

## André & Joelle Boué



### **Personal Details**

Name	André Boué
Dates	1925-2012
Place of Birth	Cherbourg
Main work place	Paris
Principal field of work	Spontaneous abortion

### **Personal Details**

Name	Joelle Boué
Dates	1926
Place of Birth	Paris
Main work place	Paris
Principal field of work	Prenatal cytogenetics

### **Interview**

Recorded interview made	Yes
Interviewer	Peter Harper
Date of Interview	22/04/2005
Edited transcript available	See Below

## **Interview with Professors André et Joëlle Boue, 22 April 2005**

PSH. It is 22 April 2005 and I am speaking with Professors Andre and Joelle Boué at their home in Paris.

May I first ask how the two of you came to work together so closely in your collaborations. Am I right from what you were saying earlier that you met when you were both students in medical school?

AB: A la fin des études médicales.

PH: Ah bien. It was in which year?

JB: 1950

AB: 1949 ! On s'est mariés en 1950

JB: On s'est rencontrés en 1949

PSH: And then is it right that you, André, went to Iran first to develop work there and then you came later Joëlle?

JB : We came immediately together. André est parti pour travailler avec un chirurgien persan que je connaissais et il est parti comme anesthésiste réanimateur. Et moi j'étais en fin d'études de médecine, sans orientation spéciale, si ce n'est la chirurgie. Quand nous sommes partis j'étais en 5<sup>e</sup> année de médecine j'avais pas terminé et lui avait déjà terminé et avait fait sa thèse sur des procédés de réanimation. C'est très important.

Quand nous sommes arrivés en Iran, il a commencé a travaillé avec ce chirurgien qui était persan mais professeur agrégé de Paris et qui était un excellent chirurgien. Il a commencé à faire anesthésie mais il n'y avait aucun moyen de réanimation en Iran.

Voilà le but du départ.

Nous avons été accueillis en Iran par le Directeur de l'Institut Pasteur de Téhéran qui était français, l'Institut Pasteur était Iranien mais le Directeur était français et il était très heureux de trouver d'autres français et médecins. Voilà le début de l'histoire iranienne.

PSH. Can I ask you, did either of you have any previous knowledge of genetics at this time?

JB : non

AB : la génétique n'existait pas en 1950 !

PSH. I know medical genetics didn't exist but I was thinking of basic genetics, for instance you did the blood group studies.

A+JB : after

JB : Après parce que n'ayant pas de réanimation sur place, le Directeur de

l'Institut Pasteur de Téhéran nous a ouvert ses laboratoires et il nous a dit « vous faites tout ce que vous voulez, je vous donne toutes les possibilités pour la réanimation, la seule chose c'est que je ne peux pas vous payer. Je n'ai pas d'argent. Si vous voulez travailler bénévolement je vous prête les laboratoires » !

La première chose que nous avons faites tous les deux c'est des sérums isotoniques, salés ou sucrés, pour réanimer les patients après les avoir endormis. On a donc dans une première phase fait de l'eau sucrée dans le cadre de l'Institut Pasteur.

Dans un deuxième temps, mais plus tard, on a pensé qu'il était mieux de faire de la transfusion sanguine et on a fait une étude de groupes sanguins

PSH. So neither of you had any special experience of blood groups or anthropology or anything like that before.

JB : Il y avait un enseignement chez le Professeur Debré qui était pédiatre et où j'avais fait un stage, où il y avait à ce moment-là Pierre Royer qui était un des élèves et qui nous faisait des cours merveilleux sur le Rhésus. Donc on avait déjà une idée des groupes sanguins, en particulier du Rh qui allait devenir très important pour la transfusion sanguine.

AB : A Paris, à l'hôpital où j'étais je m'occupais de la transfusion sanguine. J'étais familier avec tous les groupes sanguins, dans un but utilitaire non pas d'anthropologie puis à Paris c'est simple donc c'était notre formation c'est tout.

En Iran, on a trouvé comme au début que les groupes sanguins à Téhéran n'était pas la même qu'à Paris. On a commencé à aller dans différentes régions de l'Iran pour voir la répartition des groupes sanguins.

On a donc vu les turkmène, on est allés chez les zoroastriens du sud-est de l'Iran, on est allés chez les kurdes, on est allés chez les russes, ou plutôt les russes sont venus; et on s'est aperçu que la répartition des groupes sanguins était très différente selon les populations.

Ce qui est intéressant c'est que l'Iran est au sud de la mer Caspienne, qui est une voie de passage : l'Iran même un grand désert au milieu. Donc les moyens de passage entre la partie asiatique centrale et la partie occidentale sont limités uniquement au bord de la caspienne ou au sud. On a donc une séparation géographique sur le plan anthropologique.

PH : c'est intéressant

AB : Oui et donc le groupe B c'est par exemple 40 % dans les régions EST de l'Iran mais ça n'est que 20 % à Téhéran et même 18 % chez les kurdes. On ne trouve pas de population à 30 % par exemple.

JB : Les grandes séparations entre les groupes sanguins asiatiques et occidentaux est le grand désert salé central!

PSH. That must have been an interesting experience at this time.

JB. But I remained in the lab because I was a woman and was impossible for me to travel.

AB : On collectait le sang par ponction au doigt. Je prends l'exemple des kurdes

dont on parle beaucoup encore aujourd'hui, qui habitent dans les montagnes : on était les premiers médecins qui venait dans ces pays ! C'était extraordinaire. On arrivait, on allait voir le chef du village. On avait le droit d'aller voir les femmes et les enfants. On arrivait avec beaucoup de médicaments, surtout des antibiotiques bien entendu. Et comme ça on a pu faire toutes ces études sur des grands nombres.

Je suis allé à Yazd dans le sud-est où la moitié de la ville est zoroastrienne et l'autre moitié est chiite, mais ce sont les mêmes populations

C'était très intéressant notamment sur le plan anthropologie.

En fait, à ce moment-là, nous faisons de la génétique sans le savoir.

PSH . Yes and did you take these samples in capillary tube, on paper or what?

JB. In small bottles on mettait quelques gouttes

PSH. From a finger prick?

JB. Yes

JB :Ce qui était important c'était d'avoir du sang du chef de la tribu. Il fallait beaucoup parler mais après tout le monde était d'accord, surtout si la mère du chef de la tribu était d'accord !

PSH. In this work did you make links with other blood group workers in France or elsewhere or who had been studying populations or did you do this completely in isolation.

JB : au début on était isolés et ensuite quand je suis venue à Paris passer le diplôme de chef de transfusion sanguine pour pouvoir monter un laboratoire à Téhéran, j'ai fait la connaissance Jean Moulec, de Soulier, et Kérumian. Kérumian était un anthropologue qui s'occupait beaucoup de groupes sanguins et qui était arménien et n'avait jamais pu faire de groupe sanguin en Russie, son pays d'origine. Kerumian m'a dit « c'est très bien vos groupes sanguins chez les mongoles, mais moi ce qui m'intéresse c'est de savoir comment sont les groupes en Russie ». Quand je suis revenue à Téhéran je suis allée voir le Pop Russe, le Chef religieux russe et la chance a voulu que je ressemble à Anastasia qui était la dernière fille du Tsar et comme lui avait été cadet chez le Tsar quand il m'a vu il m'a dit, je ferai tout ce que vous voulez. Il m'a permis de faire des prélèvements de sang de toute la colonie russe qui était à Téhéran et qui était très importante, parce que c'était en plein régime soviétique

On a pu avoir la première étude de groupes sanguins russe par le Pop.

PSH. So after your blood group work am I right that the main focus of your work became the infections and the vaccines. Can I ask how many years were you in Iran?

JB : 8 years

PSH. So by the time you came back to France had you already developed a lot of approaches to vaccines and prevention in the Pasteur Institute in Iran?

AB : En fait, quels étaient les problèmes que traitait l'Institut Pasteur ? C'était la peste, la rage, et la variole donc des maladies du Moyen-Age. Nous ne nous

sommes pas occupés ni de la peste ni de la rage mais en 1953 le Directeur de l'Institut Pasteur Balthazar, rentre de Paris et dit « je viens d'apprendre qu'il existe une technique extraordinaire pour cultiver les cellules » et il me demande si je veux m'en occuper. Je dis oui. Je suis venu à Paris deux mois pour apprendre à l'Institut Pasteur où quelqu'un arrivait de chez John Anders de Boston. Et donc il m'a donné la technique, j'ai appris à faire la technique, les cultures, par soi-même. Je suis revenu en Iran, j'ai appliqué cette technique, je suis allé chercher du sérum de veau, du liquide amniotique, les milieux, tout le système, les flacons, (c'était des rollers tubes à cette époque-là). J'ai cultivé des cellules, c'était ou des lapins, des rats, pas de cellules humaines. Or il y avait encore en Iran des épidémies de variole et l'Institut Pasteur fabriquait de la vaccine pour essayer d'arrêter la variole. On a pensé tout de suite à utiliser les cultures cellulaires pour.

Cultiver le virus et mon premier travail scientifique paru même à l'académie des sciences c'est sur la culture du virus de la variole. Ce n'est pas une gloire, j'étudiais la variole parce qu'elle existait en Iran, ce qui n'était pas le cas à Paris ou aux Etats Unis.

PH : mais les conditions de culture ? Je pense que c'est dangereux de cultiver la variole ?

AB : on était vaccinés

JB : on était habitués, on avait le typhus, la variole, la peste ... à l'Institut Pasteur, donc on faisait très attention.

AB : j'ai étudié le cycle de reproduction de la variole, enfin tout ce qu'on peut faire avec un virus.

On a eu envie de faire des cultures de cellules humaines tout de suite. On voulait imiter tout le monde, dans le monde occidental, et en particulier des cultures de cellules de reins de singe, mais il n'y a pas de singe en Iran. Il fallait les faire venir d'Inde.

JB : on a fait venir régulièrement au début des singes de Bombay qui venaient par avion clandestinement

PH : pas sur le siège passager ?

JB : Les pilotes de la ligne Iranair étaient tous français, ils achetaient les singes à Bombay et les amenaient à Téhéran jusqu'au jour où il a un singe est sorti de sa cage et attrapé une dame par la jambe! ça a été un scandale et il a fallu arrêter et on s'est dit que le plus près du singe c'est l'homme.

A côté de l'Institut Pasteur, il y avait une maternité. Tous les jours, les enfants qui étaient mort-nés étaient mis dans un seau et jetés !

AB : Oui parce que, dans l'Islam, on n'enterre pas puisqu'il n'est pas « né » !

JB : Donc au lieu de faire des cultures de reins de singes, pour isoler la poliomyélite, (c'était ça le problème en Iran, la polio), on a fait des cultures de reins d'enfants mort-nés. On vous a parlé de la source c'est-à-dire les reins d'enfants mort-nés mais on ne vous a pas dit comment on faisait nos milieux de cultures. Or des cultures sans milieux ça ne marche pas. D'après Enders, il fallait du liquide amniotique et du sérum de veau

Le liquide amniotique bovin, on est allé le chercher à l'abattoir de Téhéran. Dans l'abattoir de Téhéran, il y a deux sections : une section musulmane et une section juive où les animaux ne sont pas sacrifiés de la même façon. Il fallait boire beaucoup de tasses de thé avec le directeur des deux sections avant de savoir si on allait trouver une vache pleine ce jour là pour avoir du liquide amniotique, normalement dans nos pays on n'abat pas de vache pleine.

PH : Ce n'était pas la même technique pour les musulmans et les juifs ?

JB : pour les musulmans il fallait que la tête de la vache soit tournée vers la Mecque et pour les juifs vers Jérusalem. Et il fallait passer des heures à boire du thé pour savoir d'abord s'ils acceptaient et surtout savoir s'il y avait des vaches pleines pour avoir le liquide amniotique. Quand on avait réussi à trouver des vaches pleines, il fallait les ponctionner. Heureusement à l'Institut Pasteur on avait des vétérinaires compétents. On avait notre liquide amniotique, mais il fallait ensuite du sérum de veau aussi. Heureusement l'Institut Pasteur fabriquait la vaccine sur les génisses. Avant d'inoculer les génisses pour fabriquer le vaccin, on leur prélevait, André et moi du sang de pour avoir du serum et alors c'était extraordinaire parce que lui, son père était vétérinaire, donc il savait attraper un veau, puis il fallait ponctionner mais la peau était très épaisse: je n'arrivais jamais à ponctionner.

Puis on faisait nos cultures de tissus en rajoutant des antibiotiques dans les milieux exactement comme dans le protocole actuel.

AB : En même temps que nous à l'Institut Pasteur, il y avait un américain, il s'appelait Carlton Gajdusec, qui était là pour faire des enquêtes pour l'armée américaine sur les fièvres hémorragiques, et comme les frontières étaient quand même un peu perméables, cet américain essayait de voir s'il n'y avait pas des cas, pour isoler le virus et faire des vaccins. Et puis, il s'intéressait aussi aux entérovirus en particulier à la poliomyélite.

J'ai fait à ce moment là des examens des enfants dans la première année de la vie et on s'est aperçu que 50% des enfants sont infectés soit par le poliovirus soit par des entérovirus qui traînaient. C'est pour ça qu'il n'y avait pas de poliomyélite en Iran : ils faisaient cela dès la première année de vie et ou ils mouraient, ou ils n'avaient rien. Il n'y avait pas de séquelle.

J'ai donc travaillé la-dessus et quand nous sommes rentrés en France, j'ai cherché à travailler et Robert Debré qui cherchait un technicien de virologie m'a pris au laboratoire du Château de Longchamp pour m'occuper de la virologie puisque c'était un peu mon métier forcé. On avait besoin à ce moment là en France de quelqu'un qui s'occupe de la poliomyélite puisque c'était le moment des premiers vaccins qui étaient testés et donc Joëlle s'est arrêtée de travailler un peu à ce moment-là et moi je me suis lancé dans la poliomyélite et en particulier du contrôle de la fabrication des vaccins. C'était Mérieux qui faisait ça à Lyon et il fallait aller contrôler ces vaccins pour l'Etat ? Je suis allé voir Franck Perkins à Londres (contrôle anglais) pour apprendre sur place comment on faisait les contrôles. Et je suis devenu un spécialiste de tous les contrôles comme la poliomyélite, de tous les vaccins. C'était en 61-62.

On savait que la poliomyélite allait disparaître puisque les vaccins étaient efficaces. Il fallait donc prévoir l'avenir en virologie.

PSH. It's interesting that the same re-assessment happened in America where the

March of Dimes Foundation which had supported the polio vaccine work also had to think what would it do next, and decided to work on genetics.

AB. C'est exactement la même réflexion et Robert Debré nous a dit « maintenant il faut voir les problèmes des malformation congénitales »

On a un peu réfléchi et le résultat de ma réflexion était il y a des quantités extraordinaires de malformations congénitales. Chacune est rare on n'arrivera pas à étudier ce problème. Il faut essayer de remonter et de voir pendant la grossesse s'il n'y a pas des problèmes plus importants. Deux phénomènes sont arrivés à ce moment-là.

1/ la découverte du virus de la rubéole et 2/ la cytogénétique. Joëlle est allée apprendre la cytogénétique avec J.Lejeune.

PSH. May I ask you again about Robert Debré at this point. Was Robert Debré at this time at Necker or did he have two institutes because you said you returned to Longchamps but from talking to other people I had thought Debré was at some point at Necker before Maurice Lamy. Was he in both places?

AB : Robert Debré a été le grand patron de Necker Enfants Malades. Mais quand est arrivés il venait de prendre sa retraite. Avec de l'argent privé (américain d'ailleurs) il avait construit à Longchamp un laboratoire de recherche sur la poliomyélite, qui après est devenu une unité de l'INSERM.

Quand j'ai commencé à travailler là, Robert Debré avait déjà 76 ans et les amis m'ont dit « tu es complètement fou de prendre un patron qui a 76 ans ! ». Mais il est mort à 96 ans ! Et c'était un cerveau extraordinaire !

JB : extraordinaire ! A la fin de sa vie, il était aveugle, sourd, mais il avait gardé une lucidité. C'était l'histoire de la médecine sur place. C'est-à-dire que quand on trouvait quelque chose on allait lui raconter ce que l'on avait trouvé. Si ça cadrait bien avec toutes ses connaissances qui étaient énormes, il disait « c'est bon ».

PH : Did he write any books on the history of French medicine or children's diseases ?

JB : Beaucoup.

AB : En fait, il avait surtout sa culture personnelle et tous les soirs, il recevait quelqu'un. Un soir c'était François Jacob, le lendemain Jean Dausset, ... Il avait tous les jours un entretien de 1 à 2 heures avec les plus grands cerveaux de France. Il nous disait « ah hier il m'a dit cela, ... » Il était fantastique. On lui racontait ce que l'on faisait, comme ça, et il nous disait « expliquez-moi pourquoi vous avez fait cela ». Il nous forçait à réfléchir à la raison pour laquelle on avait fait un travail.

PH : After you came back to work for Robert Debré, was this already a large department or institute or did it then continue to grow ?

J et AB : It was a small lab, a very small lab.

PH : Did you continue working at Longchamp up to the time you had your own institute or was there some period in between ?

AB : C'était la même chose. On a commencé au début, grâce à l'institut Mérieux

qui a payé d'importants travaux d'agrandissement à ce laboratoire de poliomyélite, qu'on a transformé nous-mêmes puis étendu. Après comme il y avait de la place dans des bâtiments à côté, est venu s'installer Josué Feingold et son équipe, puis Claudine Junien. On est devenu une plus grande unité. Pour l'administration j'étais le boss de Claudine mais elle faisait ce qu'elle voulait. Il y avait une unité qui a très bien marché. Cela a été très longtemps après le début. Les premières 10 à 15 années c'était uniquement notre équipe.

JB : Monsieur Debré n'était pas du tout familier avec les chromosomes et il n'était pas du tout content qu'on introduise les chromosomes dans la virologie. Et j'avais beau lui dire de temps en temps timidement « mais vous savez de toute façon si on pousse des cellules, je veux bien qu'on regarde les virus, moi j'ai envie de voir aussi les chromosomes ». Et il disait « Joëlle, c'est pas bien, faut pas faire ça ! Vous êtes là pour chercher les virus qui sont à l'origine de malformations congénitales d'accord, c'est un laboratoire de virologie pour faire de la virologie ». Je disais « oui Monsieur » mais je faisais des chromosomes quand même et à la fin quand ça marchait bien, je lui ai dit ce que je faisais. Il était très content, et là il m'a dit « vous voyez Joëlle, il faut savoir désobéir ».

En fait, De Gaulle nous a rendu beaucoup service, il a appris aux français la désobéissance ! Robert Debré était très Gaullien, il était très stricte, mais quand on lui désobéissait, il disait : De Gaulle a désobéi.

AB : A ce moment là en 1963, il y avait la pression qui arrivait par la rubéole, cytomégalovirus, et puis de l'autre côté la cytogénétique. Donc on décide d'aller travailler sur le problème avant la naissance pendant les travaux à Longchamp et on décide donc d'aller travailler au Wistar Institut pour apprendre toutes ces cultures cellulaires.

Une des chances que nous avons eu, c'est que nous sommes arrivés aux Etats Unis en même temps que l'épidémie de rubéole. On a fait beaucoup de recherches sur la rubéole chez Koprosky avec Stan Plotkin et puis Joëlle a travaillé avec Moorhead en cytogénétique. On est restés quelques mois aux Etats Unis à Philadelphie, à travailler sur tous ces systèmes, ce travail a eu beaucoup de succès.

JB : C'était merveilleux les Etats-Unis ! Aussitôt qu'on avait une idée, les gens la mettaient en application. On avait de l'argent. On avait besoin d'un technicien supplémentaire, de Philadelphie on téléphonait à Seattle et le lendemain matin on avait un technicien qui arrivait. C'était extraordinaire.

A l'Institut Wistar, il y avait 80 % d'européens qui avaient envie de travailler. On a eu des Allemands qui ne pouvaient pas rentrer en Allemagne parce que les postes étaient pris, ils n'avaient pas de poste mais avaient envie de travailler. Les Italiens avaient envie de travailler, ils ne pouvaient pas travailler en Italie. Mais à Philadelphie tout le monde pouvait travailler.

C'était extraordinaire cet Institut ou toute l'Europe qui avait des tas d'idées accumulées derrière la tête trouvait l'argent américain.

AB : Une chose qui est peut-être importante maintenant, je m'en suis aperçu il y a peu de temps, c'est qu'on a étudié l'action du virus de la rubéole sur des cultures de cellules humaines. Les embryons nous arrivaient de Finlande. A partir du même embryon, je faisais des cultures de la peau, du poumon, du rein, de tous les organes. Et le virus de la rubéole n'est pas cytopathogène. C'est-à-dire il y a une affection chronique dans les cellules. Ce que nous avons vu, on n'a pas

poursuivi plus loin maintenant, c'est que chez certaines cellules, selon l'organe, il arrêtait la division cellulaire, ce qui peut-être explique les malformations, mais on n'a pas poursuivi ce travail.

AB. Au moment où nous étions aux USA, il y avait déjà le travail de David Carr; on est allés le voir dans l'Ontario. Il était un des premières à voir qu'il y avait des anomalies chromosomique dans les avortements.

JB. Le premier cas d'anomalie chromosomique dans un produit d'avortement c'était Joy Delhanty à Londres. Je me souviens être allée à Londres, avec André, et d'avoir rencontré au Galton Laboratory.

Elle avait trouvé une triploïdie dans un fœtus qui était déjà grand. Quand on est allés voir David Carr, il nous a dit « vous savez, les anomalies chromosomiques, moi je les ai trouvées dans des petits bouts, des petits fragments, dans des petites saletés, jamais dans des œufs bien faits ». Et ça c'était intéressant.

PH : At that point, were you already working on the chromosomes in human cells for the abnormalities with the virus, with Jérôme Lejeune ?

JB : Non, non, c'était à Philadelphie. Avec Jérôme Lejeune, j'avais appris les techniques chromosomiques à partir du sang, mais pas à partir des tissus.

PH : I'm trying to picture how the different techniques came together, and my picture is that you had the chromosome techniques, and the techniques of human tissue established and also the virology.

May I ask what year did you begin in France to look at congenital abnormalities for chromosome abnormalities ?

JB : Cela a commencé quand j'étais au Wistar début 1964. Après mon retour de London (Ontario) quand j'ai vu David Carr. Comme il y avait à côté du Wistar une maternité, j'ai demandé des fœtus d'avortements spontanés dans la maternité. Or, dans un hôpital public comme était la maternité, c'était toujours (je m'en suis aperçue après) des avortements provoqués. Chaque fois que je faisais des cultures c'était normal, les chromosomes étaient normaux, ça poussait comme du chiendent, c'était très beau, des tissus frais. Or, David Carr, m'avait dit « attention les anomalies chromosomiques c'est dans des petits prélèvements, des petites choses qui sont macérées. » Donc pendant plusieurs mois à Philadelphie je recevais que des choses fraîches avec des chromosomes normaux. Ce qui fait que quand je suis revenue en France, je cherchais un moyen d'avoir des avortements sûrement spontanés. C'était très difficile d'avoir des avortements spontanés à Paris parce que les gens n'iaient de peur d'aller en prison.

AB. Au retour en France en Juin 1964, on a commencé à chercher une source d'interruptions de grossesses spontanées. Donc, nos visites avec nos collègues obstétriciens.

Il a donc fallu trouver un système, que l'on a trouvé très vite. Dans les maternités les chefs de service nous disaient il n'y en a pas mais à la consultation, vous entendiez des personnes qui disaient « j'ai eu une menace d'avortement... », si bien que tout de suite avec les internes, on a mis au point un système de prélèvement pour que ce soit sûrement spontané, c'est des petits flacons qu'on donnait aux femmes à la consultation, et on leur disait « quand vous rentrez à la maison, tout ce que vous perdez, vous le mettez dans les petits flacons avec de la pénicilline et vous apportez ça tout de suite au laboratoire, vous ou votre mari ».

Ce qui fait qu'on avait seulement des avortements spontanés, parce que lorsqu'ils étaient provoqués ils ne les apportaient pas au laboratoire pour que cela ne se sache pas. On a reçu très vite des œufs complets, entiers, parce que les femmes à la maison mettaient tout et on nous l'apportait tout de suite. On a eu très très vite des avortements vraiment spontanés et beaucoup, beaucoup.

PH : Was it quickly that you found chromosome abnormalities ?

JB : Très vite, tout de suite. Ca ne poussait pas très bien parce que c'était macéré

AB : on avait quand même plus de 50 % de succès de cultures et on a regardés tout de suite des prélèvements. On ne savait pas comment c'était. On est allé à la faculté de Médecine au laboratoire d'embryologie et on leur a dit « nous on voudrait apprendre les phénotypes sur les avortements ». Ils nous ont dit « on en a jamais vu ». Il n'y avait pas à la Faculté de Médecine un embryon humain normal. Mais il y avait un vieux monsieur à la retraite qui n'avait jamais vu d'embryon humain pendant qu'il y enseignait l'embryologie, mais qui en avait assez des souris et des rats, et qui étant à la retraite, pouvait faire ce qu'il voulait. Il est venu tout de suite au laboratoire quand il a entendu ça, et il nous a beaucoup aidés. Il s'appelait Antoine Giroud, il avait une de ses techniciennes qui, lui étant à la retraite, est venue dans notre laboratoire, et on a regardé tous ensemble les premiers avortements spontanés et on a fait des descriptions, mais à la Faculté il n'y avait personne d'intéressé.

PH : It's very interesting !

JB : C'est extraordinaire car il a fallu trouver un Professeur d'Embryologie à la retraite, qui n'avait rien à faire, pour être intéressé à ça.

PH : when was it that you started to realize that your work might make prenatal diagnosis possible ?

AB : C'était la logique

PH : Bien sûr

AB : Nous étions arrivés à cultiver des cellules pourries, en très mauvais état, et nous voyions qu'il y avait plein d'anomalies, dont les trisomies 21 en particulier.  
1/ la technique de cultures sur liquide amniotique était simple pour nous  
2/ on savait qu'on pouvait voir les anomalies chromosomiques comme la trisomie 21  
On commençait petit à petit à sentir que les choses allaient se développer presque spontanément.

PSH. So was it a conscious decision to look at amniotic cells or was it something that happened because you were already looking at many tissues.

AB : Oui c'est ça, c'est la même chose.

PH : Before 1970 ?

JB : The first diagnosis we have done was in June 1970.

PH : Before then, had you already experience of examining and culturing amniotic cells?

JB : On avait à ce moment là dans le but de faire du diagnostic prénatal, demandé des prélèvements de liquide amniotique en fin de grossesse, quand il y avait des hydramnios, ils nous les donnaient mais ça ne poussait pas bien. On a fait beaucoup de travail pour arriver à avoir des mito sur des cellules qui étaient en mauvais état parce que dans les hydramnios il n'y a pas beaucoup de cellules vivantes.

On a fait pendant deux, trois mois des essais et puis est survenu un extraordinaire diagnostic. Un enfant qui avait une anomalie du chromosome 3. Le père avait un chromosome 3 qui ressemblait à un chromosome 4 ou 5 et il avait eu un bébé qui était mort en bas âge, avec beaucoup de malformations et Marthe Gautier avait fait à l'époque le diagnostic d'une translocation assez bizarre qui ne me convenait pas du tout. Je vois Hirschhorn, qui était à Londres à ce moment là, je lui en parle (c'était un très bon copain, quand j'étais à Prague, il était à Vienne, on avait des histoires d'avant guerre en commun tous les deux). On décortique cette histoire et à partir du caryotype du père, il me dit « c'est une aneusomie c'est extraordinaire.

Il se trouve que la femme est enceinte. Personne à Paris ne faisait de ponction amniotique. Je téléphone à Kurt et je lui dis « il faut absolument que l'on fasse ce diagnostic prénatal ». On avait déjà élucubré ensemble. Il me dit « je vais voir à l'hôpital à Londres qui fait des amniocentèses ». Dans le service de Fairweather, il y avait un garçon qui faisait déjà des amniocentèses très bien, et il était tout à fait d'accord pour faire une amniocentèse chez cette femme enceinte mais c'était à Londres. C'était des gens très pauvres et il était inimaginable de l'envoyer à Londres. Je trouve deux obstétriciens à Paris et je leur dis « vous m'emmenez cette dame à Londres en avion. Vous allez regarder comment on fait une amniocentèse à Londres, vous ramenez ensuite la femme à Paris avec le liquide amniotique »

C'était le premier diagnostic prénatal à Paris, en Juin 1970.

Deux obstétriciens, un de Saint Vincent de Paul, le patron, le deuxième qui était Rouvillois de Port-Royal, emmènent cette femme qui était morte de peur : aller en avion à Londres, avec deux obstétriciens « patrons », pour subir une amniocentèse dans un pays où elle ne comprenait pas un mot.

Cette femme revient avec son liquide amniotique, la moitié étant restée à Londres pour mise en culture de Hirschhorn. On le met en culture tous les deux, on trouve la même chose : le bébé avait la même anosomie de recombinaison que l'enfant qui était mort 2-3 ans avant.

Il y a eu une interruption de grossesse.

Les deux obstétriciens ont appris à faire une amniocentèse, l'on raconté à Paris.

PH : Did this woman continue with her pregnancy ?

JB : Non, on a fait une interruption de grossesse.

PSH. I'm interested that the first child was studied by Marthe Gautier; there must have been a long interval between the two pregnancies because, am I not right, that Marthe finished working in cytogenetics perhaps 1963/64?

JB : Oui mais elle a continué à interpréter des examens qui étaient faits ailleurs.

Ca c'est la publication que l'on a faite avec Hirschhorn et il y a l'enfant.

PH : It's very interesting.

PSH. So may I ask then after this first event when did it become more frequent for you to be involved with amniocentesis and prenatal chromosome diagnosis? Was it at once or only after the change in the law?

JB : No we started in September, 3 months later.

AB : à ce moment-là, il y avait cette vieille loi française de 1920, qui interdisait l'interruption de grossesse et tout un tas d'autres choses, avec des peines très lourdes. Mais, déjà en France, il y avait des manifestations des femmes, toute une campagne pour libérer l'avortement. Une autre chance qu'on a eu si vous voulez, c'est qu'on a commencé à faire du diagnostic prénatal et la première anomalie qu'on a trouvée, une trisomie 21, c'était début 1971 je crois, il se trouve que c'était une femme qui nous avait été envoyée par J. Frézal. L'obstétricien était le chef du département de Port-Royal, d'autres obstétriciens et nous en laboratoire.

La loi française était que, lorsqu'on faisait une interruption de grossesse pour danger pour la femme (vous savez il y avait exception dans ce cas), il fallait envoyer un papier au Président de l'ordre des médecins pour lui dire pourquoi on avait fait une interruption de grossesse.

On a rédigé une lettre pour le Président de l'Ordre des Médecins disant que nous avions trouvé une trisomie 21 et que, sur la demande de la femme on a fait une interruption de grossesse. La lettre était signée de Frézal, du professeur d'obstétrique F. lepage et de nous. On a envoyé ce courrier et aujourd'hui encore on n'a pas de réponse. Et, on a continué chaque fois avec ce protocole. C'est-à-dire nous ne nous sommes jamais cachés.

JB : On n'a jamais fait une interruption de grossesse (encore longtemps après) sans envoyer au Président de l'Ordre des Médecins le protocole signé par trois médecins comme c'est l'arrêt en France. Pendant les cinq premières années c'était illégal mais on n'a pas eu d'ennuis puis après c'était accepté.

AB : Donc ça n'a pas été un travail clandestin du tout. Et même à ce moment-là la Sécurité Sociale nous a subventionnés.

C'est nous qui avons instruits tous les laboratoires en province qui voulaient commencer. Ils sont venus en stage chez nous, et ils ont ensuite commencé dans leur province. En plus nous avons fait des films.

PSH. How many years was it that you were the only centre, because I think I am right that for the first years for prenatal diagnosis everybody sent to your laboratory and then as you say you instructed other centres. So how long was this time when everything came to you before other centres began.

JB : 3 years. The first when we began alone was in Angers. After that, it took a long time.

AB : Il faut se rappeler que l'échographie n'existait pas. Il y avait donc très peu d'obstétriciens capables de faire se travail, c'était un des obstacles. Nous on cultivait très bien les cellules, mais le problème était de trouver des obstétriciens qui puissent faire des amniocentèses.

PH : Did you have, at the beginning, some obstetricians specially working with you ?

JB : oui

AB : évidemment, bien sûr

PSH. May I ask you one thing. I was talking with others about the problems which were caused by Lejeune insisting that the people working in other cytogenetics laboratories must sign a paper to say they refused to do prenatal diagnosis and that caused many divisions. How did this affect you and your work ?

JB : Jamais Lejeune ne nous a fait le moindre ennui. Jamais. On a eu un jour une discussion grandiose, tout les cytogénéticiens européens étaient là, c'était à Paris, dans le musée, on s'est « engueulé » une bonne fois pour toutes, devant tout le monde, Lejeune me disant « jamais vous ne ferez ça, je vous le défends » et moi lui répondant « je le ferai ».

Toute la cytogénétique était là. Il y avait Marco Fraccaro. On est restés sur nos positions. Et ça c'est terminé là. Jamais après il ne nous a ennuyés.

PSH. But if most of the cytogenetics laboratories were following Lejeune, did this limit the development of your service to those who disagreed with Lejeune or do you think they signed the paper and continued.

JB : Je ne sais pas. Je ne connais pas ceux qui ont signé et ceux qui ont vraiment suivi. La seule chose que je sais c'est que Lejeune ensuite m'a demandé de faire un cours dans le cadre de son enseignement aux Saints Pères, un cours de deux heures. La première heure je traitais des avortements spontanés avec anomalies chromosomiques et il y assistait. Et la deuxième heure, et il le savait puisque c'est lui qui me l'avait demandé, je faisais le diagnostic prénatal et il sortait de la salle, mais je faisais le cours. Et c'était lui qui me demandait de faire ces cours, donc il était consentant. Et la femme qui depuis maintenant continue le diagnostic prénatal et a travaillé 15 ans dans mon laboratoire a été recrutée dans ce cours. Elle a été intéressée par le diagnostic prénatal et est venue me voir avec le cours en me disant « je voudrais faire ça » et elle a reçu un papier du cours de Lejeune comme quoi elle était habilitée à faire des examens. Elle est venue dans mon laboratoire et c'est elle maintenant qui dirige le laboratoire de diagnostic prénatal.

AB : En fait, l'influence de Lejeune s'est arrêtée très vite. Il est resté dans ce petit groupe là aux Enfants Malades, il s'est beaucoup plus occupé du pape et du Vatican, peut-être est-il allé à l'étranger faire des laïus mais en France ça a été fini. Son audience a été tout de suite terminée.

Au départ il a eu une influence, presque avant le diagnostic prénatal, et il y avait des études dans la France sur les anomalies chromosomiques. Et en fait ce n'est pas tellement de signer un papier, c'est qu'il donnait un peu d'argent à tout un tas de laboratoires pour centraliser toutes les anomalies chromosomiques qu'on pouvait trouver, il leur disait « si vous faites du diagnostic prénatal, vous n'aurez pas d'argent ». Et puis rapidement sur le territoire français, son influence a tout de suite disparu. Les gens croyaient même par moment qu'il était à la retraite. Il était plus intéressé par le Pape que par ce qui se passait en France.

JB : Il m'avait dit à Paris « dès que vous ferez une erreur, je vous ferai sanctionner ». Je n'ai pas fait d'erreur, c'était la moindre des choses.

PSH. Can I ask you about the use of HLA in prenatal diagnosis because reading the papers I found that this was something that happened quite early and I was wondering how this happened.

A&JB : C'est à cause de l'hyperplasie congénitale des surrénales par déficit en 21OH et, du lien avec le système HLA qui permet de suivre la ségrégation du déficit en 21OH. On avait dans notre équipe quelqu'un qui travaillait beaucoup là-dessus justement.

PSH. Was this a prenatal diagnosis in later pregnancy for the treatment or did you also look at this in early pregnancy.

JB : In early pregnancy

PSH. And the use of HLA in cultured cells. Perhaps I should have asked Jean Dausset this but were there problems with typing HLA in these cells or did it prove quite simple?

JB : Cela marchait assez bien il me semble. C'était Philippe Couillin, dans notre laboratoire qui faisait ça et il le faisait très très bien. On a fait beaucoup de diagnostic 21OH par les HLA.

PSH. The other thing I was going to ask along the same line, when did you start to look at biochemical prenatal diagnosis for inborn metabolic errors?

JB : très tôt.

AB : dès le début, avec Jean-Claude Dreyfuss à Cochin.

JB : Un des premier diagnostic c'était avec Hans Gailjaard pour la maladie de Hunter, liée au sexe. J'avais une très très grande famille de maladie de Hunter et il y avait une femme, qui était enceinte, qui avait perdu un garçon de maladie de Hunter et il y avait encore 4 ou 5 garçons vivants dans la famille. Elle m'avait demandé un diagnostic prénatal qu'on ne pouvait pas faire. On pouvait juste faire un diagnostic de sexe. On fait alors un diagnostic de sexe et c'était un garçon. C'était une famille très riche et qui voulait absolument mieux qu'un diagnostic de sexe. Je savais qu'à Chicago il y avait une équipe qui étudiait ça. Je téléphone à Chicago. Ils me disent « vous envoyez les cellules et on s'en occupe ». J'envoie les cellules par la poste. Un mois après, pas de nouvelles. Je téléphone et on me dit « on a bien reçu les cellules mais on met les techniques au point » et c'était long. La femme me dit « écoutez, moi je ne peux pas supporter d'attendre comme ça ». On avait toujours les cellules. On renvoie un deuxième échantillon au laboratoire de Chicago mais par l'intermédiaire d'un pilote d'Air France qui va remettre en mains propres le prélèvement. Pas de nouvelles. A ce moment-là, je reçois un matin un coup de téléphone de Hans Gailjaard de Rotterdam qui me dit « j'ai appris que vous avez des ennuis parce qu'on ne peut pas vous faire un diagnostic de maladie de Hunter à Chicago. Moi je vous le fais ». J'ai pas l'enzyme (à l'époque la mutation n'était pas connu), mais j'ai une technique avec SO4 marqué et j'essaie de vous faire le diagnostic ». J'avais encore des cellules qui poussaient, je les envoie à Rotterdam, il me répond de Rotterdam « l'enfant est normal ». On était bien soulagé.

On a commencé à cause de ça à travailler avec Rotterdam, qui travaillait magnifiquement, mais ils n'avaient pas beaucoup de recrutement. Nous à Paris, on avait toute l'Afrique du Nord qui se déversait sur Paris, avec toute la

consanguinité qui est de 40 % en Afrique du Nord, les maladies métaboliques on en avait autant qu'on voulait à Paris. Et c'est comme ça qu'on a commencé. Et on a fait ce groupe européen grâce à tous les Nord-Africains qui venaient à Paris, car la Sécurité Sociale française payait le voyage des malades, des parents Nord-Africains pour venir sur Paris.

On a eu le laboratoire de Jean-Claude Dreyfuss à Cochin, qui s'est mis à faire ça très bien. Certaines maladies étaient étudiées d'un point de vue enzymatique à Paris, d'autres en Allemagne, en Angleterre, en Suède.

AB : A ce propos là, je crois qu'il faut noter quelque chose qui a été remarquable. C'est cette association de tout le monde en Europe. Cela c'est extraordinaire. La première réunion a eu lieu en juin 1975 à Stockholom. On était à peu près 25 (cytogénéticiens, biologistes, obstétriciens,...). C'était un tout petit groupe car ça venait de commencer en Europe. On a décidé d'organiser en 1976 la réunion suivante à Paris. Il y avait Malcom, Margareta, Hans Gailjaard, et nous. On s'est dit si on veut avancer, il faut des grands nombres. On a décidé de ramasser tout ce qu'il y avait en Europe.

Malcolm Ferguson Smith a fait les anomalies chromosomiques, nous on a fait les translocations chromosomiques, Margareta Mikkelsen a fait la récurrence de la trisomie 21, et Hans Gailjaard les maladies du métabolisme.

JB : On commençait aussi les anomalies du tube neural qui se sont ajoutées à ça, les alphafoetoprotéines, etc..

AB : Et donc toute l'Europe nous a envoyés ses résultats. On a eu quelque chose d'extraordinaire de tout ça.

JB : On a eu le Canada aussi !

AB : Les Américains se sont aperçus de ça, mais un peu tard, et c'est John Hamerton qui nous a tous invités au Canada en 1979, pour voir tout ça, à Val David, pour voir tout ça.

PH : C'est très intéressant. C'est une magnifique collaboration

JB : C'est l'Europe en fait !

AB : C'était vraiment amical :!

PSH. True. I have taken up too much of your time but there is one thing I would like to ask you more about and this is your involvement with prenatal diagnosis and cystic fibrosis because you were involved very much in the enzyme studies and those beginnings of prenatal diagnosis. Was there any special way in which this began or again was it just through the European collaboration?

JB : Non, ce n'était pas à travers le travail européen, mais principalement avec le groupe écossais de David Brock. C'était en fait une observation du fait qu'à l'échographie on voyait chez des enfants, peut-être atteints car ça on ne le savait pas, déjà des iléus méconiaux très tôt pendant la grossesse. Et, au laboratoire d'Ambroise Paré, il y avait une chimiste qui avait remarqué que les enzymes étaient perturbés en même temps. Il y a eu des interruptions de grossesse qui ont été faites dans ces cas-là et il est probable qu'il y a eu des erreurs, c'est sûr, car on avait trop d'enfants atteints statistiquement qu'on ne devait en trouver réellement, mais c'est vrai qu'il y avait une corrélation qui était relativement

bonne. Les fœtus avortés avaient réellement un iléus méconial énorme et David Brock à Edinburgh avait fait les mêmes observations. On avait une première approche de diagnostic de mucoviscidose. Une approche. Après, quand on a eu les mutations, on s'est aperçu qu'il y avait eu des erreurs. Mais c'était un début.

PSH. I have been asking everyone who I have spoken with two questions to finish and maybe you want to answer them separately but we'll see. The first question I have asked everyone is, is there a particular person in your career who you feel has had the greatest influence, and probably I should ask each of you that question, but André is this something that is easy to answer or are there too many such people?

AB : C'est sûr que Robert Debré a eu beaucoup d'influence sur nous.

JB : Moi je dirais peut-être Pierre Royer.

AB : C'est un peu la même chose !

JB : Non c'est-à-dire que Pierre Royer c'était plus scientifique.

PSH. And the other question I have been asking, again you can give different answers, is there one particular piece of work which you have done that when you look back gives you greatest pleasure and makes you feel this was my favourite piece of work that I have done. Not necessarily the most important but the most important for you.

JB : Pour moi ce sont les anomalies chromosomiques dans les avortements. C'est pour moi ce qu'il y a eu de plus important. C'est très personnel parce que ma première grossesse, j'ai fait un avortement spontané or j'avais appris à l'hôpital que ça n'existait pas, que tous les avortements étaient provoqués, ... J'ai eu la réponse à mon avortement dix ans avant ! C'est ça qui m'a le plus satisfaite dans mon travail, en plus c'était l'anomalie la plus fréquente qui existait en pathologie. Il n'y a aucune pathologie où il y a 60 % de réponses. Voilà ! Mais ce qui m'a le plus passionné au cours de mes dernières années d'activité, c'est le X fragile. Car nous avons rassemblé à notre laboratoire de nombreuses très grandes familles, que nous avons pu étudier avec le Laboratoire de Biologie Moléculaire de Jean Louis Mandel, à Strasbourg dès le début.

AB : Pour moi c'est la même chose. Cette fréquence d'anomalies chromosomiques au stade embryonnaire. Moi ce qui m'intéresse maintenant c'est pourquoi ? Or, quand on a commencé ce travail, on avait de très bonnes relations, en particulier avec Charles Thibault qui était le grand homme de la reproduction animale, c'était un ami, il m'a dit « ce n'est pas possible que vous trouviez ça, ça n'existe pas chez les animaux ! » Et c'est vrai que ça n'existe pas. Les anomalies numériques des chromosomes n'existent pas, sauf chez les primates. Il se trouve qu'actuellement, depuis l'histoire du clonage, je me suis plongé dans le clonage puisqu'au comité d'éthique, nommé par le Président de la République, on a fait le rapport sur le clonage. Je suis allé à Berlin l'année dernière, à la réunion sur le clonage, qui est une réunion fantastique, il y avait les plus grands cerveaux du clonage. On a appris cette chose extraordinaire c'est que, si on voit la reproduction, les gens qui travaillent chez les bovidés, l'insémination artificielle a 95 % de succès, chez l'homme c'est 25 %. Chez la vache, il y a des anomalies de la structure chromosomique ; le travail qu'on a fait avec Alfred Gropp chez des souris, c'était des anomalies de la structure, donc jamais de trisomie libre. Or, j'ai appris que les expériences qu'on a fait chez les primates pour faire du clonage (travail qui a été fait à Pittsburg), ils ont fait 700 essais de clonages chez le singe

Rhésus. Résultat 0. Tous les embryons sont malformés et ils ont un chiffre extraordinaire d'anomalies numériques des chromosomes, ce qui n'existe pas chez les vaches. Or, ils ont trouvé que, pour le fuseau chromosomique, pour qu'il y ait un fuseau bien homogène, avec les deux centrioles, il faut deux protéines qui sont indispensables. Il se trouve que ces deux protéines sont, dans les autres mammifères, dans les ovocytes, dans les cytoplasmes. Chez les primates déjà dans l'ovocyte, elles sont collées au chromosome, donc prêtes à agir. Or, quand on fait le transfert nucléaire, on enlève les chromosomes de l'ovocyte, donc on enlève ces deux protéines ! Ce qui fait que tous les discours sur le clonage ne servent à rien, puisque ça ne peut pas marcher !

PH : It's a fascinating problem !

AB : Cela me rappelle tout ce qu'on a vu. L'homme a donc une mécanique différente pour l'héritage du chromosome.

C'est pour ça, je m'occupe beaucoup de clonages, et je suis fasciné par ça, parce que c'est la continuation de ce qu'on a fait. Je ne travaille plus maintenant mais, si j'avais un laboratoire aujourd'hui, j'essaie de m'intéresser à ça, qui n'intéresse personne !

PSH. Thank you both very much. Now I must turn off the machine. Thank you so much for your time.