



Joelle Boué (1926-2014) au laboratoire de Longchamp.

**Joëlle Boué**

Parmi les pionniers de la génétique, Joëlle Boué occupe une place essentielle et sa disparition récente laisse endeillée toute la communauté génétique. En effet, c'est elle qui réalisa en 1970 le premier diagnostic prénatal en France, avec l'aide des gynécologues de la Maternité de Port Royal et de Baudelocque, en collaboration avec le laboratoire de Kurt Hirschhorn à Londres. Ensuite, pendant plusieurs années, avec son équipe de Longchamp, elle effectua les diagnostics prénatals, pour de nombreux couples à haut risque, avant que d'autres laboratoires puissent mettre au point les cultures de liquide amniotique. Ce travail à haute responsabilité n'était en fait que la conséquence logique des recherches qu'elle avait effectuées auparavant. Il est donc utile de revoir l'ensemble de sa carrière. Mais celle-ci ne peut être évoquée isolément, car c'est en couple, avec André Boué, que leurs recherches furent menées à bien et qu'elles prennent toute leur cohérence.

### **La période iranienne**

Quand Joëlle Poirier rencontre André Boué, il est anesthésiste réanimateur, une discipline toute nouvelle dans les années 1950. Il a l'opportunité de travailler en Iran en collaboration avec un chirurgien, ami de la famille, qui souhaite monter un service de chirurgie cardio-vasculaire. Ils décident tous les deux de tenter l'aventure. A Téhéran, ils sont accueillis par Marcel Baltazard, directeur de l'institut Pasteur (IP) depuis 1946, enchanté de les accueillir. Pour la réanimation, tout était à faire, à commencer par la création d'un centre de transfusion. Non seulement il était nécessaire à la réanimation – qui utilisait du sérum isotonique – mais pour la première fois, dans cette région du monde l'étude des groupes érythrocytaires de la population révélait sa diversité et reflétait l'histoire des migrations : Chiites, Turkmènes, Kurdes, Zoroastriens, ainsi que des Russes arrivés plus récemment. Ces travaux ont donné lieu à plusieurs publications. L'institut Pasteur de Téhéran s'intéressait à la peste, au typhus, à la rage et à la variole. Baltazard organisait des vaccinations de masse contre la variole et la tuberculose. Vers 1953, les cultures cellulaires commençaient à être utilisées pour identifier et produire des virus, et plus tard le vaccin anti poliomyélite. Joëlle Boué a mis au point les cultures cellulaires, d'abord sur cultures de rein de singe, puis à partir de cellules de rein humain provenant d'enfants mort-nés des maternités avoisinantes. Pour le sérum de veau, l'IP disposait de génisses (destinées à fabriquer des vaccins) et pour le liquide amniotique, l'abattoir fournissait parfois des vaches pleines. Les cultures cellulaires ont d'abord servi à fabriquer de la vaccine, ce qui a permis d'enrayer une épidémie de variole. Puis l'identification des entérovirus fut mise au point. Mais les épidémies de poliomyélite étaient rares : les enfants étant contaminés très tôt, les survivants étaient immunisés. En Iran, un premier enfant est né, François, puis un second, Nicolas. Mais quand ce petit meurt à 9 mois, en quelques jours, d'une infection maligne, ils décident de rentrer en France.

### **L'influence de Robert Debré**

A leur retour, André Boué devient maître de recherche au CNRS. Joëlle donne naissance à une petite fille, Claire, et choisit de ne reprendre le travail que deux ans plus tard, en rejoignant André au château de Longchamp où Robert Debré lui a proposé de monter un laboratoire de virologie. Elle complète ses connaissances des cultures cellulaires en allant s'initier aux techniques cytogénétiques chez le professeur Turpin à l'hôpital Trousseau. Puis, en 1963, ils partent tous les deux au Wistar Institute, à

Philadelphie (PA, USA) afin de parfaire leur formation dans le laboratoire qui avait mis au point des cultures de cellules diploïdes à long terme pour la fabrication de vaccins. Le but, souhaité par Robert Debré, était surtout de rechercher les causes et le mécanisme des avortements spontanés, dus à des infections virales, comme le virus de la rubéole. Mais très vite, en étudiant les caryotypes des embryons des grossesses spontanément interrompues précocement, Joëlle constate une autre cause d'avortements précoces : dans plus de la moitié des cas, les embryons (ou les cultures d'annexes, quand il s'agit d'œufs clairs sans développement embryonnaire) sont porteurs d'anomalies chromosomiques. De retour à Longchamp, elle commence alors une importante étude sur plus de 3 000 avortements spontanés.

### **Le diagnostic prénatal**

Dans les années 1970, des travaux montrent qu'il est possible, par culture de liquide amniotique, d'établir le caryotype de l'enfant à venir. C'est donc dans la suite logique de ses travaux sur les anomalies chromosomiques des embryons que Joëlle Boué met au point le diagnostic prénatal avec l'assentiment du professeur Robert Debré. En 1974, l'Unité 73 de l'INSERM devient « unité de biologie prénatale », puis, en 1975, elle participe à la première réunion européenne sur le diagnostic prénatal à Stockholm organisée par l'EMRC (*European medical Research Council*) et elle devient directrice de recherche au CNRS. Dès lors, en attendant que d'autres laboratoires puissent répondre aux demandes, elle effectue avec son équipe des diagnostics prénatals chromosomiques pour des couples, venant de toute la France, porteurs de translocation équilibrée et, le plus souvent, ayant déjà eu un enfant handicapé par aneuploïdie de recombinaison. Indifférente aux oppositions et réticences de certains généticiens désireux d'interdire ces pratiques parce qu'elles peuvent être à l'origine d'une décision concertée d'interruption de grossesse, elle accueille des biologistes venus de toute la France et de l'étranger pour se former à Longchamp. Nombreux sont ceux qui se souviennent encore de la grande table autour de laquelle tout le monde découpait et classait les chromosomes ainsi que de la gentillesse et de l'ouverture d'esprit avec laquelle ils ont été reçus, agréable lieu de convivialité où l'enseignement se faisait ainsi au plus près des maîtres. Joëlle va beaucoup s'impliquer dans leur formation. C'est ainsi que le diagnostic prénatal s'est développé en France. Avant que ne soit promulguée la première loi de bioéthique, de nombreux laboratoires des CHU de toute la France ont mis en œuvre les techniques utilisées à Longchamp, et - en collaboration avec les équipes de gynécologie et d'obstétrique qui ont accepté peu à peu d'interrompre les grossesses *en cas d'une anomalie d'une particulière gravité et malheureusement incurable* -, ont pu enfin aider des couples qui n'osaient pas entreprendre une nouvelle grossesse en raison de leur risque d'avoir un enfant gravement atteint. Mais le diagnostic prénatal ne s'est pas arrêté aux anomalies chromosomiques. L'activité s'est étendue ensuite aux maladies métaboliques en collaboration avec Jean-Claude Dreyfus à l'hôpital Cochin, puis à la mucoviscidose, à l'hyperplasie congénitale des surrénales... La mise en place des méthodes de génétique moléculaire a complété les possibilités de diagnostic des maladies génétiques. En outre, grâce au recrutement efficace des familles et à la conservation de lignées cellulaires (à une époque où très peu de laboratoires faisaient cet effort d'établir des lignées), Joëlle Boué a activement participé à l'étude entreprise à Strasbourg par Jean-Louis Mandel et son équipe sur le syndrome X fragile. En effet, elle considérait qu'en plus de son activité de laboratoire, elle devait aussi assurer une consultation de génétique destinée à mieux comprendre l'histoire familiale, à donner

toutes les explications concernant la maladie concernée et son mode héréditaire, et à mieux percevoir les désirs des couples vis-à-vis du diagnostic prénatal. Elle était précurseur d'une vision moderne du conseil génétique. En dépit de l'éloignement géographique du château de Longchamp au bois de Boulogne, la consultation de génétique était toujours bien remplie.

Son enthousiasme pour les progrès de la cytogénétique et de la génétique moléculaire et leurs applications en conseil génétique, ainsi que son franc-parler ont marqué ceux qui eurent l'occasion de la connaître. Elle était dotée de beaucoup de charisme, d'un grand charme, d'un peu d'ironie et de beaucoup de féminité alliée à une grande clarté d'esprit. Elle n'a jamais recherché les honneurs pour elle-même, et, même si elle n'est jamais entrée frontalement en lutte contre ceux qui voulaient empêcher le diagnostic prénatal, elle a toujours été animée d'un grand désir de défendre les femmes.

Enfin, sur le plan international, elle a réussi à établir un réseau avec les autres cytogénéticiens (presque toutes des femmes à l'époque), ce qui a permis la réalisation de travaux collaboratifs de qualité.



Joëlle Boué (au centre), entourée à gauche de Margareta Mikkelsen (1923-2004) (Glostrup, Denmark), de Ted Galjaard (Rotterdam, Netherlands), et à droite, de Marie Ferguson-Smith (Glasgow, UK) et Eva Sachs (Rotterdam, Netherlands).