allaient devoir porter contre lui pour obtenir réparation de ce préjudice terrible. Ce devait être le seul incident de cette immense entreprise conduite par Jean Frézal et qui, en 2005, avait déjà permis de tester 20 millions de nouveau-nés français dans des conditions techniques et éthiques irréprochables. Plus de 7 000 cas d'arriération mentale profonde étaient ainsi dépistés, prévenus et traités dès la naissance. Ce sont aujourd'hui des adultes bien-portants, et des parents à leur tour...

Plus encore que l'universitaire à l'exquise distinction et à l'humour décapant, plus encore que le scientifique capable de tout entendre et de tout questionner, c'est cet homme-là qui me manque aujourd'hui. Cet homme d'honneur, de courage et de justice qui a fait de moi ce que je suis.

Un patron, c'est comme un père : un grand mur très haut, où poser son échelle pour tenter laborieusement de s'élever à son niveau...

## Maladies génétiques et prévention : démarche personnelle ou action de santé publique

Marie-Louise Briard

Hôpital Necker-Enfants Malades  
et Université Paris-Descartes

Pédiatre, spécialiste des maladies métaboliques, généticien, le professeur Jean Frézal, notre maître et ami, ne pouvait qu'être attentif aux travaux de H. Bickel qui, en 1957, suggérait de traiter par un régime approprié l'oligophrénie phénylpyruvique. Conscient de l'intérêt d'un diagnostic précoce permettant d'éviter l'arriération mentale, deux faits lui apparurent d'emblée évidents. L'action à entreprendre ne pouvait être réservée aux seules familles déjà confrontées à cette maladie récessive autosomique, peu d'enfants atteints y naissant à nouveau. Le repérage devait donc se faire parmi l'ensemble des nouveau-nés. Un dépistage à partir des urines a été tenté ; le recueil sur papier filtre par les parents s'est avéré délicat et l'expérience a été abandonnée.

La description d'un test par R. Guthrie (1963) sur quelques gouttes de sang séché a ouvert la voie à un repérage des malades beaucoup plus facile. Au service de pédiatrie de l'hôpital Necker, après la mise au point de ce test, le dépistage de la phénylcétonurie (PCU) a été organisé dans quelques maternités parisiennes et les premiers enfants ont pu bénéficier du test dès la fin de l'année 1966 [1].

L'aventure du dépistage néonatal commençait. Le pari était sans doute risqué. La preuve de l'efficacité du régime n'était pas faite. Personne n'avait l'expérience d'un dépistage sur une grande échelle. Mais d'autres équipes s'organisaient en France (Lille, Lyon...) pour mener leur propre expérience. La Société des Eaux d'Évian s'intéressait aussi à ce dépistage et créait un laboratoire qui réalisa gratuitement le test chez plus de la moitié des nouveau-nés grâce à son réseau de maternités. Sensibilisé à cette action de prévention, le Conseil d'administration de la CNAMTS accorda son soutien financier aux équipes impliquées.

Le moment était venu de transformer les initiatives personnelles en un programme national bien structuré et d'organiser avec rigueur le dépistage de la PCU, d'autant plus que le dépistage d'une autre maladie, l'hypothyroïdie, se profilait. Jean Frézal avait les qualités pour mener à bien ce projet initié par quelques uns d'entre nous. Une association nationale (l'AFDPHE, Association française pour le dépistage et la prévention des handicaps de l'enfant) fut créée qu'il présida pendant plus de 20 ans. Fin diplomate, il fut attentif aux arguments parfois divergents des uns et des autres pour définir un



organigramme acceptable *in fine* par tous, en tenant compte des situations acquises. Une sectorisation selon les régions administratives fut décidée : toutes les maternités d'une région devaient envoyer leurs prélèvements en un seul lieu ; les tests devaient être réalisés par un seul couple de laboratoires (un pour la PCU, l'autre pour l'hypothyroïdie) sauf exception ; le laboratoire mis en place par Evian acceptait de se retirer du dépistage. Trois principes devaient être respectés : le dépistage devait être systématique (tous les nouveau-nés en bénéficient), coordonné (un seul prélèvement est fait quel que soit le nombre de dépistages réalisés) et contrôlé (le même protocole est utilisé et respecté par tous). Cet organigramme perdure encore. Certes il a été amélioré au fil du temps mais nul n'a su trouver une organisation plus performante que celle-ci.

Tous les enfants naissant en France ont leurs tests après la naissance. Presque tous les malades sont repérés et traités dans de bonnes conditions. Ce succès, on le doit à Jean Frézal mais aussi aux nombreux professionnels impliqués dans cette action nationale de prévention qui l'ont entouré et/ou lui ont succédé, aux familles qui ont accepté avec confiance de soumettre leur enfant aux tests et au Conseil d'administration de la CNAMTS qui a toujours été présent aux côtés de l'AFDPHE et a accepté par la suite la plupart des nouveaux programmes qu'elle lui proposait.

Qui plus est, consciente des qualités d'organisateur de Jean Frézal, la CNAMTS sollicite, à la fin des années 1970, l'AFDPHE pour gérer l'extension du caryotype fœtal souhaitée par les centres d'études de biologie prénatale (CEBIOP) à l'issue d'un programme d'évaluation. Décidée à financer cet examen chez le fœtus mais consciente des difficultés à encadrer sa généralisation tout en respectant les critères définis, il lui apparut que cette activité nouvelle était de la compétence de l'AFDPHE dont de nombreux membres étaient généticiens.

Ainsi, Jean Frézal avait deux missions de prévention à remplir au sein de l'AFDPHE : une action de santé publique avec le dépistage néonatal concernant l'ensemble des nouveau-nés et une prévention personnalisée avec le diagnostic prénatal qui ne concerne que les couples informés du risque encouru lors d'un conseil génétique. Avec les découvertes en génétique et les avancées en médecine fœtale, les examens pouvant être réalisés chez l'enfant à naître étaient de plus en plus nombreux. Il fallait rendre disponibles les résultats de la recherche si leur application pratique apparaissait justifiée sur le plan éthique, passer de la biochimie à la biologie moléculaire si les familles y avaient intérêt, faire prendre en charge financièrement les tests génétiques familiaux nécessaires à l'examen chez le fœtus, faire comprendre aux Tutel-

les la diversité des méthodes utilisées et leur complexité, mener à bien le programme d'évaluation sur l'intérêt des marqueurs biologiques maternels pour déterminer les grossesses à risque de trisomie 21 quel que soit l'âge maternel. Tous ces chantiers n'ont pu être menés à bien que grâce à la ténacité de Jean Frézal qui savait convaincre ses interlocuteurs de l'intérêt du programme proposé. Par la suite, les actes de diagnostic prénatal ont été cotés à la nomenclature de la Sécurité sociale, mais les divers acteurs impliqués avaient eu le temps de prendre conscience des difficultés engendrées par ce type d'activité.

Le dépistage néonatal ne s'est pas limité à deux maladies. Il a pu être mis en place pour d'autres pathologies grâce à l'organigramme existant : pour la drépanocytose dans les départements d'outre-mer et en métropole chez les enfants à risque ; pour la mucoviscidose qui, après un programme d'évaluation arrêté devant le grand nombre de faux positifs, fera l'objet d'un programme national une dizaine d'années plus tard en introduisant la biologie moléculaire ; pour l'hyperplasie des surrénales dont le dépistage ne sera pas retenu d'emblée malgré le déficit de garçons atteints reconnus à la naissance. Avant d'être validés, tous ces nouveaux dépistages ont fait l'objet de nombreuses discussions autour de Jean Frézal ou des présidents qui lui ont succédé : mais toujours, les avantages et inconvénients ont été analysés au regard de l'intérêt des familles.

## RÉFÉRENCE

1. Lyonnet S, Caillaud C, Rey F, Berthelon M, Frézal J, Rey J, Munnich A. Guthrie cards for detection of point mutations in phenylketonuria. *Lancet* 1988 ; 2 : 507.

### À propos de Genatlas

Martine Le Merrer

Inserm U781 et Université Paris Descartes,  
Hôpital Necker-Enfants Malades,  
149, rue de Sèvres, 75015 Paris, France

La grande qualité de Jean Frézal a été d'anticiper les questions soulevées par le formidable essor des découvertes en génétique dont il a été un acteur de premier plan. Il a nourri sa réflexion de l'analyse des résultats obtenus au fur et à mesure de l'apparition de nouvelles techniques qui ont permis l'isolement d'un gène, puis l'établissement de sa propre structure, de la protéine qu'il code, et de la fonction de celle-ci.

C'est au cours des années 1970 que l'avènement des techniques a permis un progrès significatif de la localisation des gènes puis des phénotypes : d'abord par l'utilisation d'hybrides somatiques issus de la fusion entre une lignée de cellules de rongeurs et de cellules humaines diploïdes porteuses de remaniement chromosomiques permettant l'assignation d'un marqueur à une région chromosomique, puis de l'hybridation moléculaire *in situ*. Cette cartographie physique a été complétée par une cartographie génétique, dans les années 1980, résultats de la découverte des polymorphismes de restriction et des sondes polymorphes anonymes et à l'origine de l'énorme développement de la « génétique inverse » ou clonage positionnel. La multiplication des sondes anonymes jalonnant l'ensemble

des chromosomes et l'utilisation de programmes informatiques (*Linkage*, *M-Link*) ont permis la localisation d'affections génétiques fréquentes comme la myopathie ou la mucoviscidose. Les *Human Gene Mapping workshops* ont tenté de faire la synthèse de ces données en élaborant la carte génétique humaine, mais rapidement l'émergence de nouvelles techniques (microsatellites, YAC, BAC, hybridation par FISH, et plus tard généralisation de la PCR) a conduit à une multiplication exponentielle des informations.

C'est dans ce contexte que Jean Frézal a décidé, à l'occasion de l'organisation du neuvième *Human Gene Mapping workshop*, de créer la base de données Genatlas pour intégrer la localisation des 3 000 gènes et marqueurs recensés lors de cette réunion et qui représentaient un doublement de l'information par rapport à la précédente réunion.

## Les objectifs de Genatlas

Le principal objectif était de mettre à la disposition de la communauté scientifique et médicale internationale, des informations sur la cartographie des gènes utiles aux chercheurs, biologistes et généticiens engagés dans la recherche d'un gène et de sa fonction, ainsi qu'aux médecins pour l'aide à l'identification des maladies, le conseil génétique et le diagnostic prénatal.

Au fil du temps, les informations ont évolué ; d'abord il s'agissait de résultats de travaux sur la cartographie des gènes et des maladies, puis sur l'identification des gènes, leur structure, la fonction et les interactions de leurs produits mais aussi les mutations et leurs conséquences sur les maladies. Dès 1986, Genatlas a été en concurrence avec d'autres bases, en particulier américaines puis européennes. Mais le souhait de ne pas consigner l'ensemble des données dans une seule base et avec une seule approche pour éviter toutes sortes de monopoles [1] a conduit Jean Frézal à pérenniser Genatlas au gré des formidables développements technologiques à la fois de la biologie moléculaire et de l'informatique malgré des difficultés financières constantes.

D'une base de données gérée sur PC puis accessible à distance sur le réseau Bisance, elle a été diffusée sur CD Rom GID (*Genome Interactive Database*) en association interactive avec six autres bases, puis en accès libre et gratuit sur le portail Infobiogen et enfin par Internet (<http://www.genatlas.org>).

Au cours de ces 22 ans d'existence, la base a évolué dans sa conception et s'est considérablement enrichie : les données de la cartographie, pour autant qu'elles soient utiles, ont laissé en partie la place aux données sur la fonction, l'expression et les interactions des produits des gènes, aux corrélations génotype/phénotype et à une description précise des microremaniements chromosomiques.

## Genatlas en 2008

Cette base généraliste dédiée aux maladies génétiques est constituée de 3 parties, une base Gènes (plus de 21 000 entrées), une base Phénotypes (3 800 maladies), et une base Références (plus de 63 000 références), ce qui permet un passage très facile d'une maladie au gène correspondant

et réciproquement. L'application Genatlas est développée au centre informatique de l'université Paris Descartes (DSI) qui en assure la maintenance. Les données sont organisées par le système SGBD Oracle en langage PHP. Le système permet des interrogations multicritères, ce qui n'est pas en général possible dans les autres bases du domaine. L'information est annotée directement de la littérature et mise à jour en ligne. Les critères d'inclusion sont stricts : un gène ou une maladie est inclus(e) dans Genatlas si sa localisation est validée par un *lod-score* significatif ou une assignation physique précise, et les symboles retenus sont en accord avec la nomenclature internationale (HGNC). Genatlas est interrogé dans le monde entier sur une base de 30 000 visites par mois. Elle a des liens réciproques avec de nombreuses bases généralistes ou spécialisées (HGMD, Genecards, Genetests...). Genatlas est partie intégrante de l'unité Inserm U781, impliquée depuis toujours dans les maladies génétiques et plus particulièrement les corrélations génotype-phénotype, les mécanismes physiopathologiques et les débouchés thérapeutiques. Les objectifs actuels sont d'une part d'ouvrir plus largement l'accès au contenu de Genatlas aux médecins, en particulier, en permettant d'y accéder via Orphanet par la création d'une interface entre les deux bases ; d'autre part d'améliorer l'accès aux informations moléculaires concernant les microréarrangements chromosomiques dépistés par les techniques de CGH *arrays* qui pourront être alors corrélées au phénotype.

Les valeurs de Jean Frézal, et en particulier son souci de partager sans contrepartie les connaissances les plus récentes et les plus pertinentes avec le plus grand nombre, mais avec la plus grande indépendance, restent la philosophie de Genatlas.

## RÉFÉRENCE

1. Frézal J. Genatlas : une banque de données sur la carte des gènes de l'homme. *Med Sci (Paris)* 1991 ; 7 : 595-601.

**Jean Frézal, un élève de L.S. Penrose**

Josué Feingold

Inserm U155, Institut Cochin, 75014 Paris, France

Jean Frézal a, à plusieurs reprises, écrit ou dit que Lionel S. Penrose était son maître. Notons que dans son service à l'hôpital des Enfants Malades, la salle de réunion était la salle Penrose et qu'actuellement, à l'unité Inserm U781, une des salles de réunion porte toujours le nom de Penrose.

Penrose et l'ensemble des généticiens du *Galton Laboratory* de Londres où J. Frézal a fait un long stage, ont eu une grande influence sur sa pensée scientifique et ses projets



de recherche. En effet, d'une part Jean Frézal a toujours placé la génétique formelle au centre de la génétique, et, d'autre part, dès le début des années 1960, il a réalisé ou initié des travaux qui ont permis le développement de la génétique médicale et de l'épidémiologie génétique en France, travaux qui ont des prolongements importants jusqu'à nos jours. Quelques exemples me permettront de montrer l'importance de ces recherches.

En 1961, lors d'une conférence sur la génétique du diabète, il émet l'hypothèse, que le diabète « bénin » (diabète de type 2) pouvait être en rapport avec une hérédité polygénique, hypothèse qui s'est révélée vraie, mais qui était audacieuse à l'époque où il l'a évoquée [1].

Les recherches qu'on qualifierait actuellement d'études en génétique épidémiologique ont débuté à la même période. L'anencéphalie a été la première grande enquête de ce type. Les malformations congénitales ont été par la suite un thème privilégié : estimation des prévalences à la naissance et des risques de récurrence familiale [2]. Ces recherches ont été très utiles pour le développement des consultations de génétique. On peut rapprocher de ces dernières études celle du poids de naissance qui se situe dans la continuité de celle que L.S. Penrose a réalisée en Grande-Bretagne [3]. Il faut souligner, car novatrice pour l'époque, la constitution d'une base de données cliniques et familiales concernant le rétinoblastome, qui est le modèle des formes héréditaires de cancer.

Dès la seconde moitié de la décennie 1960-1970, Jean Frézal a vu l'intérêt des hybrides cellulaires interspécifiques « homme-souris » pour dresser la carte génétique humaine [4]. Il a réussi à former une équipe performante, une des premières à utiliser cette voie de recherche et à apporter une contribution importante dans ce domaine, comme en témoignent les nombreuses publications. Un grand nombre de gènes impliqués dans les maladies héréditaires ont été localisés en particulier celui de la mucoviscidose [5]. Par la suite, la description des marqueurs de l'ADN a permis de poursuivre ces recherches en utilisant les techniques de *linkage* pour localiser et identifier le ou les gènes de l'amyotrophie spinale infantile, des maladies rétinienues ou de certaines malformations. L'intérêt de J. Frézal pour la cartographie l'a conduit à organiser à Paris en 1988 le 9<sup>e</sup> *Human Genome Mapping Workshop* et surtout à créer la base de données Genatlas (→) Voir l'article de M. Le Merrer, page 993 de ce numéro sont reconnus sur le plan international. Actuellement, Martine Le Merrer, élève de J. Frézal, est responsable de cette base qui est localisée dans l'unité Inserm U781 (→).

Les maladies héréditaires du métabolisme ont été le deuxième grand pôle d'intérêt de J. Frézal à côté de celui que nous venons de décrire. Rappelons qu'il a toujours

admire A. Garrod qui, au début du XX<sup>e</sup> siècle, avait montré que certaines maladies étaient dues à une erreur innée du métabolisme. Jean Frézal et ses collaborateurs ont développé de nombreuses recherches concernant ce groupe de maladies dont la phénylcétonurie déjà étudiée par L.S. Penrose. Il a, rappelons-le, mis en route et organisé le dépistage néonatal de cette maladie, sujet qui sera traité dans un autre article (→).

En conclusion, Lionel S. Penrose qui a été, rappelons-le, un généticien « anti-eugéniste », a eu une grande influence sur la pensée scientifique de Jean Frézal. Ce dernier, fait important, a non seulement initié et réalisé des recherches originales que son « Maître » aurait appréciées, mais a appliqué son savoir à la médecine et à la santé publique. En effet Jean Frézal a été à l'origine du développement des consultations de génétique en France et de la mise en route et l'organisation du dépistage néonatal.

(→) Voir l'article de M. Briard, page 992 de ce numéro

## RÉFÉRENCES

1. Lamy M, Frezal J, Rey J. Héritéité du diabète sucré. In : *Journées Annuelles de Diabétologie de l'Hôtel Dieu*. Paris : Flammarion, 1961 : 2 : 5-15.
2. Penrose LS. Introduction à la Génétique Humaine. Traduction française J. Frézal. Paris : Armand Colin, 1962 : 196 p.
3. Frezal J, Kelley J, Guillemot ML, Lamy M. Anencephaly in France. *Am J Hum Genet* 1964 ; 16 : 336-50.
4. Billardon C, Vancong N, Picard JY, et al. Linkage studies of enzyme markers in man-mouse somatic cell hybrids. *Am J Hum Genet* 1973 : 36 : 273-84.
5. Knowlton RG, Cohen-Haguenauer O, Van-Cong N, Frezal J, et al. A polymorphic DNA marker linked to cystic fibrosis is located on chromosome 7. *Nature* 1985 : 318 : 380-2.



Lionel Penrose et Jean Frézal vers 1960.

### Innovations et paradoxes d'un généticien peu ordinaire

Jean-François Mattei

Professeur de Pédiatrie et génétique médicale,  
membre de l'Académie nationale de médecine, ancien ministre

La génétique médicale est une spécialité très originale. D'abord, parce qu'elle s'écarte, le plus souvent, du colloque singulier pour intéresser, autour d'un enfant, un couple ou même une famille entière. Ensuite, parce qu'elle bute encore, à quelques exceptions près, sur l'obstacle thérapeutique et doit se fonder sur la prévention et l'information.

Ou bien encore, parce qu'elle ne peut éviter d'être liée à l'histoire au travers des tentations d'eugénisme ou de génocide. Enfin, parce qu'elle comporte une dimension immatérielle au travers du désir d'enfant, réponse la plus satisfaisante que l'homme ait trouvée face à la mort. La génétique médicale dans sa formidable ambition exprimée au cours du dernier demi-siècle comporte donc, par nature, un certain nombre d'innovations et de paradoxes. Ils ont grandement contribué à la personnalité de Jean Frézal, porteur de cette ambition génétique.

Formé à la pédiatrie et à la génétique médicale par ses maîtres Robert Debré et Maurice Lamy, Jean Frézal était destiné à devenir un pédiatre, attentif aux phénotypes cliniques anormaux et au conseil génétique. C'était le temps où la clinique et la biologie représentaient, à l'hôpital, deux féodalités bien distinctes, indifférentes, parfois hostiles. Il n'était pas question d'officialiser un laboratoire dans un service clinique et réciproquement, les consultations ne s'imaginaient pas dans un laboratoire ! Jean Frézal, à l'étroit dans la seule clinique et déjà visionnaire, comprit très vite qu'en génétique il serait illusoire de progresser sans un mariage consommé entre clinique et biologie. Il fallait être, tel un iconoclaste, un hybride entre les deux. Dès 1969, il innova donc en créant le premier laboratoire français de cartographie des gènes humains, justement, à partir d'hybrides cellulaires interspécifiques dans une unité de l'Inserm. Cette voie, probablement soufflée aussi par Pierre Royer, connut une superbe réussite puisqu'il joua, avec toute son équipe, un rôle important dans l'établissement de la carte chromosomique, notamment du chromosome 7 avec le gène de la maladie de Tay-Sachs et de la mucoviscidose. D'autres le suivirent dans cette voie, comme Francis Giraud à Marseille. Sans l'ouverture aux deux champs de la biologie et de la clinique, la génétique médicale ne serait pas devenue aujourd'hui, malgré des difficultés réputées insurmontables, une spécialité ouverte tout à la fois à l'étude du phénotype, du caryotype et du génotype. C'est ce lien, agrémenté d'un réel souci de santé publique, qui lui a permis d'organiser le dépistage néonatal de maladies aussi redoutables que la phénylcétonurie sur l'ensemble du territoire français et de participer au développement du diagnostic prénatal.

La deuxième innovation frisait le paradoxe. Elle résidait dans la volonté de placer la génétique française dans le peloton de tête mondial. Cette fierté de voir la France aux avant-postes l'avait conduit à développer une grande admiration pour le général de Gaulle. Il avait néanmoins eu l'intelligence, et en même temps la modestie, de comprendre qu'il fallait aller voir ce qui se faisait chez les Anglo-Saxons. Il se perfectionna donc aux États-Unis et fit un post-doctorat chez Penrose à Londres. Il garda toujours pour lui, qu'il reconnaissait comme son Maître, admiration et affection. Patriote, certes, mais il ne manqua jamais de faire l'apologie de la recherche anglo-saxonne au point qu'il me fit rencontrer Kay Davies et Bob Williamson au début de la saga du chromosome X fragile. En revanche, il ne fallait pas lui manquer et il savait hausser le ton quand il croyait percevoir une injustice.

D'autres que moi l'ont mieux connu et je leur demande de me pardonner si je fais erreur, mais un autre paradoxe m'apparaît. Nous avions plusieurs fois évoqué des questions métaphysiques et l'existence d'un Dieu. Il avait toujours été d'une netteté sans appel traduisant son

attachement indéfectible à la laïcité et professant, avec un brin d'ironie parfois, sa méfiance envers la religion et notre mère l'église. La conversation se poursuivant, il reconnaissait que les gènes, évidemment, ne résumaient pas l'homme. Il invoquait le rôle de l'environnement et laissait sa phrase en suspens. Comme s'il s'interdisait d'évoquer autre chose. Il prétendait ne pas croire, mais je me demande si ce n'était pas pour éviter de trahir ses doutes et, peut-être une zone d'ombre qu'il n'admettait pas. Ses obsèques ont eu lieu à l'église, et quel qu'ait été le rôle de sa femme dans cette décision, il l'avait acceptée, peut-être dans le doute qui était le sien. J'aime ce côté qui oppose cette tentation du tout génétique et la part de l'immatériel qu'aucun séquenceur ne saura jamais déceler. Il est bon qu'un généticien ne soit pas seulement un biologiste pur et dur ouvrant la porte aux excès que l'on sait. Il lui faut un supplément d'âme et Jean Frézal, sans jamais l'avouer, l'avait à coup sûr.

Un autre contraste qui faisait partie de la personnalité de Jean Frézal résidait entre son être et son paraître. Provincial, né à Bourges, il se plaisait à rappeler ses racines terriennes. Il avait, de fait, les pieds sur terre et faisait preuve d'un scepticisme permanent, le regard brillant auquel rien n'échappait tel un maquignon. Et pourtant, il avait acquis ce vernis parisien qui l'avait conduit à mener campagne pour des élections dans le 16<sup>e</sup> arrondissement. Mon intuition me dit qu'il était plus à l'aise dans les arrières-salles de bistrot à parler avec des gens authentiques. Il détestait le mensonge. De cet étonnant mélange, ressortait, de façon très inattendue, qu'il pouvait être un rêveur porteur d'utopies. C'est probablement cela, d'ailleurs qui en faisait plus un concepteur, un visionnaire qu'un homme attelé au travail de chaque jour, dans les salles ou au laboratoire. Bien entendu, comme toujours, il se défendait de tout cela, protégeant son jardin secret. La génétique a grandement profité de cette dualité de Jean Frézal. Il trouvait toujours le point faible d'une démonstration, le chaînon manquant d'un raisonnement, mais se projetait immédiatement dans l'avenir en extrapolant le propos. D'une très grande culture, Jean Frézal était un véritable humaniste intéressé à l'homme, ses mystères et ses fragilités. Peut-être cultivait-il ses propres mystères et ses fragilités. Était-il ce qu'on appelle un sage ? Je ne sais pas. Mais je sais que le généticien qu'il était ne se prenait pas pour un mage doué de pouvoir divinatoire. Il était réputé d'une très grande exigence vis-à-vis de ses élèves, mais, en toute circonstance, il restait modeste dans son attitude. La marque de ceux qui regardent au loin, habités du doute et de l'espoir. ♦

**Jean Frézal, and the emergence of medical genetics**