

Étienne WOLFF
1904-1996

Un pionnier de l'Embryologie et de la Tératologie Expérimentales

Étienne Wolff, né en 1904, nous a quittés le 19 novembre 1996. Il a traversé le siècle laissant après lui une œuvre qui aura marqué son temps et une école d'Embryologie dont la renommée avait dès son époque dépassé nos frontières.

C'est en Normandie qu'il a passé la plus grande partie de son enfance. Il a effectué sa scolarité au lycée de Rouen où son père était professeur. Aussi doué pour les matières scientifiques que littéraires il se trouva à 15 ans muni d'un baccalauréat Mathématiques et d'un autre de Philosophie.

C'est d'avoir obtenu la meilleure note à sa dissertation de philosophie au baccalauréat qui décida, semble-t-il, de ses premières études universitaires. A 17 ans, il était déjà titulaire d'une licence ès Lettres et c'est pour obtenir un diplôme d'Études Supérieures en vue de se présenter à l'Agrégation de Philosophie qu'il fut amené à préparer les certificats de Géologie, Botanique et de Zoologie. Il s'inscrivit pour ce faire à l'université de Strasbourg. Ce n'est certes pas l'enseignement qu'il reçut alors qui suscita l'enthousiasme pour la biologie qui l'habita pendant le restant de sa vie. Il en parle ainsi ¹ « *Les deux années, que je passai à suivre les cours de ces disciplines me parurent mortelles. La faute était partagée entre l'élève et les professeurs. Moi qui avait tourné et retourné des idées générales, je ne me résignais pas à cette espèce de vocabulaire, de dictionnaire qu'on voulait m'inculquer. Les professeurs incarnaient l'ennui, ils respiraient l'indifférence, ils enseignaient des mots, non des choses, jamais des idées* ».

Fort heureusement, sa curiosité l'a poussé à suivre les cours de biologie générale d'Édouard Chatton qui n'étaient pas dans son cursus. Celui-ci, qualifié par Étienne Wolff de « *savant de haute classe* », sut intéresser notre jeune philosophe à la protistologie, la science des êtres unicellulaires. C'est ainsi que ses premiers travaux de recherche furent accomplis sur les Amibes sous la direction d'Édouard Chatton. L'atmosphère intellectuelle et humaine de ce laboratoire fut à l'origine du choix qu'il fit de poursuivre une carrière de biologiste.

Le voici donc « *orienté par le hasard et par le milieu vers la voie scientifique* »¹. D'agrégation de philosophie il n'est alors plus question, il se retrouve rapidement licencié ès Sciences puis, en 1928, agrégé de Sciences Naturelles et professeur au lycée de Colmar avec cependant la ferme intention de reprendre des recherches dès que la possibilité lui en est offerte. Grâce à la recommandation d'Édouard Chatton, il obtient deux ans plus tard un poste d'assistant dans le service de Paul Ancel, Professeur à la faculté de Médecine de Strasbourg.

En 1930, l'embryologie expérimentale connaissait son âge d'or grâce, en particulier, aux travaux de l'école allemande dont le chef de file Hans Spemann, devait recevoir peu de temps après le prix Nobel pour ses travaux sur **l'organisateur**. Venaient ensuite l'école américaine avec Harrison, l'école belge avec Dalcq. En France, il y avait eu de grands précurseurs tels Bataillon mais, à cette époque, c'était le laboratoire d'Ancel qui était le plus productif. On y étudiait les effets des rayons X sur le développement des œufs d'Amphibien et d'Oiseau, notamment sur la mise en place des axes de polarité. L'attrait des résultats spectaculaires de Spemann sur le centre organisateur s'exerça sur le jeune biologiste qui nous occupe. Il fut cependant dissuadé par Paul Ancel de s'engager dans cette voie trop fréquentée selon lui. Ancel lui proposa de s'intéresser à la tératologie, qui souffrait de n'avoir été jusque-là que descriptive et d'avoir donné lieu à des interprétations plus fantaisistes que scientifiques.

1. Wolff E. *Trois pattes pour un canard. Mémoire d'un biologiste*. Paris : Fondation Singer-Polignac, 1990, 201

Le but de la recherche qui lui est proposée est de produire des malformations bien définies en appliquant un fin faisceau de rayons X sur certains territoires de l'embryon de poulet. Il y parvint au-delà de toute espérance et sut obtenir la plupart des malformations rencontrées à la naissance chez l'homme et les autres vertébrés.

L'intérêt de ce travail n'était pas tant de produire ces êtres anormalement constitués que de savoir les fabriquer à volonté. Cela impliquait que les territoires embryonnaires destinés à produire les différents organes et tissus soient identifiés.

De plus, l'étude de la genèse progressive du « monstre » résultant d'une irradiation localisée était révélatrice de la manière dont les malformations spontanées se constituent. Une explication scientifique rationnelle était apportée à la genèse de la plupart des monstruosité répertoriées qui étaient ainsi définitivement démystifiées.

Sa thèse publiée en 1936 et intitulée « Les bases de la tératogenèse expérimentale des Vertébrés Amniotes d'après les résultats de méthodes directes » est un modèle de précision dans l'expérimentation, rare à cette époque. Elle constitue encore aujourd'hui une source de renseignements utiles, et elle a montré l'intérêt que présente l'embryon d'oiseau en embryologie expérimentale dont le matériel d'étude jusqu'à cette époque était presque exclusivement l'œuf de grenouille ou de salamandre.

Le problème posé par les déviations du développement embryonnaire générant les monstruosité n'est pas seulement celui du « comment » ces maladies se produisent au cours de l'ontogenèse, c'est aussi celui du « pourquoi ». Quelles sont les causes environnementales ou génétiques qui les provoquent ? Dans le laboratoire de Paul Ancel à Strasbourg on s'intéressait à la même époque aux facteurs chimiques tératogènes, susceptibles de provoquer des malformations spécifiques et reproductibles. Les résultats d'Étienne Wolff et ceux obtenus à partir de 1939 par Ancel et Lallemand ont constitué une révolution en tératologie. L'ouvrage de Paul Ancel « La chimiotératogenèse chez les Vertébrés » et la thèse d'Étienne Wolff constituent des documents importants sur l'état de cette question vers le milieu de ce siècle.

Ces travaux, suivis depuis par de nombreux autres, ont mis en lumière la fragilité de l'embryon et du fœtus, sa sensibilité aux radiations ionisantes et la nécessité d'éviter toutes substances ou facteurs susceptibles d'effets tératogènes pendant la gestation.

Après qu'il eut établi son propre laboratoire, la tératologie expérimentale est restée pendant plusieurs décennies un des sujets d'étude d'Étienne Wolff. On peut citer les travaux de chimiotératogenèse avec l'ypérite et la thalidomide, la tératogenèse cardiaque induite par les rayons X, la démonstration par son premier élève, Hubert Lutz, que le blastoderme d'oiseau sectionné au stade convenable en deux ou plusieurs fragments fournit autant d'embryons normalement constitués que de fragments. Cet étonnant pouvoir de régénération montrait qu'à côté de sa vulnérabilité aux agents tératogènes, l'embryon possède aussi la remarquable capacité de se réorganiser pour tendre vers un développement normal, phénomène qualifié de « régulation ».

L'analyse génétique des malformations dut attendre les années récentes.

La découverte des hormones sexuelles et les travaux remarquables d'Ancel et de Bouin réalisés à la faculté de Médecine de Strasbourg dès le début des années 1920, conduisirent Étienne Wolff à explorer un domaine encore inconnu : les hormones sexuelles peuvent-elles avoir une influence sur l'embryon et, en particulier, sur le développement de l'appareil génital ? La découverte de la folliculine par Robert Courrier avait permis à la chimie des hormones sexuelles de se développer et de livrer aux biologistes des substances chimiques pures qui ont rendu possibles des interventions précises sur l'embryon.

En 1935, Étienne Wolff montra qu'on peut féminiser des embryons génétiquement mâles en leur injectant une dose adéquate d'hormone femelle. Il apporta ensuite, en collaboration avec son épouse, Emilienne Wolff, la preuve que les futures glandes reproductrices (gonades) des embryons sécrètent des hormones sexuelles qui interviennent sur la différenciation de plusieurs caractères sexuels secondaires.

Ces résultats ont évidemment suscité un énorme intérêt. De nombreux laboratoires y compris celui d'Alfred Jost, l'élève de R. Courrier, se sont intéressés à l'inversion hormonale du sexe dans tous les groupes de vertébrés. Ainsi émergeait une notion nouvelle à l'époque : la présence et les effets des sécrétions internes ne sont pas limités à l'adulte. Les hormones sont déjà produites dans l'embryon et sont responsables de certains phénomènes d'organogenèse et de différenciation cellulaire. L'endocrinologie embryonnaire et fœtale était née et devait être brillamment développée dans les laboratoires d'Étienne Wolff et d'Alfred Jost.

Pour mieux comprendre les mécanismes responsables de l'inversion sexuelle réalisée chez l'embryon *in vivo*, Étienne Wolff décida d'entreprendre une étude approfondie de l'effet des hormones stéroïdes sur des ébauches d'organes embryonnaires isolées de l'organisme et cultivées *in vitro*. C'est pour réaliser ce projet que, en collaboration avec son élève Katy Haffen, il mit au point une méthode de culture organotypique (connue sous le nom de méthode de Wolff et Haffen) qui permet aux tissus explantés de conserver leur structure tridimensionnelle.

Outre les résultats importants qu'elle a permis d'obtenir dans le domaine de la différenciation sexuelle, cette méthode a donné lieu à de nombreuses applications dans plusieurs laboratoires. Celles qui me paraissent les plus intéressantes concernent l'analyse des interactions inductrices qui se produisent au cours de l'organogenèse entre les différentes composantes d'une ébauche embryonnaire. Ainsi dans le laboratoire d'Étienne Wolff a-t-on montré que le développement de la peau et de ses annexes les plumes et les écailles résulte d'inductions séquentielles et réciproques entre le derme et l'épiderme, que la ramification des bronches dans l'ébauche pulmonaire ne peut se faire que si des signaux moléculaires sont échangés d'une manière temporelle précise entre l'endoderme et le mésoderme qui initialement forment le bourgeon pulmonaire. D'autres exemples pourraient être cités. S'il est vrai qu'aucun laboratoire n'a été capable de purifier les facteurs responsables de ces inductions par les voies biochimiques seules disponibles à cette époque, ces expériences ont permis d'éclairer d'un jour nouveau les phénomènes d'organogenèse et l'application des méthodes modernes de biologie moléculaire commence seulement à lever le voile sur les problèmes qu'elles ont posés.

Tels sont les principaux sujets abordés par Étienne Wolff en tant que chercheur et directeur de Recherche. Il fut aussi l'auteur talentueux d'articles de synthèse et d'ouvrages montrant la justesse et l'acuité de son jugement scientifique autant que l'étendue de ses connaissances.

Ainsi à partir de sa rencontre avec Édouard Chatton et Paul Ancel, les deux Maîtres auxquels il s'est plu à rendre à maintes reprises un hommage émouvant, Étienne Wolff a éprouvé pour la recherche une passion qui s'est maintenue pendant toute la durée de son activité et au-delà. Il a su la transmettre à plusieurs des nombreux élèves qu'il a initiés au métier de chercheur.

Tandis que sa carrière scientifique débutait de la manière la plus spectaculaire par la publication en 1936 de sa thèse principale sur les bases de la tératogenèse expérimentale et de sa thèse secondaire sur l'inversion sexuelle [46], son activité fut interrompue par la deuxième guerre mondiale. Mobilisé dès 1938 sur la ligne Maginot, il fut fait prisonnier le 20 juin 1940 avec son régiment. Commença alors une période sombre de captivité qui dura cinq ans au cours de laquelle il a lié des amitiés auxquelles il est resté fidèle pendant le restant de sa vie.

Dans le camp de Haute-Autriche où il resta quatre ans, il participa à la création d'une université où il dispensa des cours de biologie. Les conditions très dures auxquelles étaient soumis les prisonniers ne sont pas parvenues à le réduire à une inaction stérile. Il a en effet trouvé l'énergie et les ressources intellectuelles nécessaires pour écrire deux livres au cours de sa captivité: « Les changements de sexe » et « La Science des Monstres ».

De retour à la Faculté des Sciences de Strasbourg tout était à reconstruire. Il put au début disposer de deux pièces et progressivement, grâce à sa combativité et à son dynamisme, il réussit à obtenir des locaux plus grands où il réunit ses premiers élèves. Son épouse, Emilienne Wolff, fut l'une de ses premières collaboratrices et le resta tout au long de sa vie avec efficacité et un dévouement remarquable. Le développement de son laboratoire à Strasbourg, la mise au point de sa méthode de culture d'organes *in vitro* et l'expansion considérable qu'a pris cette technique par la suite doivent beaucoup à l'aide que lui apporta dès le début le CNRS et son directeur Georges Teissier. Grâce au CNRS il put recruter des jeunes scientifiques et constituer une équipe qui comprit jusqu'à vingt à trente chercheurs.

En 1955, Étienne Wolff fut élu Professeur au Collège de France et créa l'Institut d'Embryologie expérimentale et de Tératologie dans une propriété située à Nogent-sur-Marne, à l'orée du bois de Vincennes, propriété qui avait été léguée au Collège de France par le Professeur Arsène d'Arsonval. Étienne Wolff entreprit de la rénover et de la transformer en un laboratoire moderne. Il fit construire en 1968 une aile qui s'ajouta au bâtiment primitif. Il y exerça son activité jusqu'en 1975.

Sa droiture, son talent d'organisateur et sa remarquable réussite scientifique lui ont valu de nombreuses marques d'estime. Il fut, en 1964, choisi par ses pairs pour assumer les fonctions d'Administrateur du Collège de France.

Le couronnement de cette carrière particulièrement réussie fut son élection à l'Académie des Sciences, à l'Académie de Médecine et enfin à l'Académie Française, un honneur qui l'a particulièrement touché.

C'est au laboratoire de Nogent que j'ai rejoint son équipe et préparé ma thèse de 1960 à 1964. Étienne Wolff était un Maître attentionné dont l'enthousiasme pour l'Embryologie était communicatif. Par ses connaissances, son talent et ses réalisations il éveillait en nous une grande admiration. J'ai appris au cours de ces longues années de ma carrière de chercheur, pendant lesquelles j'ai entretenu avec lui des relations régulières, que la confiance qu'il inspirait aux jeunes chercheurs que nous étions était hautement justifiée. Cela lui a valu de ma part une reconnaissance et une affection profondes. Je pense qu'il en est de même pour nombre de ses anciens élèves et collaborateurs qui ont ressenti sa disparition avec une grande tristesse.

Nicole LE DOUARIN