

RENCONTRE AVEC BORIS EPHRUSSI, FONDATEUR DE LA GÉNÉTIQUE EN FRANCE

Par M. Michel SICARD¹



Fig. 1. Michel Sicard le 28 avril 2022 à l'Académie des Sciences, Inscriptions et Belles-Lettres de Toulouse

Boris Ephrussi est né à Moscou le 9 mai 1901. C'était la période où trois chercheurs indépendants, dans trois pays différents ont fait des croisements chez des végétaux et ont retrouvé les lois de l'hérédité découvertes et publiées en 1865 par Gregor Mendel.

Redécouverte des lois de Mendel

L'ignorance des travaux de Mendel pendant quarante ans est incompréhensible, peut-être parce que la mitose, la méiose et les chromosomes étaient inconnus. Même Darwin ne les mentionne pas alors qu'ils auraient éclairé ses théories. On sait que sa publication était connue des biologistes célèbres à cette époque. Personne ne s'était rendu compte de la portée fondamentale de ces observations, à savoir l'existence d'un matériel stable et qui ne disparaît pas au cours des générations suivantes, même si son expression peut être cachée. Les scientifiques ont vu cette observation comme une curiosité sans importance pour la compréhension de la vie. Ils auraient pu se demander où se situait ce matériel, quelle était sa nature et comment il pouvait se cacher et réapparaître. Sans interprétation même hypothétique, l'observation de Mendel n'est



Fig. 2. Boris Ephrussi

¹ Communication présentée à l'Académie des Sciences, Inscriptions et Belles-Lettres de Toulouse à la séance du 28 avril 2022.

devenue une découverte que bien plus tard. Un fait nouveau mérite qu'on essaie de le comprendre et s'y intéresser. Comme le disait Ephrussi et un autre généticien de génie, Georges Rizet : « *Quand on tombe sur une observation pas banale, il faut se précipiter pour en découvrir le mécanisme* ».

Ephrussi à Paris

Ephrussi a suivi une scolarité secondaire classique. Peu après la révolution russe de 1917, il a émigré d'abord en Roumanie puis en France en 1920. Après sa licence il a travaillé à Roscoff au laboratoire de biologie marine sous la direction de Louis Rapchine sur l'effet de la température sur le développement des œufs d'oursin. Cette initiation à l'embryologie expérimentale sera un fil conducteur pour toute sa vie. Sa deuxième thèse, la même année, sous la direction d'Emmanuel Fauré-Frémier sur la régénération des cultures de tissu lui confère une compétence dans ce domaine qu'il réactivera en 1959.

Contrairement à l'école française d'embryologie qui se contente de la description des étapes du développement, Ephrussi a acquis la conviction que l'oncogenèse dépend des gènes. D'où son intérêt pour la génétique quasiment ignorée par les biologistes français et bien sûr non enseignée.

Ephrussi à Pasadena (USA)

C'est ainsi qu'il est parti aux USA chez Morgan, au Californian Institute of Technology (CALTECH) de Pasadena. De 1934 à 1935 il a obtenu une bourse de la Fondation Rockefeller. Ce laboratoire était de loin le plus actif et prestigieux pour avoir prouvé que les gènes sont alignés sur les chromosomes, en utilisant la drosophile comme outil de recherche. Il s'est familiarisé avec cet organisme exceptionnel, facile à cultiver avec un cycle de quatorze jours, des chromosomes géants et des mutants. L'essentiel de l'étude structurale des gènes avait été découvert par l'équipe de Morgan et Sturtevant, en un temps record d'une dizaine d'années. Son objectif se situait ailleurs. Il voulait savoir ce que font ces gènes pour expliquer la différenciation cellulaire, c'est-à-dire l'origine de nos tissus. Dans ce laboratoire se trouvait en post-doctorat Georges Beadle, généticien du maïs qui avait étudié le « *crossing over* », les échanges entre les chromosomes des parents chez les hybrides.

Ephrussi à l'Institut de Biologie physicochimique : un gène, une enzyme

Ephrussi réussit à convaincre Beadle de venir avec lui à Paris pour travailler sur la drosophile afin de s'attaquer au problème du mécanisme d'action des gènes et avancer dans le domaine de l'embryologie. Chez cet organisme il existe toute une collection de mutants portant en particulier sur la couleur des yeux. Les souches sauvages ont des yeux rouge vif et les mutants des yeux marron, vermillon ou blancs (ces souches servent toujours dans les travaux pratiques des laboratoires français de génétique, en particulier à Toulouse).

La question qu'il se pose est de savoir quelle sera la couleur de l'œil d'un embryon destiné à faire un œil vermillon si on l'implante dans l'abdomen d'une mouche à l'œil rouge vif. Habitué des micromanipulations quand il travaillait sur des cultures de cellules, il a réussi l'implantation d'un œil fonctionnel dans un tissu hors de la tête. Et l'œil est rouge vif. Donc le ou les gène(s) de la souche réceptrice a (ont) envoyé une substance

diffusible qui rétablit la couleur rouge vif. D'où l'idée qu'un gène fabrique une enzyme dans une chaîne de réaction de la synthèse d'une série de pigments. Cette hypothèse fondamentale a été démontrée ensuite par Beadle et Tatum sur un champignon et le prix Nobel leur a été donné. On peut regretter qu'Ephrussi n'y ait pas été associé, car il en était le précurseur.

Ephrussi réfugié aux USA

L'invasion de la France par les Nazis l'a empêché de continuer cette recherche. Durant l'exode en 1940, il est parti en zone libre passant à Toulouse où il m'a dit plus tard avoir été mal reçu, puis en Espagne pour aller aux USA à Baltimore en 1941 à la John Hopkins University. À la fin de la guerre en 1945, il a pu s'installer à Paris, à l'Institut de Biologie physicochimique, financé par la Fondation Rockefeller.

La découverte de l'hérédité cytoplasmique

Ephrussi a abandonné la drosophile pour s'intéresser à la levure *Saccharomyces cerevisiae*, organisme utilisé dans l'industrie de la fermentation mais inconnu du point de vue génétique. On lui attribuait des « propriétés adaptatives » qui l'intriguaient. La question était de savoir si ces mutations étaient présentes dans les cultures, mais rares et sélectionnées par l'environnement, ou si l'environnement provoquait ces mutations. Il choisit de traiter les cultures de levure par un agent bactéricide en guise d'environnement stressant, l'acriflavine. Presque toutes les colonies étaient devenues « petites » et le restaient en l'absence d'acriflavine (1949). Je connais la suite de l'histoire par Piotr Slonimski qui me l'a racontée à Toulouse : jeune étudiant en médecine clandestin dans le ghetto de Varsovie, Piotr a combattu les occupants et son groupe a réussi à prendre d'assaut un poste nazi. Dans un bureau, il a vu un livre d'embryologie de Brachet, professeur en Belgique. « Si je survive, j'irai travailler chez lui », a-t-il pensé. À la fin de la guerre, il lui a rendu visite et le professeur lui a conseillé d'aller chez Ephrussi. Il est donc arrivé à Paris vers midi devant le laboratoire de celui-ci à l'Institut de Biologie physicochimique. La porte était fermée, le personnel étant parti déjeuner. Quand Ephrussi est arrivé, il a trouvé un homme mal habillé, portant des bottes crottées, endormi devant la porte. Il lui a demandé ce qu'il faisait là et Piotr lui a répondu qu'il venait de chez le professeur Brachet qui l'avait orienté vers lui et qu'il voulait travailler dans son équipe ! Quelle langue ont-ils utilisé : anglais, allemand, yiddish ? Ephrussi lui a suggéré de revenir dans quelques mois, lorsqu'il saurait parler le français et serait mieux habillé... Effectivement Piotr est revenu en s'exprimant en français, mais avec un accent suisse. Il faut croire que l'intelligence, la personnalité et la puissante motivation de Piotr l'ont convaincu, car non seulement il l'a accepté, mais encore il lui a proposé de résoudre l'énigme des « colonies petites ». Piotr qui avait noué des contacts à Paris, a osé demander à un célèbre biochimiste de l'Institut Pasteur, Jacques Monod, son avis sur ce projet. Celui-ci a essayé de le dissuader de travailler sur ces « étranges » mutations qui ne ressemblent en rien à celles bien connues des généticiens. Piotr a néanmoins choisi de poursuivre le projet. Bien lui en a pris. Il a utilisé la technique du « Warburg » pour mesurer la consommation d'oxygène et a découvert que les « petites » ne respiraient plus mais croissaient grâce à la dégradation des sucres par glycolyse, source d'énergie bien plus faible. Il était clair que le site de la respiration, les mitochondries, avaient « muté ». C'est la première découverte de l'hérédité cytoplasmique, hors des chromosomes du noyau.

ADN mitochondrial

Comme toutes les grandes découvertes, il ne faut pas croire qu'elles soient acceptées automatiquement. N'oublions pas que la preuve que l'ADN est le support de l'hérédité, démontrée par Avery à New York en 1942 par ses études sur le pneumocoque, a été violemment rejetée par les biochimistes et ignorée longtemps par les généticiens. Même Beadle défendait que toutes les enzymes étaient codées par le noyau. Ephrussi et Slonimski ont démontré que les gènes de la mitochondrie n'ont aucune origine nucléaire. Immédiatement s'est posé le problème de savoir quelle est la nature chimique de ces gènes, ADN ou ARN. Curieusement cela a pris une dizaine d'années pour savoir qu'il s'agit d'une molécule d'ADN assez courte.

Indifférence et hostilité des biologistes français pour la génétique

En 1872, Darwin, candidat à titre étranger à l'Académie des Sciences dans la section Anatomie et Zoologie, fut rejeté à une écrasante majorité comme cela avait eu lieu deux années auparavant. La section Botanique finit par l'accepter dans un climat très tendu, en 1878. La théorie de l'évolution a été très mal acceptée et cela a duré. Malgré ses travaux sur la génétique des souris, Lucien Cuénot n'a pas été retenu à l'Académie en 1909. Il ne le sera que beaucoup plus tard, pour sa notoriété de zoologiste. Et pourtant, il avait interprété le résultat de ses croisements par l'existence de particules stables et transmissibles. Il a vulgarisé le terme de gène proposé par Johannsen. Enfin il a attribué la possibilité de mutations au hasard, clef de voûte de l'évolution. Un académicien de Toulouse, le zoologiste Vendel, néo-lamarckien, s'y était opposé. Comme le disait Jean Rostand, « *Nos pontifes ne considéraient les caractères héréditaires que comme des accessoires* », une curiosité sans intérêt pour la biologie. Les tenants de la génétique mendélienne et chromosomique ont été attaqués avec une violence que l'on n'imagine pas, portant tort au développement de cette nouvelle science.

La génétique et l'université

La création de la chaire de génétique à la Faculté des Sciences de Paris en 1945 ne s'est pas faite sans douleur, après quarante-cinq ans de retard. Le conservatisme universitaire et son système de création des chaires et des nominations favorisaient l'autoreproduction. Il est quand même étonnant que le succès de la génétique aux États-Unis à partir de 1910 n'ait pas inquiété nos anciens collègues. Ephrussi était imprégné de la génétique américaine. Sa notoriété était telle qu'il avait été proposé pour le prix Nobel, qu'il aurait dû partager avec son collaborateur Beadle. La persistance du néo-lamarckisme en France et des tenants de l'hérédité des caractères acquis a joué un rôle négatif. La plupart des biologistes, dont certains très influents, ne voulaient pas la création d'une chaire de génétique. C'est le physicien Pierre Auger, directeur de la recherche au ministère de l'Éducation Nationale, qui imposera, avec le soutien des mathématiciens et des physiciens, la création de cette chaire contre la plupart des biologistes. Pour cela, il fait savoir à ces derniers que leurs financements ne leur seront pas donnés s'ils refusent cette création. En conseil d'université, les physiciens menacent les naturalistes de bloquer leur demande.

De Paris à Gif-sur-Yvette

C'est à l'Institut de Biologie physicochimique qu'Ephrussi a fait ses premiers travaux dès 1927 avec des financements de la Fondation Rockefeller et de la Caisse des Sciences

créée en 1930, précurseur du CNRS. Il est directeur du Laboratoire de génétique à l'École Pratique des Hautes Études jusqu'en 1957. Professeur de génétique, ses cours et travaux pratiques avaient lieu dans une petite salle en sous-sol, rue de l'Abbé-de-l'Épée. Le déplacement dans des laboratoires à Gif-sur-Yvette a plusieurs fois été retardé par le directeur du CNRS, Gaston Dupouy, physicien de Toulouse, qui exigeait que le financement privé attribué à Ephrussi rentre dans la caisse du CNRS, ce qui était inacceptable. Finalement le Laboratoire de génétique physiologique a pu être correctement hébergé à Gif-sur-Yvette, à côté du laboratoire dirigé par Philippe L'Héritier. Le CNRS a construit ultérieurement le Centre de Génétique moléculaire dirigé par Ephrussi puis Slonimski.

De Gif-sur-Yvette à Cleveland (USA) : les hybrides de cellules en culture

A partir de 1960, Ephrussi est revenu à sa préoccupation première : la compréhension de la différenciation cellulaire. Sa thèse sur le développement de l'œuf d'oursin marquait son orientation. Sa deuxième thèse, sur les cultures de tissus, l'a familiarisé avec ces techniques et l'a amené, en 1932, à l'idée que la différenciation cellulaire implique des gènes d'où l'importance de la génétique dans l'embryogénèse. En 1960, Serge Sorieul, jeune étudiant dans le laboratoire de Barski à Villejuif, découvre la fusion de cellules de souris. Ephrussi le recrute et, en 1961, ils publient dans la revue *Nature* la démonstration chromosomique de ces hybridations. Il abandonne son projet de faire pénétrer de l'ADN dans les cellules somatiques pour construire un programme ambitieux autour des hybrides cellulaires.

Avant de continuer, je me permets de faire une digression.

« Généticien, pourquoi pas ? »

*En 1955, sur les conseils d'un collègue de mon épouse Nicole, chercheuse au CEA à Saclay dans le département de Biologie, j'ai choisi la section génétique pour la troisième et dernière année de l'Institut Agronomique de Paris. Tout l'enseignement avait lieu à la Sorbonne, au certificat de génétique créé par Boris Ephrussi dix ans plus tôt. Contrairement aux autres certificats, la plupart de ses cours étaient organisés sous forme de séminaires à partir de publications récentes analysées et présentées par les étudiants et discutés en présence du « Maître ». Cela était possible car nous n'étions qu'une vingtaine, dont un bon nombre étaient recrutés dans divers organismes, INRA, ORSTOM, Faculté de médecine, etc. C'était une atmosphère unique, une découverte pour moi, habitué aux grands amphithéâtres de l'Institut Agronomique. Il nous disait : « Depuis deux ans on connaît la structure de l'ADN. Un jour on déterminera sa séquence, mais le mystère de sa fonction pour faire les protéines et surtout comment, à partir de cette séquence, se différencient les tissus. Ce dernier point reste encore d'actualité ». D'excellents adjoints ou chercheurs participaient aux enseignements pratiques avec la lignée américaine de *Drosophile*. A la fin de l'examen, Ephrussi m'a proposé de rejoindre son laboratoire. Je n'ai pas pu accepter cette incroyable offre car je devais partir à Oak Ridge aux USA à l'Énergie Atomique américaine pour faire des recherches sur l'effet des radiations sur les êtres vivants. Il me suggéra de venir le voir à mon retour. Je lui ai répondu : « Ce sera un peu long et peut-être impossible car mon sursis de service militaire se termine et je serai obligé de partir faire la guerre en Algérie... ».*

Nomination à la Faculté des Sciences de Paris

Je suis revenu à Paris en 1959 après des combats meurtriers en Algérie. Lorsque j'ai terminé mon service militaire en 1960, j'ai appelé Ephrussi qui a bien voulu me

recevoir : « J'aimerais vous proposer de travailler avec moi sur les cultures de tissus pour essayer de transformer ces cultures par de l'ADN comme cela se fait chez les bactéries. Mais j'en suis aux balbutiements et le sujet risque d'être infaisable. Je peux vous proposer d'autres équipes, en particulier celle de mon épouse Harriett Ephrussi-Taylor qui a un projet de recherche sur l'intégration de l'ADN chez le pneumocoque, très prometteur ». *J'ai accepté avec enthousiasme de chercher à comprendre pourquoi lors de la transformation bactérienne, l'ADN de pneumocoque ne s'intègre qu'avec une faible efficacité chez certains mutants. J'étais son premier étudiant français en thèse. Dans sa petite équipe se succédaient des post-doctorants américains très compétents et actifs. L'une, Rose Litman était un peu inquiète de mon passé de sous-lieutenant de retour de guerre. Mes travaux de génétique microbienne avançaient bien. Harriett Ephrussi suivait quotidiennement les résultats des expériences de la veille. On élaborait la prochaine manipulation. Rose Litman m'avait appris à traiter l'ADN par l'acide nitreux pour isoler de nouveaux mutants. C'était moins dangereux que de tomber en embuscade, de se faire mitrailler ou de neutraliser une mine !*

Deuxième séjour aux USA (Cleveland)

En 1962, Harriett m'a annoncé que son mari et ses élèves, elle-même et moi si j'acceptais, partiraient à la Western Reserve University de Cleveland (Ohio) fonder un Institut de génétique avec de gros moyens. Je pouvais continuer ma thèse, prendre un congé temporaire de la Sorbonne où j'étais assistant. Mon épouse, en cours de thèse serait accueillie dans un laboratoire de microbiologie de l'université. Nos deux enfants, âgés de trois et un an, le père de mon



Fig. 3. Boris et Harriett Ephrussi.

épouse qui garderait les enfants et nous deux, avons pris l'avion pour Cleveland. Ephrussi a obtenu de fortes subventions qui lui ont permis de recruter d'excellents chercheurs. Les travaux de tous avançaient bien. Ils ont développé l'hybridation somatique et découvert la ségrégation sélective des chromosomes. Ces travaux ont trouvé une application dans la fabrication d'anticorps monoclonaux. Une demi-douzaine de publications, pour la plupart dans Proceedings of the National Academy of Sciences, Nature et Genetics, résument ces recherches. De notre côté, Harriet avait suggéré chez le pneumocoque l'existence d'un système de réparation de l'ADN quand il y a des bases mal appariées. Nous l'avons démontré. Ce système contrôlé par trois gènes protège des erreurs de copie de l'ADN susceptibles d'induire des mutations ou des cancers chez les mammifères.

Ephrussi était non seulement présent et actif dans le laboratoire par ses idées, son intelligence et ses critiques positives, mais exigeant tout en étant humainement proche de tous. Il aimait raconter des anecdotes au cours des pauses dans l'après-midi. À Cleveland nous l'avions invité à déjeuner chez nous en lui servant du bœuf bourguignon car il avait dit à Nicole que les vins américains et la découpe des morceaux de viande étaient incompatibles avec une bonne préparation. Il a dû admettre que le bourguignon était bon !

Notre retour en France

Après un an et demi de travail intensif et productif à la Western Reserve University, nous avons décidé en 1964 de rentrer à Gif-sur-Yvette pour exploiter mes résultats et passer ma thèse. Ephrussi a essayé de me convaincre : « Ici vous avez tout ce qui est nécessaire, aucune administration à solliciter, aucun enseignement à faire ». Je m'entendais parfaitement avec Harriett, une impressionnante scientifique que nous respections et aimions beaucoup. Elle souhaitait que je reste mais je préférais devenir professeur de génétique en France, si possible à Toulouse, ma région natale, où cette science n'était pas enseignée. Il me rétorquait que cette ville était un vide scientifique et que je m'y enliserais. Philippe L'Héritier ayant reçu un appel du doyen de la Faculté des Sciences de Grenoble, mathématicien et ancien collègue de l'École Normale Supérieure, lui demandant de trouver un jeune généticien pour essayer de l'imposer aux naturalistes et introduire cette discipline, L'Héritier m'a proposé d'aller à Grenoble. J'ai rencontré Paul Ozenda, professeur d'écologie influent, qui m'a fait visiter des locaux presque vides et qui m'a dit que ses collègues ne voulaient pas de généticien. J'ai donc renoncé à me présenter à ce poste et l'université de Grenoble n'a toujours pas de généticien à ce jour. À Toulouse, je me suis porté candidat pour la biologie cellulaire. Le directeur de la DGRST, appuyé par le ministère, s'est déplacé devant le conseil des biologistes et les a informés que l'État financerait un futur institut de génétique s'ils votaient pour.

Moi, seul candidat généticien. J'ai été choisi avec une seule voix de majorité. Cela illustre la difficulté d'installer la génétique dans certaines universités françaises. En fait, après beaucoup d'efforts, on a réussi à créer un grand pôle de génétique moléculaire et de nombreux enseignements à tous les niveaux, de la première année de biologie jusqu'au DEA.

Le retour des Ephrussi à Paris

Boris et Harriett Ephrussi ont décidé de revenir au Centre de Génétique Moléculaire de Gif-sur-Yvette en 1967. La maladie a fini par terrasser Harriett en 1968 laissant leur fille Anne qui fait honneur à ses parents par une carrière exceptionnelle de biologiste moléculaire. Elle est directrice de recherches à Heidelberg, au laboratoire européen de biologie moléculaire (EMBL). Elle est membre de l'Académie des Sciences de France.

Ephrussi et l'Académie des Sciences

Ephrussi a reçu en 1939 le grand prix de Sciences physiques et en 1960 le prix JAFFE de l'Académie des Sciences, mais il n'a pas été proposé pour rentrer dans cette institution. Il collectionnait de nombreux prix dont la médaille d'or du CNRS et il était membre de l'Académie des Sciences américaine. Il a fallu que François Jacob propose et fasse accepter sa nomination le 26 mars 1979 : « Boris EPHRUSSI est l'un de ceux qui ont dominé la biologie cellulaire et la génétique au cours de ces quarante dernières années ». Mais il est mort le 2 mai 1979 et n'a donc jamais siégé.

Merci à Boris Ephrussi pour ses grandes découvertes, pour la création de la génétique en France et pour son école de pensée qui a marqué toute une génération.

Bibliographie

Buican, Denis, *Histoire de la génétique et de l'évolutionnisme en France*, Paris, Presses Universitaires de France, 1984.

Picard, Jean-François, « Un demi-siècle de la génétique de la levure au CNRS, de la biologie moléculaire à la génomique », *La revue pour l'histoire du CNRS*, Dossier 2002 ,7.