



HAL
open science

Génétique et recherche médicale en France : le cas de Boris Ephrussi

Jean Gayon, Richard Burian

► **To cite this version:**

Jean Gayon, Richard Burian. Génétique et recherche médicale en France : le cas de Boris Ephrussi. *Sciences Sociales et Santé*, 1992, Contributions à l'histoire de la recherche médicale en France au XXe siècle., 10 (4), pp.26-45. halshs-00775567

HAL Id: halshs-00775567

<https://shs.hal.science/halshs-00775567>

Submitted on 16 Apr 2019

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Abstract

Richard Burian, Jean Gayon: Genetics and medical research in France: the case of Boris Ephrussi (1901-1979).

In contrast with other pioneers of the French school of molecular genetics (such as André Lwoff or Jacques Monod at the Pasteur Institute), Ephrussi did not work in a medical context. Trained as a classical zoologist at the Sorbonne, he devoted most of his scientific work to the comprehension of the genetic control of cellular differentiation, being exceptionally skilful in breaking frontiers between experimental biological disciplines. But he never accepted to inflect his research in the direction of medical purposes, in spite of obvious links between some of the technical tools he used (tissue culture, cell hybridization) and major medical issues (cancer, and cartography of genetic abnormalities). This reluctance must be understood both in terms of a personal intellectual history, and considering the institutional relation between medicine and biology in France.

Resumen

Richard M. Burian, Jean Gayon : Genética e investigación médica en Francia : el caso de Boris Ephrussi (1901-1979).

A diferencia de otros pioneros de la escuela francesa de genética molecular (como André Lwoff o Jacques Monod del Instituto Pasteur), Boris Ephrussi no desarrolló nunca sus trabajos en un contexto de investigación médica. Habiendo recibido una primera formación de zoólogo, consagró lo esencial de su carrera científica a la elucidación del problema del control genético de la diferenciación celular, siendo excepcionalmente hábil en la transgresión de las fronteras rutinarias existentes entre las disciplinas biológicas experimentales. Sin embargo, nunca aceptó modificar sus investigaciones en función de objetivos únicamente médicos, pese a la evidente relación entre ciertas técnicas en las que se destacó (cultivo de tejidos, hibridación celular), y problemas médicos mayores (cancer y cartografía de las anomalías genéticas humanas). Este rechazo debe ser interpretado en una doble perspectiva : la historia intelectual de la carrera del biólogo Ephrussi y la comprensión de las relaciones institucionales entre medicina y biología experimental.

Résumé

Résumé. À la différence d'autres pionniers de l'école française de génétique moléculaire (comme André Lwoff ou Jacques Monod à l'Institut Pasteur), Boris Ephrussi n'a jamais développé ses travaux dans un contexte de recherche médicale. Ayant d'abord reçu une formation de zoologiste, il a consacré l'essentiel de sa carrière scientifique à l'élucidation du problème du contrôle génétique de la différenciation cellulaire, se montrant en la circonstance exceptionnellement habile à transgresser les frontières routinières entre disciplines biologiques expérimentales. Il n'a cependant jamais accepté d'infléchir ses recherches en fonction d'objectifs proprement médicaux, en dépit de liens évidents entre certaines techniques où il a excellé (culture de tissus, hybridation cellulaire) et des problèmes médicaux majeurs (cancer et cartographie des anomalies génétiques humaines). Cette répugnance doit être interprétée dans la double perspective d'une histoire intellectuelle de la carrière du biologiste Ephrussi et de la compréhension des relations institutionnelles entre médecine et biologie expérimentale.

Génétique et recherche médicale en France : le cas de Boris Ephrussi (1901-1979)

Richard M. Burian* et Jean Gayon**

Résumé. À la différence d'autres pionniers de l'école française de génétique moléculaire (comme André Lwoff ou Jacques Monod à l'Institut Pasteur), Boris Ephrussi n'a jamais développé ses travaux dans un contexte de recherche médicale. Ayant d'abord reçu une formation de zoologiste, il a consacré l'essentiel de sa carrière scientifique à l'élucidation du problème du contrôle génétique de la différenciation cellulaire, se montrant en la circonstance exceptionnellement habile à transgresser les frontières routinières entre disciplines biologiques expérimentales. Il n'a cependant jamais accepté d'infléchir ses recherches en fonction d'objectifs proprement médicaux, en dépit de liens évidents entre certaines techniques où il a excellé (culture de tissus, hybridation cellulaire) et des problèmes médicaux majeurs (cancer et cartographie des anomalies génétiques humaines). Cette répugnance doit être interprétée dans la double perspective d'une histoire intellectuelle de la carrière du biologiste Ephrussi et de la compréhension des relations institutionnelles entre médecine et biologie expérimentale.

Le titre de notre article peut, avec raison, laisser perplexe. Boris Ephrussi n'était pas médecin ; il n'a jamais mis ses compétences de savant au service d'une institution médicale ou paramédicale ; quant à ses recherches, il n'est pas possible de les qualifier comme relevant de

* Center for the Study of Science in Society, Virginia Polytechnic Institute and State University, Blacksburg, Virginia 24061, USA.

** Faculté de Lettres et Philosophie, Université de Bourgogne, 2, bd Gabriel, 21000 Dijon, France, et Institut d'histoire et de philosophie des sciences et des techniques, CNRS, 13, rue du Four, 75006 Paris, France.

la recherche médicale fondamentale, bien que certaines d'entre elles aient développé des conséquences intéressantes pour celle-ci. Ce biologiste, d'abord formé à l'embryologie expérimentale, puis à la génétique, n'a eu de cesse, au cours de sa carrière complexe, que d'approfondir sa compréhension du problème biologique fondamental de la différenciation cellulaire, en explorant toutes sortes d'interactions possibles et inédites entre les méthodologies expérimentales de la génétique et celles de l'embryologie (1). Cette attitude l'a conduit à jouer un rôle essentiel dans la genèse de la biologie moléculaire, et dans la forme particulière prise par celle-ci dans le contexte français, bien que l'on ne puisse à proprement parler le qualifier comme un pionnier de cette nouvelle biologie, à l'instar d'un Jacques Monod ou d'un André Lwoff (2).

Si la carrière de Boris Ephrussi retient notre attention dans ce volume consacré à l'histoire de la recherche médicale dans la France du *xx^e* siècle, c'est parce qu'elle présente de ce point de vue un cas assez étrange. Quoiqu'Ephrussi, à la différence des pastoriens, n'ait jamais travaillé dans une institution liée à des objectifs médicaux, il lui est souvent arrivé de développer son travail expérimental sur des objets, et parfois avec des personnes, qui le mettaient au voisinage immédiat de la recherche médicale fondamentale. À certains égards, ce voisinage fut sensiblement plus évident pour Boris Ephrussi que pour un certain nombre de héros de l'école française de biologie moléculaire dont la carrière s'est déroulée dans des institutions directement liées à la recherche médicale (par exemple André Lwoff, François Jacob et Jacques Monod, à l'Institut Pasteur). Mais jamais Ephrussi ne semble avoir consenti à orienter ses investigations dans un sens susceptible de servir les intérêts propres de celle-ci. En dépit de son extraordinaire capacité à transgresser les barrières intellectuelles et techniques entre les disciplines traditionnelles de la biologie expérimentale, il n'a jamais franchi celle qui lui interdisait d'infléchir ses travaux dans le sens d'une recherche appliquée.

Nous nous attacherons ici à décrire et à expliquer cette attitude. En première approximation, c'est l'histoire intellectuelle de la science

(1) Pour une justification de cette interprétation de l'unité intellectuelle de la carrière de Boris Ephrussi, voir Burian, Gayon, et Zallen (1991).

(2) L'école française de biologie moléculaire a été marquée par son orientation résolument physiologique (plutôt que structurale) et par son intérêt primordial pour l'interaction entre les gènes nucléaires et le cytoplasme ; cet engagement théorique particulier est bien visible dans l'ensemble des travaux français des années 1940-1960 sur l'expression et la régulation des gènes. Il est aussi caractéristique de l'interrogation qui traverse l'ensemble des travaux de Boris Ephrussi en matière de « génétique physiologique » (Sapp, 1987, chap. 5 ; Burian, Gayon, and Zallen, 1988 ; Gaudillière, 1991).

qui permet de comprendre celle-ci : les rapports (ou non-rapports) entre Ephrussi et la recherche médicale se comprennent d'abord en référence à un certain projet théorique qui a traversé l'ensemble de ses travaux de biologiste. C'est pourquoi nous dresserons un portrait général du biologiste, en ayant particulièrement égard à ceux des aspects de sa carrière qui l'ont amené au voisinage de la recherche médicale. L'examen de cette biographie scientifique nous révélera un chercheur scientifique qui n'a jamais cherché les collaborations trans-disciplinaires que pour s'assurer la maîtrise de *techniques* dont il avait besoin, et pour avancer dans des *problèmes* théoriques relevant de la vision propre qu'il avait de la biologie générale. S'il est donc arrivé à Ephrussi de frôler la recherche médicale, c'est dans le même esprit qu'il a tout au long de sa carrière collaboré avec des disciplines biologiques qui n'étaient pas les siennes. Toutefois, dans le cas de la médecine, il ne s'agissait pas simplement d'une discipline biologique parmi d'autres, mais d'un secteur de connaissance dont les recherches sont par définition « appliquées ». Or de ce point de vue aussi, le comportement du biologiste Ephrussi est particulièrement instructif pour l'historien. L'homme n'a jamais caché un certain dédain pour les médecins qu'il a fréquentés, et pour ce qu'il considérait comme des « applications » plus ou moins triviales de ses propres avancées théoriques. De là une certaine arrogance, notée par beaucoup de ceux qui l'ont connu. Sans aucun doute cette attitude avait-elle des racines profondes dans la psychologie propre d'Ephrussi ; toutefois nous verrons qu'elle a aussi quelque chose à voir avec la manière dont la biologie française a depuis très longtemps conçu son rapport à la « recherche appliquée », ou plus exactement la manière dont l'État français a organisé les rapports entre recherche fondamentale et recherche appliquée dans les sciences de la vie.

Nous ne reviendrons pas ici en détail sur la biographie scientifique de Boris Ephrussi (3). Il nous semble cependant nécessaire d'en faire apparaître schématiquement les grands traits, afin de mieux apprécier la signification de ses interférences avec la galaxie médicale. Nous considérerons cependant avec une attention particulière les premiers moments, car ils nous semblent apporter rétrospectivement une lumière intéressante sur la stratégie de recherche qui a dominé les travaux de la maturité.

De nationalité roumaine, Boris Ephrussi est né à Moscou le 9 mai 1901 ; il est mort à Paris le 2 mai 1979, ayant acquis la nationalité française dans les années 1930. Après des études secondaires à Moscou

(3) Cf *supra*, n. 1 et 2. Voir aussi Roman, 1980.

(1909-1918) et une année passée à la Faculté des Sciences dans la même ville (1918-1919), il vint à Paris en 1920, où il obtint sa Licence ès-Sciences en 1922 (certificats de zoologie, botanique, et embryologie générale). Il s'inscrivit alors en thèse sous la direction de Charles Perez, travaillant en qualité de « chercheur préparant une thèse de doctorat » au laboratoire de zoologie de la Sorbonne, de 1920 à 1923. On note cependant que dans cette période, il effectuait de courts stages à l'Institut Pasteur, dont le premier, accompli dès 1920, aboutit à la publication en 1922 de son premier article, écrit en collaboration avec Serge Metalnikow, et intitulé « Phagocytose et virulence des microbes » (Metalnikow et Ephrussi, 1922). Un autre stage, effectué avec André Lwoff, son cadet d'un an, donnait lieu en 1923 à une petite note sur la division d'un cilié (Ephrussi et Lwoff, 1923). En 1924, Ephrussi obtint un poste d'« attaché » au laboratoire d'embryologie comparée du Collège de France, et, s'engageant plus résolument dans la spécialité de ce laboratoire, passa sous la direction du professeur Hennequy. La plupart de ses premiers travaux ont de fait porté sur l'embryogenèse précoce de l'oursin (4). C'est toutefois sous les directions respectives du biochimiste Louis Rapkine et de l'embryologiste Emmanuel Fauré-Fremiet qu'il devait finalement élaborer ses deux thèses sur les facteurs physiques affectant le développement précoce de l'œuf d'oursin (Ephrussi, 1932a), et sur la culture *in vitro* des tissus animaux (Ephrussi, 1932b). En dépit de la grande estime personnelle et scientifique qu'il a toujours gardée pour Louis Rapkine, Ephrussi, si l'on en croit des allusions tardives (5), n'était pas très satisfait de son travail sur l'embryogenèse de l'oursin, travail qui, de fait, ne présentait pas une très grande originalité. Ses recherches sur la culture des tissus *in vitro* l'ont en revanche durablement marqué. On doit remarquer à cet égard l'influence profonde de la méthodologie d'Alexis Carrel, apprise lors de stages dans les laboratoires de G. Levi (Turin) et d'Albert Fischer (Kaiser-Wilhelm Institut, Berlin).

Ces données sur la formation et la carrière scientifiques précoces de Boris Ephrussi éclairent les rapports qu'il a ultérieurement entretenus avec la chose médicale, et plus généralement sa stratégie de recherche. Bien qu'Ephrussi ait été d'emblée un *biologiste*, engagé dans le grand problème classique de la morphogenèse, il a été très tôt exposé à des méthodologies et des matériaux biologiques caractéristiques de cette

(4) Sur ces aspects précoces de la biographie d'Ephrussi, nous nous sommes appuyés sur un dossier de candidature déposé en 1925 auprès de la fondation Rockefeller, en vue de l'obtention d'une bourse d'un an pour préparation de la thèse de doctorat. Archives Rockefeller, New York. Document aimablement communiqué par Doris T. Zallen.

(5) Source : interview de Mary Weiss (J. Gayon), 10 et 17 octobre 1985.

espèce particulière de médecins qu'on appelle parfois les « faux-médecins », c'est-à-dire des docteurs en médecine qui, se tenant à l'écart de la thérapeutique, s'engagent de bonne heure dans la recherche fondamentale, et sont en fait des *biologistes* travaillant dans des institutions médicales ou para-médicales (presque tous les fondateurs de la biologie moléculaire en France ont été de cette espèce). Il n'est pas anodin qu'Ephrussi ait publié deux de ses trois premiers articles sur la base d'un travail réalisé à l'Institut Pasteur. Il l'est moins encore que les plus remarquables de ses publications de jeunesse aient été profondément marquées par les méthodologies d'Alexis Carrel et d'Albert Fischer. Tous deux étaient des exemples typiques de ces biologistes-médecins ; tous deux ont soutenu avec force que la culture *in vitro* des cellules permettrait un jour de résoudre le problème que l'embryologie expérimentale classique ne parvenait pas à résoudre, celui des facteurs intervenant dans l'induction de la différenciation cellulaire. C'est là d'ailleurs le mérite que le comité Nobel avait reconnu à Alexis Carrel en lui attribuant le prix de 1912 pour ses « travaux sur la transplantation d'organes et la culture de cellules » (nous soulignons : la culture de cellules est une extension, mieux contrôlable en conditions expérimentales, de la technique classique de la transplantation utilisée en embryologie expérimentale). Albert Fischer est quant à lui connu pour avoir développé et généralisé la culture de cellules cancéreuses, et pour avoir ainsi ouvert la voie féconde de l'étude conjuguée de la physiologie des cellules cancéreuses et du problème biologique général de la différenciation (6).

Dans l'ensemble des articles, monographies et ouvrages qu'Ephrussi a consacrés à la culture *in vitro* des tissus de 1928 et 1933, la littérature citée émane pour l'essentiel de biologistes-médecins qui avaient coutume de publier à la fois dans des revues d'embryologie expérimentale et dans des journaux médicaux. C'est donc de très bonne heure que le jeune Ephrussi, quoique formé à la Sorbonne, a pris le pli d'emprunter aux biologistes-médecins des méthodologies et des matériaux susceptibles de l'aider dans l'élucidation du problème de la différenciation, et de participer ainsi à la construction de ce qu'Alexis Carrel, parlant précisément de la culture des cellules, appelait « la Cytologie nouvelle » (Ephrussi, 1931e) (7). Cette attitude à l'égard de la recherche médicale fondamentale, Ephrussi l'a entretenue toute sa

(6) Voir par exemple Fischer, 1927 ; Fischer et Laser, 1927 ; Fischer, 1929.

(7) Dans cette publication, Ephrussi prend le parti de ceux (Carrel, Fischer en particulier) qui estiment que les cellules cultivées à partir d'explants d'organismes supérieurs, en dépit de la perte spectaculaire de certains caractères morphologiques, gardent l'essentiel de leur spécificité de cellules différenciées, et constituent ainsi d'authentiques « races » (p.15), avec ce que cela implique de caractères héréditaires et fixés.

vie. Lorsque, bien plus tard, après ses recherches célèbres sur la pigmentation de l'œil de *Drosophile* et sur la génétique cytoplasmique, il est revenu dans les années 1960 à la culture des cellules, et a de nouveau voisiné avec des matériaux typiques de la recherche médicale, il a continué d'y voir des outils au service de sa recherche propre. C'est au demeurant l'attitude qu'il a eue toute sa vie dans les multiples collaborations trans-disciplinaires où il s'est engagé. Qu'il s'agisse de biométrie (Collaboration avec Teissier), de génétique mendélienne (Beadle), de biochimie (Chevais, Khouvine, Slonimski, Tavlitzki, et bien d'autres), d'immunologie (Milstein), ou d'autres disciplines, Boris Ephrussi ne cherchait la collaboration que pour les techniques que celle-ci pouvait lui apporter, et rarement sinon jamais pour les idées qu'il aurait pu en attendre (8). Quant à la perspective d'applications pratiques (en particulier médicales) ouverte par le travail interdisciplinaire, elle est absente de tous ses travaux, et démentie par tous les témoignages de proches collaborateurs que nous avons pu recueillir (9). Il semble bien que le biologiste se soit arrêté une fois pour toutes à l'attitude de principe qu'il avait parfaitement définie en 1925, à l'âge de vingt-quatre ans, dans un questionnaire que la fondation Rockefeller lui demandait de remplir en vue de l'obtention d'une bourse. Après avoir indiqué l'objet qu'il souhaitait étudier (« action de la température sur l'œuf d'Oursin », « le protoplasme en général », « questions relatives à la nature de la division cellulaire », etc.), le jeune homme devait répondre à la question « Why do you wish to carry on the study or investigation above named ? ». - Réponse (en français) : « par intérêt personnel. Mon intention est de continuer la recherche scientifique et non pas d'en trouver l'application immédiate » (10).

Ayant caractérisé les moments séminaux de la carrière de Boris Ephrussi, il nous est plus aisé de comprendre la stratégie de recherche qui a traversé l'ensemble des travaux de la maturité, de 1932 à 1979. Dans ses travaux divers sur le comportement des cellules cultivées *in vitro* (1928-1933), Ephrussi s'était beaucoup intéressé à la question des conditions dans lesquelles les cellules d'un tissu déterminé gardent ou perdent leur état de différenciation. À l'encontre de ceux (par exemple E. Champy) qui soutenaient que les cellules en culture perdaient leurs

(8) Source : interview de Mary Weiss (J. Gayon), 19 juillet 1992. Seule peut-être la collaboration avec Beadle sur le contrôle génétique de la pigmentation de la *Drosophile* s'est-elle développée sur un autre registre, où l'amitié personnelle et l'estime intellectuelle jouaient une grande place.

(9) En particulier Madeleine Ganz, Pierre Slonimski, Mary Weiss.

(10) *Loc. cit.* n. 4.

caractères spécifiques et revenaient à l'état de cellules embryonnaires, il avait beaucoup insisté sur la distinction nécessaire entre « suspension de l'activité fonctionnelle spécifique » et « perte des potentialités spécifiques ». Malgré une dédifférenciation structurale apparente très fréquente, les cellules en culture gardent toutes leurs potentialités, et même la possibilité de poursuivre leur différenciation *in vitro*, éventuellement dans des directions différentes de celles observées *in vivo* (Ephrussi, 1931e, §I) (11). Cependant, dans ces travaux précoces, l'interprétation causale de la différenciation se tient tout entière dans le paradigme de l'embryologie expérimentale de l'époque, celui de l'*induction*. Ce terme avait été forgé par Hans Spemann pour exprimer l'hypothèse selon laquelle des cellules dans un certain état de différenciation peuvent se différencier à nouveau et de manière irréversible dans telle ou telle voie, sous l'effet de substances émises par des cellules d'un autre type se trouvant dans leur voisinage. Cette vision de l'embryogenèse revenait à concevoir celle-ci comme une cascade d'inductions, la limite théorique du paradigme étant dans la compréhension du moteur de l'ensemble. C'est sans doute pour cette raison qu'Ephrussi s'est tourné à partir de 1933 vers la génétique.

La première étude dans laquelle Ephrussi ait cherché un lien entre le problème embryologique de la différenciation et la science mendélienne de l'hérédité a porté sur les souris « brachyures ». Il s'agit de souris portant un gène qui, à l'état hétérozygote, empêche un développement normal de la queue. Par ailleurs, les individus homozygotes obtenus par croisement de souris brachyures sont non viables ; ils meurent dix jours après la fécondation. S'appuyant sur ce matériau biologique bien connu des généticiens, Ephrussi a entrepris de cultiver *in vitro* des cellules prélevées sur divers tissus des embryons létaux, deux jours avant la mort, et à comparer avec des cultures analogues réalisées sur des embryons normaux provenant de la même portée. L'expérience montrait que trois catégories cellulaires au moins (cellules de cœur, fibroblastes, cellules épithéliales) se développaient en culture de manière strictement identique dans les deux cas, et sur une durée indéfinie. Le biologiste en concluait que l'action du facteur létal de la souris brachyure ne s'exerçait certainement pas au niveau de *toutes* les cellules de l'embryon. Si donc les cellules en question mouraient dans les embryons létaux, ce n'était pas en vertu d'une potentialité spécifique, mais du fait de « corrélations » avec d'autres types cellulaires (Ephrussi,

(11) Sur la possibilité d'une différenciation originale *in vitro*, voir Ephrussi et Hugues, 1930.

1933). Cette étude modeste laissait sans doute bien des questions ouvertes, mais elle contenait en germe la problématique qui n'a cessé d'habiter tous les travaux ultérieurs d'Ephrussi, ainsi que l'idée méthodologique qui l'a guidé. Au delà de 1933, Ephrussi n'aura de cesse que de comprendre le lien entre la détermination génétique et ce que les embryologistes appellent aussi « détermination », mais en entendant par là la fixation du devenir d'une ébauche au cours du développement (autrement dit la différenciation) (12). Quant à la stratégie méthodique utilisée pour avancer dans ce problème, elle consistera toujours à utiliser des analogues, techniques de la méthode embryologique de transplantation revenant à contraindre des fragments pourvus d'un certain génotype à fonctionner dans un contexte génétique différent du leur. L'idée elle-même n'était pas originale : Sturtevant en avait posé le principe dans des études sur les « mosaïques », c'est-à-dire des individus dans lesquels il arrive que certains îlots de cellules somatiques n'aient pas la même dotation génétique que les tissus environnants (Sturtevant, 1920). Le génie propre d'Ephrussi a été dans la manière dont il a fait rebondir cette problématique à plusieurs reprises au cours de sa carrière.

Il l'a d'abord fait dans les travaux réalisés dans les années 1935-1938 en collaboration avec George Beadle sur le contrôle génétique de la pigmentation de l'œil de *Drosophile* (13). Le dispositif expérimental consistait à transplanter systématiquement l'ébauche de l'œil d'une larve d'un certain génotype dans une larve d'un autre génotype. Ce genre d'étude montrait que certains gènes mutants altérant la coloration de l'œil de la mouche du vinaigre n'étaient pas « autonomes », leur effet dépendant du contexte génétique dans lequel ils se trouvaient. C'est dans ces travaux célèbres que Beadle et Ephrussi, mettant en rapport certains gènes avec d'hypothétiques « substances diffusibles » révélées par les expériences de transplantation, ont montré que les gènes « vermillon » et « cinnabar » intervenaient dans des phases successives d'une chaîne métabolique cruciale pour la formation du pigment brun de l'œil. Ces travaux ont constitué une étape méthodologique décisive vers ceux dans lesquels Beadle et Tatum ont établi la doctrine « un gène-un enzyme », sans doute l'une des doctrines les plus fondamentales de la biologie moléculaire. Dans l'esprit d'Ephrussi ils procédaient cependant du projet d'éclairer le problème du contrôle génétique du *développement* et de la différenciation cellulaire. C'est peut-être là la

(12) Cette formulation du problème apparaît explicitement dans le premier texte écrit en collaboration avec G.W. Beadle sur « La transplantation des disques imaginaires chez la *Drosophile* » (Ephrussi et Beadle, 1935).

(13) Pour une analyse de ces travaux, voir Burian, Gayon, Zallen, 1988, et Gayon 1992.

raison pour laquelle Ephrussi, après sa collaboration avec Beadle, a si longtemps persisté à considérer la chaîne métabolique des substances diffusibles qu'il avait mis en évidence comme la chaîne de production d'une *hormone*, plutôt que comme la chaîne de production du pigment lui-même. Car en physiologie expérimentale, une hormone est fondamentalement une substance produite en un certain point du corps, et induisant ailleurs un phénomène de différenciation.

C'est la même inspiration que l'on retrouve dans les travaux de l'immédiat après-guerre sur les mutants de respiration dans la Levure, travaux qui ont marqué les débuts de la génétique mitochondriale. Dans ces travaux, le problème du contrôle génétique de la différenciation pourrait sembler avoir été en retrait, d'une part car il s'agissait d'organismes unicellulaires, d'autre part en raison de l'ampleur des problèmes biochimiques soulevés par ce genre d'étude. Il n'en est rien. Comme le montre bien un livre de synthèse publié en 1953 sous le titre suggestif *Nucleo-Cytoplasmic Relations in Micro-Organisms : Their Bearing on Cell Differentiation* (Ephrussi, 1953), Ephrussi espérait plus ou moins clairement trouver, dans le cytoplasme des cellules de Levure, des gènes dont la mutation soit susceptible d'expliquer des états héréditaires en l'absence de toute modification des gènes nucléaires. S'il existait en effet des gènes cytoplasmiques, on disposait d'un système modèle pour comprendre comment une cellule peut se différencier et transmettre son état à d'autres cellules filles tout en conservant exactement le même bagage de gènes nucléaires à comportement mendélien. On peut noter aussi que la technique utilisée était un analogue de la transplantation. Elle consistait en effet à réaliser des croisements sexuels entre des cellules de Levures différentes du double point de vue de la constitution nucléaire et du cytoplasme (14). Le principe méthodique est le même que dans le cas des travaux sur l'œil de *Drosophile*, au niveau d'organisation près. On sait l'issue de cette ligne de recherche, qui a occupé Ephrussi de 1948 à 1959. L'hypothèse de gènes cytoplasmiques (en l'occurrence mitochondriaux) s'est révélée juste et remarquablement féconde ; la génétique cytoplasmique a au demeurant constitué l'un des axes majeurs de l'école française de biologie moléculaire. En revanche, l'épisode n'a guère apporté de lumières sur le problème de la différenciation ; ce n'est pas en effet dans l'opposition entre gènes nucléaires et gènes cytoplasmiques, mais dans l'idée de gènes régulateurs (nucléaires ou non) que la biologie moléculaire a cherché la base

(14) Sur ce point précis, voir Zallen and Burian, 1992.

génétique de l'orientation des cellules dans telle ou telle voie structurale et fonctionnelle.

C'est pour cette raison qu'à partir de 1959, Ephrussi est revenu à la culture des cellules, et l'a engagée dans la voie inédite de la fusion de cellules somatiques. Nous reviendrons plus loin sur cette dernière partie de sa carrière, car c'est à son propos que l'on peut soulever les questions les plus intéressantes quant au rapport entre recherche biologique et recherche médicale. Il nous suffira pour le moment de noter qu'en réussissant à produire des lignées qualitativement distinctes de cellules fusionnées, Ephrussi a cru trouver l'outil idéal pour l'étude du contrôle génétique de la différenciation. En réussissant en effet à faire coexister dans une même cellule des gènes émanant de cellules somatiques appartenant à des tissus différents, il lui a semblé qu'il y avait là occasion de répondre à la question fondamentale sur laquelle ont buté tous ceux qui ont cherché au cours de ce siècle la synthèse de la génétique et de l'embryologie. Cette question est en effet tout simplement de savoir si la différenciation d'une cellule, qui est assimilable à un événement local d'acquisition d'un état héritable dans l'organisme (puisque une cellule différenciée produit des lignées de cellules-filles identiques à elle-même), résulte d'un changement dans les gènes mêmes, ou d'un changement dans l'état structural ou physiologique quelque part ailleurs dans la cellule (Ephrussi, 1972). On comprend dans cette perspective l'intérêt de mettre en présence, dans le même noyau, des gènes provenant de cellules différemment spécialisées ; car si la différenciation est sous la dépendance directe d'un certain état des gènes, il doit se passer quelque chose, et ce quelque chose doit ressembler à ces phénomènes de régulation qu'à la même époque les biologistes moléculaires mettaient en évidence dans les bactéries ; si au contraire il ne se passe rien, c'est que le processus de différenciation ne met pas en jeu une modification de l'état des gènes. Une nouvelle fois bien entendu, la technique mise en jeu était un analogue exemplaire de la technique de transplantation (15).

Nous arrêterons là cet aperçu récapitulatif sur la carrière proprement intellectuelle de Boris Ephrussi. Envisagée du point de vue des matériaux biologiques ou des techniques utilisées, cette biographie scientifique présente une variété assez déconcertante, qui n'a pas manqué d'intriguer beaucoup des biologistes qui ont connu et fréquenté Ephrussi. Ce biologiste a laissé la réputation d'un chercheur qui aimait à bâtir l'outil conceptuel et technique nécessaire à l'ouverture d'un

(15) Pour un historique détaillé de la génétique des cellules somatiques, voir Burian, J. Gayon, Zallen 1991, pp. 213-217 ; Weiss, 1992 ; Zallen and Burian, 1992.

nouveau champ de recherche, et qui s'en désintéressait lorsque le travail tournait à la routine. On a aussi remarqué qu'il n'a mené à terme aucun des programmes de recherche dans lesquels il s'est engagé, donnant ainsi l'image d'un savant chez qui la méthode l'emportait sur la découverte. Toutefois, il nous a semblé que c'est dans un projet conceptuel, celui d'élargir la génétique en science de la différenciation cellulaire, que cette carrière est le mieux compréhensible dans ses méandres, dans l'inventivité propre de sa stratégie de recherche, et aussi dans ses limites. Du moins est-ce à l'aune de cette carrière fondamentalement *scientifique* qu'il nous semble raisonnable d'évaluer les effets de voisinage qu'elle a entretenus avec la galaxie de la recherche médicale.

Il nous faut maintenant glaner quelques indices objectifs et datables susceptibles de nous informer sur le genre de relations que le biologiste Ephrussi a pu avoir avec la sphère médicale. La liste des publications est à cet égard instructive. Dans la bibliographie figurant à la fin du présent article, nous avons signalé d'un astérisque celles des publications qui, soit par leur objet, soit par le genre de collaboration manifesté, soit par les circonstances de parution, suggèrent quelque relation avec l'univers de la recherche médicale. Nous avons admis par exemple que des publications sur la « peste aviaire », ou connotant la manipulation de cellules cancéreuses, ou encore des publications réalisées sous le patronage d'institutions de recherche sur le cancer, indiquaient une relation de cette sorte, quitte à en préciser par la suite la nature.

La liste qui en ressort suggère d'emblée quelques constats simples. En premier lieu, sur une bibliographie comptant au total 168 titres (16), il y en a au moins 21 qui ont quelque rapport évident pour le sens commun avec des concepts, matériaux, personnalités, institutions médicales. Ce n'est pas énorme, mais c'est déjà beaucoup pour un savant qui n'a jamais dissimulé son dédain pour la recherche appliquée en général et sa condescendance pour les médecins en particulier. En second lieu, la plupart de ces titres sont condensés dans la dernière période de la carrière d'Ephrussi, celle consacrée à la génétique des cellules somatiques (1960-1979 ; 18 titres sur 47).

On pourrait reprocher à une telle liste d'être à la fois beaucoup trop longue, et très lacunaire. Trop longue, car s'il est vrai que de nombreux titres témoignent d'études expérimentales conduites sur des objets traditionnellement liés à la recherche médicale fondamentale, en particulier à l'étude des cellules cancéreuses, ces objets avaient pour

(16) Liste recueillie dans les archives personnelles d'Ephrussi conservées par Mary Weiss à l'Institut Pasteur.

Ephrussi valeur d'outils au service du problème théorique général de la différenciation cellulaire. Cependant la liste pourrait paraître aussi trop courte, car en écartant la plupart des textes consacrés à la culture des tissus autour des années 1930, nous négligeons un ensemble de productions qui relevaient typiquement dans ces années-là d'un secteur essentiellement assumé par des biologistes-médecins du genre d'Alexis Carrel. Si cette objection était fondée, il faudrait compter dans notre liste l'ensemble des 18 publications consacrées à la culture des tissus entre 1928 et 1935. Dans notre bibliographie, ces textes sont repérés par le signe †. En revanche, en ce qui concerne l'ensemble des travaux réalisés entre 1934 et 1959 sur la pigmentation de l'œil de *Drosophile* et sur les mutants de respiration de la Levure, il ne semble pas qu'il y ait lieu de chercher une connexion quelconque avec la recherche médicale, sauf à admettre que toute avancée dans la connaissance générale des phénomènes de la vie peut avoir un jour où l'autre des conséquences pour la pathologie et la thérapeutique.

Le parallèle entre les travaux précoces et les travaux tardifs d'Ephrussi sur la culture des cellules est en fait très intéressant. Autour de 1930, lorsqu'il rédigeait ses monographies sur la culture *in vitro* de cellules (ou plus exactement de tissus), Ephrussi s'appuyait manifestement sur une tradition de recherche principalement assumée par des médecins ; mais ces études n'avaient dans leur contenu aucun rapport clair et explicite avec de possibles enjeux médicaux. En particulier, Ephrussi évitait de parler des cultures de cellules cancéreuses, bien que, ancien stagiaire d'Albert Fischer, il ait été sensibilisé plus que tout autre à cet aspect de la culture *in vitro* des cellules animales. Au contraire, il s'attachait à exprimer l'intérêt de cette technique pour l'étude expérimentale d'une foule de problèmes biologiques généraux, sans référence à l'état pathologique (17). Ceci tient sans doute à la représentation propre qu'Ephrussi avait de son insertion dans le monde de la « science » comme activité de recherche indépendante en droit de ses applications ;

(17) C'est ainsi par exemple qu'il ouvrait une série de conférences données à Bruxelles en février 1932 sur « les résultats récents de la culture des tissus » par ces propos : « L'admirable développement que Carrel a donné aux découvertes de Harrison a mis entre les mains des biologistes un instrument nouveau, grâce auquel ils pourront enfin atteindre les propriétés des tissus et des cellules, propriétés dans lesquelles on s'accorde, depuis Claude Bernard, à chercher les mécanismes complexes du fonctionnement des organismes. (...) La culture des tissus est une méthode qui a été créée il y a à peine vingt-cinq ans, mais ce n'est que dans ces dernières années qu'elle a subi, principalement entre les mains de Carrel et d'Albert Fischer, des améliorations sensibles qui en ont fait, d'une part, une technique applicable à une foule de problèmes biologiques et, d'autre part, une méthode quantitative. » (Ephrussi, 1931e, pp. 15-16). On chercherait en vain dans les quarante pages qui suivent la moindre allusion à l'état pathologique.

mais ceci tient aussi à la faiblesse des perspectives proprement médicales offertes à l'époque par la culture de cellules *in vitro*.

Trente années plus tard, la situation est extrêmement différente. Sans doute Ephrussi a-t-il continué à dédaigner toute perspective d'une recherche « appliquée », affirmant en particulier avec force que l'utilisation de cellules cancéreuses, ou que telle ou telle collaboration avec des immunologistes ou des virologues, ne signifiait rien d'autre que l'emprunt de techniques dont il avait besoin pour avancer dans l'étude des problèmes de génétique des cellules somatiques. Il était parfaitement vrai par exemple que l'établissement de lignées immortelles de cellules hybrides exigeait d'utiliser comme souche parentale au moins une lignée de cellules transformées. Mais il est aussi vrai que dans l'ensemble de ses textes sur l'hybridation somatique, Ephrussi ne s'est pas contenté de forger et tester des hypothèses sur le problème général de la différenciation cellulaire, il a aussi spéculé sur l'état cancéreux lui-même, et sur sa signification génétique (gain ou perte d'information génétique ?), apportant ainsi une contribution non négligeable aux premières approches expérimentales sur le problème des oncogènes. Est-ce à dire qu'il aurait malgré lui participé à la « recherche médicale » ? En un certain sens, cette formule décrit assez bien les choses : comme beaucoup de « purs » savants investis dans la recherche biologique fondamentale, il s'est trouvé pris dans le vaste mouvement international de fondamentalisation de la médecine engagé après guerre, avec tout ce que cela signifie de mobilisation, à des fins de recherche médicale, du potentiel de recherche des sciences fondamentales. Sans doute Ephrussi estimait-il que l'utilisation de lignées cellulaires cancéreuses et virales n'avait de sens que celui d'un outil de recherche au service de l'élucidation du problème général de la différenciation et de la dédifférenciation des cellules somatiques. Sans doute aussi s'est-il souvent enorgueilli d'avoir été soutenu et financé par des organismes de recherche « scientifique » plutôt que « médicale » : le CNRS plutôt que l'INSERM ou l'Institut Pasteur en France ; la NSF (National Science Foundation) plutôt que le NIH (National Institute of Health) aux États-Unis (18). Il n'en reste pas moins que dans la période même où les États-Unis ont durci leur politique de fondamentalisation des programmes de recherche médicale, ce savant a consacré 18 de ses 47 dernières publications à des études qui contribuaient incidemment à une meilleure compréhension des processus fondamentaux du cancer, en a exposé un certain nombre dans des congrès et des revues de médecine,

(18) Source : interview de Mary Weiss (J. Gayon), 19 juillet 1992

en même temps qu'il en recevait malgré tout quelques subsides, et qu'il lui arrivait de collaborer occasionnellement (quoique rarement) avec d'authentiques médecins. En résumé, il est sans doute juste d'affirmer simultanément qu'Ephrussi n'a jamais accepté d'orienter ses travaux dans le sens d'une recherche appliquée, et que ses recherches fondamentales ont cependant convergé avec les intérêts du nouveau genre de recherche médicale qui se mettait en place lorsqu'il s'est tourné vers l'hybridation somatique.

Il ne s'agit pas là d'une pirouette rhétorique, mais d'une affirmation à laquelle l'historien peut rétrospectivement donner un contenu précis. On peut en effet évaluer les recherches ultimes d'Ephrussi sur l'hybridation somatique selon trois grilles différentes. Dès le milieu des années soixante, ce genre de recherche pouvait avoir au moins trois finalités distinctes. L'une était celle que lui avait assignée dès le début le biologiste, à savoir la compréhension des mécanismes par lesquels les gènes contrôlent l'épigénotype (autrement dit le vieux problème du rapport entre « détermination » génétique et « détermination » - ou différenciation - embryologique). En marge de cette finalité relevant de la théorie biologique générale, on pouvait en second lieu espérer que l'élucidation du problème général de la différenciation ait des retombées intéressantes sur la compréhension des processus fondamentaux de la cancérisation des cellules. Enfin, indépendamment de ces deux finalités de nature théorique, l'hybridation somatique a très vite suggéré une nouvelle technique de localisation des gènes sur les chromosomes, particulièrement intéressante pour la génétique médicale, dramatiquement démunie en matière de cartographie des anomalies génétiques. Considérons brièvement ces trois points, en commençant par le dernier.

Dans une enquête historiographique pénétrante, R.M. Burian et D.T. Zallen (1992) ont récemment attiré l'attention sur une troublante absence d'interaction, dans les années 1960 et 1970, entre les travaux de l'équipe d'Ephrussi sur l'hybridation somatique et ceux qui ont fait la célébrité de la cytogénétique médicale française à la même époque. Il est à peine besoin de rappeler en effet que c'est à Jérôme Lejeune, Marthe Gautier et Raymond Turpin que l'on doit la découverte, en 1959, d'un lien entre le syndrome humain du mongolisme et une anomalie chromosomique, consistant en l'existence d'un exemplaire sur-numéraire du chromosome 21 (Lejeune, Gautier et Turpin, 1959). Cette découverte est historiquement importante, car c'est la première fois que l'on a ainsi pu mettre en rapport causal une anomalie congénitale humaine avec une altération du stock chromosomique. Elle fut bientôt suivie par d'autres du même genre, associant diverses anomalies congénitales à d'autres altérations du nombre ou de la structure des

chromosomes (Turpin et Lejeune, 1965). Aussi bien dans le milieu des années 1960 la cytogénétique médicale française occupait-elle une place enviable à l'échelle mondiale. Le travail de Lejeune, Turpin et leurs collaborateurs fut réalisé en milieu clinique, à l'Hôpital Trousseau, et de manière totalement indépendante des diverses traditions généticiennes françaises développées dans le cadre des universités, des laboratoires du CNRS, ou de l'Institut Pasteur. Techniquement parlant, l'analyse caryotypique était menée sur des cellules obtenues par culture *in vitro*. Les auteurs en vinrent très vite à envisager une généralisation de la méthode et à suggérer que l'analyse cytogénétique systématique des tissus somatiques des patients ouvrait la voie à la cartographie des chromosomes de l'espèce humaine (Lejeune et Turpin, 1961). Toutefois, la technique utilisée ne donna guère de résultats ; au milieu des années 1960, elle n'avait pas permis de faire davantage que d'exclure certains gènes impliqués dans les groupes sanguins de telle ou telle région du génôme humain.

Or c'est à peu près à la même époque (dans la seconde moitié des années 1960) que l'hybridation de cellules somatiques est apparue comme un moyen éventuellement puissant pour cartographier des gènes. À partir de 1965 en effet, on a su réaliser des lignées immortelles d'hybrides somatiques interspécifiques, associant des chromosomes d'homme et de souris. L'une des particularités de ces cellules hybrides est qu'elles avaient tendance avec le temps à perdre préférentiellement les chromosomes humains. Il était donc possible d'observer des corrélations entre perte de telle ou telle fonction biochimique spécifiquement humaine et perte de tel chromosome. Ephrussi était parfaitement conscient de cette possibilité, et son laboratoire était à la fin des années soixante l'un des très rares au monde capable de développer les techniques nécessaires à la cartographie de gènes humains par hybridation somatique. On aurait donc pu s'attendre à ce que, lors de son retour de Cleveland à Paris en 1967, des contacts se soient établis entre son laboratoire CNRS, situé à Gif-sur-Yvette, et l'équipe Turpin-Lejeune. Or il n'en a rien été. Comme le montrent bien Burian et Zallen, les deux groupes se sont ignorés : il n'y a pas eu échange d'étudiants, pas de programme de collaboration, pas même de signe d'intérêt réciproque dans les publications des deux groupes. Aussi l'expérience acquise par Ephrussi et ses collaborateurs dans le domaine de l'hybridation somatique est-elle demeurée en dehors de la demande virtuelle évidente de la cytogénétique médicale. Si l'hybridation somatique a finalement contribué (dix ans plus tard) à faire progresser significativement la cartographie du génôme humain, c'est en d'autres lieux et par le biais d'autres collaborations. Dans un entretien récent, Mary Weiss, collaboratrice principale d'Ephrussi dans sa

dernière période, nous a confirmé que celui-ci, bien qu'il eût parfaitement et précocement perçu l'intérêt pratique crucial de l'hybridation des cellules somatiques, estimait que la cartographie génétique relevait d'une recherche appliquée qui n'avait pas sa place dans un laboratoire de recherche fondamentale (19).

Dans ces conditions, qu'est-il advenu de la seule finalité « sérieuse » qu'Ephrussi reconnaissait à la génétique des cellules somatiques, à savoir l'étude de la différenciation ? Avec le recul du temps, il faut bien reconnaître que l'illustre biologiste n'a pas fait le bon choix expérimental. Sans doute l'hybridation somatique a-t-elle permis de reconnaître quelques cas de régulation génétique positive ou négative de fonctions cellulaires, indiquant ainsi que ces processus n'étaient pas restreints aux procaryotes. Toutefois cette approche des problèmes de génétique embryologique est demeurée passablement marginale. C'est en fait en appliquant les techniques de la biologie moléculaire à l'étude de mutations homéotiques, chez des organismes comme la mouche, que la génétique embryologique contemporaine a trouvé sa voie. Dans ces conditions, l'hybridation somatique apparaît aujourd'hui comme une voie d'investigation trop indirecte. Et il en irait de même en ce qui concerne l'étude du cancer. Là aussi, ce sont les techniques de description directe de la biologie moléculaire qui semblent avoir pris le pas sur les autres.

En résumé, l'hybridation des cellules somatiques n'a pas jeté la lumière qu'Ephrussi en espérait sur le problème biologique fondamental de la différenciation cellulaire. Mais elle s'est accidentellement, et en définitive précocement, révélée pouvoir être un outil puissant pour la cartographie des génômes mammaliens, et en particulier pour la cartographie génétique de l'homme, constituant par là une technique cruciale pour la recherche médicale. Au milieu des années 1970, peu de temps avant la mort de Boris Ephrussi, elle a aussi pris une importance technique encore plus manifeste lorsqu'il est apparu qu'on pouvait l'utiliser pour produire en grande quantité des anticorps monoclonaux (Kohler and Milstein, 1975).

Cet exemple montre sans doute que la distinction entre recherche « appliquée » et recherche « fondamentale » n'a pas une valeur épistémologique à la mesure des passions que les chercheurs investissent dans ces expressions. Pour nous en tenir au cas que nous avons analysé ici, on peut s'interroger sur les conditions institutionnelles dans lesquelles des scientifiques comme Boris Ephrussi ont pu, et peuvent encore, se représenter de manière rigide l'opposition entre recherche « fondamentale » et recherche « appliquée ». Le cas de Boris Ephrussi

(19) Source : interview de Mary Weiss (J. Gayon), 19 juillet 1992.

n'a en l'espèce rien d'unique : il n'a pas manqué dans le passé, et aujourd'hui encore, de biologistes convaincus que la perspective d'« applications » de leurs travaux théoriques en déprécie la valeur. L'origine de ce préjugé, et des méprises qu'il peut engendrer, tient sans doute à la manière dont s'articulent les recherches fondamentales et les autres dans les institutions qui en ont la charge. Aux États-Unis, dans les écoles de médecine, il y a toujours des départements de sciences fondamentales (physiologie, biochimie, génétique, etc.), dont les chercheurs sont des scientifiques qui ne sont pas eux-mêmes médecins, ou ont parfois la double formation. En France, l'Institut Pasteur a probablement constitué l'unique grande institution de recherche biologique qui ait eu le même caractère. Dans de tels contextes, on imagine mal que puissent se développer des comportements d'ignorance et d'arrogance réciproques du genre de ceux que nous avons mentionnés, s'agissant des rapports entre Ephrussi et la génétique médicale. Ou du moins de tels comportements n'auraient pas les conséquences qu'ils ont lorsque les représentants des disciplines fondamentales et ceux des applications appartiennent à des sphères sociologiques et économiques totalement séparées, tellement séparées qu'elles ne permettent même pas l'échange d'étudiants stagiaires. Il est d'ailleurs significatif que dans le contexte des États-Unis, Ephrussi ait de très bonne heure et de manière répétée exposé ses travaux sur l'hybridation somatique dans un contexte médical, ce qu'il n'a pas fait en France (Cf *infra*, textes signalés par un astérisque dans la bibliographie).

Quoi qu'il en soit, la trajectoire de Boris Ephrussi nous semble exemplaire. Biologiste dont la fécondité n'est sans doute pas étrangère à son imprégnation précoce par des problèmes et des techniques à la frontière de la biologie expérimentale et de la médecine, il a cru, dans ses ultimes travaux sur la génétique des cellules somatiques, avoir trouvé l'outil le mieux approprié à la question de biologie générale qui l'a habité toute sa vie. Or ce sont ces travaux mêmes qui, rétrospectivement, nous apparaissent comme ayant été ceux dont la signification conceptuelle et technique était la plus étroitement canalisée par des outils et des questionnements caractéristiques de la recherche médicale. Non médecin, non inséré dans une institution médicale ou paramédicale, et soucieux jusqu'à la caricature de ne point servir les intérêts d'une science « appliquée », Ephrussi ne s'en est pas moins trouvé, quelque part dans les années 1960, et pour son propre inconfort, capté dans les mailles d'une recherche médicale qui, se fondamentalisant, commençait à absorber dans son réseau matériel et conceptuel toutes sortes d'entreprises traditionnellement qualifiées et situées comme appartenant à la « science » pure.

REMERCIEMENTS

Le travail réalisé par R.M. Burian a été soutenu par une bourse émanant de National Humanities Center (U.S.A., 1991-92), et préparé par des recherches antérieures subventionnées par l'Université d'État de Virginie (Blacksburg) et de l'agence américaine National Endowment for the Humanities (1985-87). Nous manifestons notre gratitude à ces institutions, ainsi qu'à l'État français, qui a grandement facilité la contribution de Jean Gayon, fonctionnaire de l'Éducation nationale, en le laissant travailler quand il voulait, comme il voulait, sur ce qu'il voulait. La nomination de R.M. Burian en 1992 à l'Université de Bourgogne (Dijon, France), en qualité de professeur invité, a permis aux deux chercheurs d'harmoniser leurs enquêtes respectives. Nous sommes particulièrement reconnaissants à D.T. Zallen de nous avoir fait bénéficier de son expérience en matière de génétique humaine et de documents collectés par elle dans les Archives de la Fondation Rockefeller. L'inspiration de ce travail est enfin très redevable à Mary Weiss (Institut Pasteur) et Pierre Slonimski (Institut de génétique moléculaire, Gif-sur-Yvette), pour les entretiens qu'ils nous ont accordés.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

Pour une meilleure compréhension de notre propos, les références à des textes d'Ephrussi ont été regroupées à part, et dans un ordre strictement chronologique. En l'occurrence, il ne s'agit aucunement d'une liste exhaustive. Ne sont mentionnées que les publications évoquées dans le texte. Pour la signification des signes * et †, voir texte.

I. Ephrussi

* Metalnikow S., Ephrussi B., 1922, Phagocytose et virulence des microbes, *Comptes rendus de la Société de Biologie*, 86, 65-67.

Ephrussi B., Lwoff A., 1923, Sur la double périodicité cyclique de la zone de division chez un Cilié, *Colpidium colpoda*, mise en évidence par la réversion de la scission, *Comptes rendus de l'Académie des Sciences*, 176, 930-931

† Fauré-Frémiet, E., Ephrussi B., 1928, La culture des tissus « in vitro », *Annales d'Anatomie pathologique et d'Anatomie normale Médico Chirurgicale*, 5, 157-180.

† Ephrussi B., Chevillard L., Mayer A., Plantefol L., 1929, Recherches sur le besoin d'Oxygène libre. II. L'oxygène libre et les cultures de tissus (premier mémoire), *Annales de Physiologie et de Physico-Chimie Biologique*, 5, 642-658.

† Ephrussi B., Sur la culture de l'endothélium du foie embryonnaire, 1930, *Comptes rendus de la Société de Biologie*, 103, 762-764.

† Ephrussi B., Hugues Y., Sur la transformation de fibroblastes en macrophages, 1930, *Comptes rendus de la Société de Biologie*, 105, 697-699.

- † Ephrussi B., 1931a, Vitesse de croissance et vitesse de régénération des cultures de tissus *in vitro*, *Comptes rendus de la Société de Biologie*, 106, 274-277.
- † Ephrussi B., 1931b, Action de l'extrait embryonnaire sur la vitesse de régénération des cultures de tissus, *Comptes rendus de la Société de Biologie*, 106, 546-548.
- † Ephrussi B., 1931c, Action du plasma et du serum sanguin sur les macrophages formés *in vitro*, *Comptes rendus de la Société de Biologie*, 106, 635-637.
- † Ephrussi B., 1931d, Sur les facteurs limitant l'accroissement des cultures des tissus « *in vitro* » : signification de l'énergie résiduelle, *Comptes rendus de l'Académie des Sciences*, 192, 1763-1765.
- † Ephrussi B., 1931e, Résultats récents de la culture des tissus, *Annales et Bulletin de la Société Royale des Sciences Médicales et Naturelles de Bruxelles*, Année 1931 n° 7-8, 15-44.
- † Ephrussi B., Teissier G., 1931, Sur la croissance résiduelle des cultures de fibroblastes, *Comptes rendus de la Société de Biologie*, 108, 946-947.
- † Ephrussi B., Teissier G., 1932, Étude quantitative de la croissance des cultures de tissus, *Archiv für experimentelle Zellforschung besonders Gewebesüchtung (Explantation)*, 13, 1-29.
- Ephrussi B., 1932a, Contribution à l'analyse des premiers stades du développement de l'œuf. Action de la température, Liège, H. Vaillant-Carmanne, Imp. de l'Académie, 147 p.
- Ephrussi B., 1932b, *Croissance et régénération dans les cultures des tissus*, Paris, Masson. Repris dans *Archives d'Anatomie microscopique* (1933), 29, 95-159.
- † Ephrussi B., 1933, Sur le facteur léthal des souris brachyures, *Comptes rendus de l'Académie des Sciences*, 197, 96-98.
- *† Plotz H., Ephrussi B., 1933a, Sur la survie des cellules embryonnaires dans le milieu employé pour la culture du virus de la peste aviaire, *Comptes rendus de la Société de Biologie*, 112, 525-526.
- *† Plotz H., Ephrussi B., 1933b, La culture de la peste aviaire en présence de cellules vivantes non proliférantes, *Comptes rendus de la Société de Biologie*, 113, 711-712.
- † Ephrussi B., Lacassagne A., 1933, Essais de culture comparative de tissus hépatique et rénal de lapins embryonnaires, nouveau-nés, adultes, et vieux, *Comptes rendus de la Société de Biologie*, 113, 976-977.
- † Ephrussi B., Litvac A., 1934, Quelques résultats de la statistique des mitoses dans les cultures d'épithélium rénal du Lapin, *Archiv für experimentelle Zellforschung besonders Gewebesüchtung (Explantation)*, 16, 203-220.
- † Ephrussi B., 1935a, The Behavior *in Vitro* of Tissues from Lethal Embryos, *Journal of Experimental Zoology*, 70, 197-204.
- † Ephrussi B., 1935b, *Phénomènes d'intégration dans les cultures des tissus*, Paris, Hermann & Cie, 24 p.
- Ephrussi B., Beadle G.W., 1935, La transplantation des disques imaginaux chez la *Drosophila*, *Comptes rendus de l'Académie des Sciences*, 201, 98-100.
- Ephrussi B., 1953, *Nucleo-cytoplasmic Relations in Micro-Organisms : Their Bearing on Cell Differentiation*, Oxford, Clarendon Press, 1953.
- * Ephrussi B., Temin H. M., 1960, Infection of Chick Iris Epithelium with the Rous Sarcoma Virus *in vitro*, *Virology*, 11, 547-552.

- * Ephrussi B., Sorieul S., 1962, Mating of Somatic Cells *in vitro*, *The University of Michigan Medical Bulletin*, 28, 347-363.
 - * Ephrussi B., Stenchever M. A., Scaletta L. J., 1964, Hybridization as a Tool for Cell Genetics, in Fishbein M. (ed.), *Second International Conference on Congenital Malformations*, New York, International Medical Congress, Ltd., 85-93.
 - * Defendi V., Ephrussi B., Kropowski H., 1964, Expression of Polyoma-Induced Cellular Antigens in Hybrid Cells, *Nature*, 203, 495-496.
 - * Spencer R. A., Hauschka T. S., Amos D. B., Ephrussi B., 1964, Co-dominance of Isoantigens in Somatic Hybrids of Murine Cells Grown *in vitro*, *Journal of the National Cancer Institute*, 33, 893-903.
 - * Scaletta L. J., Ephrussi B., 1965, Hybridization of Normal and Neoplastic Cells *in Vitro*, *Nature*, 205, 1169-1170.
 - * Ephrussi B., 1965, Hybridization of Somatic Cells and Phenotypic Expression, in *Developmental and Metabolic Control Mechanisms and Neoplasia*, Baltimore, Williams and Wilkins, 486-503.
 - * Defendi V. Ephrussi B., Kropowski H., Yoshida M. C., 1967, Properties of Hybrids Between Polyoma-Transformed and Normal Mouse Cells, *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 57, 299-305.
 - * Finch B.F., Ephrussi B., 1967, Retention of Multiple Developmental Potentialities by Cells of a Mouse Testicular Teratocarcinoma During Prolonged Culture *in Vitro* and Their Extinction Upon Hybridization with Cells of Permanent Lines, *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 57, 615-621.
 - * Weiss M., Ephrussi B., Scaletta L. J., 1968, Loss of T-Antigen from Somatic Hybrids Between Mouse Cells and SV-40-Transformed Human Cells, *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 59, 1132-1135.
 - * Ephrussi B., 1970, Somatic Hybridization as a Tool for the Study of Normal and Abnormal Growth and Differentiation, in *Genetic Concepts and Neoplasia, 23rd Symposium on Fundamental Cancer Research, 1969, at The University of Texas M. D. Anderson Hospital and Tumor Institute*, Baltimore, Williams and Wilkins, 9-28.
 - * Kahan B.W., Ephrussi B., 1970, Developmental Potentialities of Clonal *in Vitro* Cultures of Mouse Testicular Teratoma, *Journal of the National Cancer Institute*, 44, 1015-1036.
 - * Jami J., Grandchamp S., Ephrussi B., 1971, Sur le comportement caryologique des hybrides cellulaires homme x souris, *Comptes rendus de l'Académie des Sciences*, 272, 323-326.
- Ephrussi B., 1972, *Hybridization of Somatic Cells*, Princeton (NJ), Princeton University Press.
- * Fougère C., Ruiz F., Ephrussi B., 1972, Gene Dosage Dependence of Pigment Synthesis in Melanoma x Fibroblast Hybrids, *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 69, 330-334.
 - * Bernstine E., Hooper M. L., Grandchamp S., Ephrussi B., 1973, Alkaline Phosphatase Activity in Mouse Teratoma, *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 70, 3899-3903.
 - * Yotsuyanagi Y., Ephrussi B., 1974, Behavior of Three Types of Ribovirus-Like Particles in Segregating Hamster x Mouse Somatic Hybrids, *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 71, 4575-4578.

* Bernstine E., Edward G., Ephrussi B., 1975, Alkaline Phosphatase Activity in Embryonal Carcinoma and its Hybrids with Neuroblastoma, in *Teratomas and Differentiation*, New York, Academic Press, 271-287.

* Bernstine E., Edward G., Koyama H., Ephrussi B., 1977, Enhanced Expression of Alkaline Phosphatase in Hybrids between Neuroblastoma and Embryonal Carcinoma, *Somatic Cell Genetics*, 3, 217-225.

II. Autres

Burian R.M., Gayon J., Zallen, D.T., 1988, The singular fate of genetics in the history of French Biology, *Journal of the History of Biology*, 21, pp. 357-402.

Burian R.M., Gayon J., Zallen, D.T., 1991, Boris Ephrussi and the Synthesis of Genetics and Embryology, in *A Conceptual History of Modern Embryology*, Gilbert S. F. ed., New York and London, Plenum Press, chap. 10, 207-227.

Burian R.M., Zallen D.T., 1992, The non-interaction of regulatory genetics and human cytogenetics in France, 1955-1975, in *The History and Development of Human Genetics. Progress in different Countries*, K.R. Dronamraju ed., London, World Publishing Co, (sous presse)

Fischer A., 1927, Sur la culture indéfiniment prolongée in vitro de cellules carcinomateuses, *Comptes Rendus de la Société de Biologie*, 96, 1118sq

Fischer A., 1929, Die Krebszelle, *Naturwissenschaften*, 17, 157sq.

Fischer A., Laser H., 1927, La croissance relative des tissus normaux et malins, *Comptes Rendus de la Société de Biologie*, 97, 1377sq

Gaudillière J.P., 1991, *Biologie moléculaire et biologistes dans les années soixante : la naissance d'une discipline. Le cas français*, Thèse présentée pour le doctorat d'histoire des sciences de l'université Paris VII, bibl., index, 611-42p.

Gayon J., 1992, Boris Ephrussi et le contrôle génétique de la pigmentation de l'œil de la Drosophile : réévaluation, Colloque *Les sciences biologiques et médicales en France, 1920-1950 (Dijon, 25-27 juin 1992)*, C. Debru et J. Gayon éd. (à paraître)

Kohler G., Milstein C., 1975, Continuous cultures of fused cells secreting antibody of predefined specificity, *Nature*, 256, 495-497

Lejeune J., Gautier M., Turpin R., 1959, Étude des chromosomes somatiques de neuf enfants mongoliens, *Comptes Rendus de l'Académie des sciences*, 248, 1721-1722

Lejeune J., Turpin R., 1961, Chromosomal aberration in man, *American Journal of Human Genetics*, 13, 175-184.

Roman H., Boris Ephrussi, *Annual Review of Genetics*, 14 (1980), 447-450.

Sapp J., *Beyond the Gene. Cytoplasmic Inheritance and the Struggle for Authority in Genetics*, New York and Oxford, Oxford University Press, 1987, 266p.

Sturtevant A.H., 1920, The use of mosaics in the study of the developmental effect of genes, *Proceedings of the Sixth International Congress of Genetics*, vol. 1, 304-307.

Turpin R., Lejeune J., 1965, *Les chromosomes humains (caryotype normal et variations pathologiques)*, Paris, Gauthier-Villars.

Weiss M., 1992, Contributions of Boris Ephrussi to the development of somatic cell genetics, *Bioessays*, 14, 349-353

Zallen D.T., Burian R.M., 1992, On the Beginnings of somatic Cell Hybridization : Boris Ephrussi and Chromosome Transplantation, *Genetics*, 132 (sous presse).