



# Pionnières de l'oncologie expérimentale et femmes d'exception: Rita Levi-Montalcini et Eugenia Sacerdote de Lustig

Hernan Valdes-Socin

Professeur Associé, Université de Liège; Chef de clinique, CHU de Liège



Hernan Valdes-Socin

Le 27 novembre 2011, le Dr Eugenia Sacerdote de Lustig décède à Buenos Aires, à l'âge exceptionnel de 101 ans. L'année suivante, à Rome, s'éteint à son tour sa cousine, la Dr Rita Levi-Montalcini, le 30 décembre 2012, âgée de 103 ans.

Nées à Turin, toutes deux femmes d'exception, pionnières de l'oncologie expérimentale, elles auront traversé deux siècles et deux guerres mondiales, en endurant les préjugés de leur condition de femmes, scientifiques et juives.

Les lois antisémites imposées par l'Italie fasciste de Mussolini les poussent d'abord à la résistance, puis à l'exil. Elles continuent outre-Atlantique leur quête scientifique, avec persévérance et ténacité. L'histoire de leur vie est l'histoire d'une passion singulière. Femmes engagées, chercheuses de vérité, passeuses de savoir... Voici leur histoire, que nous retraçons dans cet article.

## Rita et Eugenia: enfance et jeunesse à Turin

«Ma sœur jumelle Paola et moi, sommes nées à Turin le 22 avril 1909, les plus jeunes de quatre enfants», se rappelle Rita. «Nos parents étaient Adamo Levi, ingénieur électricien et mathématicien doué, et Adèle Montalcini, peintre talentueuse et être humain exquis» [1].

Eugenia Sacerdote est également née à Turin, le 9 novembre 1910. Elle a deux frères aînés. Son père, avocat, décède d'une leucémie chronique alors qu'elle est seulement un enfant. Elle sera élevée par sa mère et deux de ses oncles, dans un milieu bourgeois [2, 3].

Les premières années à l'école primaire d'Eugenia et Rita coïncident avec la Première

Guerre mondiale. Elles connaissent ainsi les bombardements et les privations d'une guerre qui laissera des millions de morts et d'autres millions d'invalides. À la fin de la Grande Guerre, succédera en 1920 l'épidémie de grippe espagnole, qui fera plus de 50 millions de victimes. Eugenia ne le sait pas encore, mais elle aura un rôle d'avant-poste en tant que médecin, pendant l'épidémie de poliomyélite, qui se déroulera à Buenos Aires, dans les années cinquante.

## Giuseppe Levi (1872-1965): une rencontre singulière en faculté de médecine

Rita et Eugenia sont cousines (Figure 1). Elles partagent une vie sociale et de famille à Turin. Alors qu'Eugenia préfère les vacances à la mer, Rita passe ses étés à la montagne.

Les deux cousines ont reçu une éducation classique dans un lycée de jeunes filles. Mais elles décident d'étudier la médecine, sans en souffler un mot à leurs parents [1-3]. Pendant un an, elles suivent des cours de rattrapage, incluant le latin, le grec et les matières scientifiques. Rita étudie de bonne heure, Eugenia étudie de nuit: elles réussiront ensemble leurs examens d'entrée. En octobre 1930, Rita et Eugenia sont admises en faculté de médecine (Figure 2). Elles ne sont que quatre femmes parmi 500 hommes. En première année, elles doivent endurer les brimades de leurs collègues et des remarques déplaisantes de certains professeurs. En deuxième année, plus affirmées, elles intègrent comme internes l'Institut d'Anatomie, dirigé d'une main de fer par le Pr Giuseppe Levi.

Il est leur tuteur dans l'apprentissage des techniques histologiques. Giuseppe Levi réussit à transmettre la passion pour la recherche à ses brillants étudiants. Peu de professeurs peuvent se targuer d'avoir eu parmi leurs élèves autant de prix Nobel. En sus de Rita dont on parlera, deux autres de ses étudiants ont ensuite remporté le prix Nobel de médecine ou de physiologie: Salvador Luria (1912-1991) sera récompensé en 1960 pour ses travaux pionniers concernant le mécanisme de réplication et la structure génétique des virus. Renato Dulbecco (1914-2012) le sera aussi en 1975 pour son travail sur les oncovirus et les mécanismes de carcinogenèse (1-4).

En 1936, dans une des réunions que le professeur organisait dans l'Institut de Physiologie de Haute Montagne, Eugenia rencontre son futur mari, Maurizio Lustig. Ils se revoient en 1937, se marient et vont vivre à Rome (4).

Lorsque le «*Manifesto della Razza*» de Mussolini est promulgué en juillet 1938, la vie pour les juifs en Italie devient de plus en plus pénible. En tant que médecins juifs, ni Rita ni Eugenia ne peuvent exercer (1, 2). Dans ses mémoires (4), Eugenia raconte avoir été expulsée avec son mari d'un restaurant à Rome, car le Maréchal Goering et ses officiers y étaient. Maurizio travaille comme ingénieur pour l'entreprise Pirelli, spécialisée dans la fabrication des pneus, qui lui propose alors un poste à Buenos Aires. En 1939, Eugenia et son époux Maurizio décident, contraints, d'émigrer en Amérique latine.

La même année, Rita accepte l'invitation du Pr Laruelle pour travailler dans son laboratoire à Bruxelles, alors que le Pr Levi se déplace à Liège, par invitation du Pr Firquet. Mais la guerre éclate. La Belgique étant envahie par les nazis, professeur et disciple retournent à Turin (1).

### Eugenia Sacerdote de Lustig: des Alpes au Rio de la Plata

En juillet 1939, Eugenia, sa fille Livia et son mari Maurizio embarquent pour l'Amérique du Sud. Le 1<sup>er</sup> septembre de cette

année éclate la Deuxième Guerre mondiale. Eugenia et Maurizio vivent d'abord au Brésil, puis se déplacent en Argentine. Eugenia, dont on ne reconnaît pas le diplôme italien, ne peut exercer la médecine. Elle décide de se tourner vers la recherche (2-4).

**Figure 1:**  
Rita et Eugenia adolescentes.



**Figure 2:**  
Eugenia (à gauche) et Rita (à droite) lors de leur passage en Faculté de Médecine.



En 1942, armée de courage, elle se présente à Pedro Rojas, professeur d'histologie de la faculté de Buenos Aires. Elle lui propose ses connaissances en culture cellulaire. Elle se voit ainsi attribuer un poste *ad honorem* (4).

Au cours des années 1942-1947, Eugenia est finalement embauchée par l'Institut National d'Anatomie Générale et Embryologie. Elle y travaille avec un chercheur polonais, J. Szeppenwol, sur l'automatisme musculaire de tissus embryonnaires *in vitro* (5). En 1944, elle devient chef de la section de Culture cellulaire. Entre 1946 et 1956, elle collabore avec le Dr Roberto Mancini (6) au sein de l'Institut expérimental pour l'étude et le traitement du cancer «Ángel H. Roffo»: ils étudient les effets de différents sérums et molécules sur le tissu connectif et les cellules *in vitro* (Figure 3). Entre 1950 et 1959, elle travaille aussi les après-midi dans l'Institut Bacteriológico Nacional «Carlos Malbrán», où elle est convoquée par le Dr Armando Parodi pour travailler sur le virus de l'influenza, le virus coxsackie et celui de la poliomyélite (6-8).

En janvier 1953, à Buenos Aires, une épidémie de poliovirus éclate. Ce virus, qui entraîne une paralysie spinale infantile, est très redouté pour le risque d'arrêt respiratoire et de décès. À l'époque, les seuls traitements disponibles sont les gammaglobulines des survivants et les poumons d'acier (Figure 4). Le ministère de la santé argentin charge Eugenia de la prise en charge du diagnostic des cas de poliomyélite. Le diagnostic se fait en testant le sérum des malades avec des cultures de cellules d'embryons humains. Les cellules périssent en présence du virus (2-4).

Pendant les deux années que dure l'épidémie, elle et sa technicienne se mettent en danger en manipulant un matériel hautement infectieux. Elles doivent prendre des précautions extrêmes et brûlent le matériel de travail à la fin de chaque journée. Eugenia songe aussi à mettre à l'abri ses enfants en dehors de la capitale, car elle redoute de les infecter. Lorsque Jonas Salk (1914-1995) développe son vaccin inactivé contre la polio, Eugenia est recrutée avec d'autres soignants par l'Organisation Mondiale de la Santé pour voyager aux USA et au Canada. Sa mission est d'étudier les effets du vaccin et les procédures diagnostiques de la maladie. À son retour, elle recommande le vaccin aux autorités. En outre, elle vaccine ses enfants et elle-même, pour donner l'exemple.



Figure 3:

**Eugenia Sacerdote de Lustig travaillant en chambre de culture cellulaire. Instituto Roffo (1953).**



L'Argentine devient l'un des premiers pays à bénéficier du vaccin, vaccin pour lequel Salk n'avait enregistré aucun brevet! Eugenia devient chef de la section de virologie de l'institut. Suite à une agression dans le cadre d'une action syndicale l'empêchant d'y travailler, elle démissionne de son poste au Malbran (2-4).

En 1958, le prix Nobel Bernardo Houssay fonde le CONICET, institut national de la recherche argentin, et lui propose une carrière

de chercheur (9). Elle le devient en 1961, et poursuivra ses activités de recherche dans l'institut Roffo. Eugenia est nommée professeur de biologie cellulaire, à la faculté de sciences de Buenos Aires: elle obtient enfin la reconnaissance de son diplôme. En 1966, un coup d'état militaire survient. La répression foudroie les étudiants et les professeurs d'université. Eugenia est contrainte, encore une fois, de démissionner de sa chaire. Elle poursuit cependant ses recherches et conti-

nue à transmettre ses vastes connaissances sur la culture cellulaire. Elle dirige ainsi plus de trente thèses, dont beaucoup de jeunes femmes, qui se forment sous son aile. En 1970, elle perd son mari.

Eugenia Sacerdote travaillera jusqu'à ce que ses yeux ne le lui permettent plus. Son dernier sujet de recherche a porté sur les rapports entre la maladie d'Alzheimer et le cancer. En effet, à l'âge de 90 ans, une tumeur à l'œil gauche nécessite un traitement par curiethérapie aux USA, puis elle est atteinte de dégénérescence rétinienne. Sa vue ne lui permet plus alors d'accéder au microscope ni à la lecture. Au fil de sa longue vie, elle recevra de nombreux prix. À l'âge de 101 ans, en reconnaissance de la nation à sa carrière exemplaire, l'Argentine, son pays d'adoption, lui décerne la médaille du Congrès du Bicentenaire de la Révolution de Mai. Eugenia n'a jamais trop aimé parler dans ses interviews de ces honneurs... Pour ses enfants Leonardo, Mauro et Livia, ses petits-enfants et ses arrière-petits-enfants, elle préfère plutôt condenser ses souvenirs dans un petit ouvrage, intitulé «*Des Alpes au Río de la Plata*» (4). «*J'aime à penser que j'ai aidé tant de jeunes à trouver leur chemin, à dire les choses librement et à défendre leurs idées, s'ils pensent qu'elles sont justes. La science est une force indépendante de toute autre influence*», conclut-elle dans ses mémoires (4).

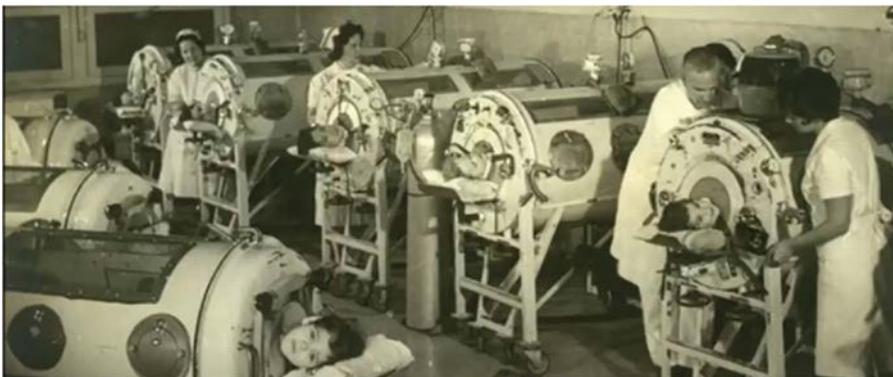
Figure 4:

**Épidémie de poliomyélite en Argentine.**

**A. Enfants malades de polio, soignés avec les pull-motor (poumons d'acier).**

**B. Timbre commémoratif de l'épidémie de poliomyélite en Argentine (1956).**

A.



B.



## Rita Levi-Montalcini: des embryons de poulet au prix Nobel

Parmi ses collègues d'université, Rita a un admirateur secret, Germano Rondolini, qui devient, comme elle, neurologue. Après la faculté, ils continuent à se voir avec assiduité. Germano se décide un jour à lui déclarer sa flamme (1). Mais le 17 novembre 1938, les mariages entre juifs et ariens sont formellement interdits. Rita part à Bruxelles. L'année suivante, Germano contracte la tuberculose. Il maintient cependant un lien épistolaire quotidien avec Rita, pendant la durée de son séjour à Bruxelles. Lorsqu'elle rentre en Italie, en juillet 1939, elle va lui rendre visite à son lit de malade. Mais, «*ce n'est que pour assister au rituel avec lequel les vivants disent*

recherches dans un laboratoire monté clandestinement dans sa chambre. Son ancien professeur, Giuseppe Levi, s'unit à elle et devient, nous dit-elle, «son premier et unique assistant». Ensemble, ils étudient la croissance des neurones dans l'embryon de poussin à l'aide d'une technique de coloration à l'argent, développée par Camillo Golgi (1843-1926). Ils démontrent qu'en l'absence du *primordium* (ébauche d'organe), les neurones centraux étaient capables d'atteindre un haut degré de maturation et un allongement axonal vers la périphérie malgré l'absence de la cible périphérique (12, 13). Cependant, au douzième jour, tous les neurones dégénèrent, un phénomène qui avait échappé à l'attention de Viktor Hamburger lors de son travail de 1930 (11).

la guerre», dit-elle dans ses mémoires. Durant cette période, Rita et sa famille doivent confectionner des documents falsifiés, pour ne pas être identifiés comme étant juifs (1).

À Florence, Rita entre ensuite en contact avec les forces partisans du «*Partito di Azione*». En 1944-1945, elle travaille comme médecin au service des forces alliées. Elle doit faire face, sans antibiotiques, à une épidémie de typhus, qui décime ses patients. En mai 1945, lorsque la guerre prend fin, laissant derrière elle des millions de morts et une grande dévastation, Rita retourne à Turin, sa ville natale (1).

En 1947, elle est invitée à l'université de Washington par Viktor Hamburger lui-même. Intrigué, ce dernier avait lu les travaux de neuro-embryologie du poulet publiés par Rita dans les Archives de Biologie de Liège, et souhaitait les reproduire. Elle accepte alors un poste à l'Université de Washington à Saint-Louis (Missouri, USA). La longue traversée de l'Atlantique se fait dans le navire Sobieski. Hasard du destin, elle partage le voyage avec son ami Renato Dulbecco, un autre futur prix Nobel (1).

À Saint Louis, elle reproduit ses expériences sur les embryons de poulet. Levi-Montalcini développe ainsi une théorie sur les cellules nerveuses embryonnaires: – elles prolifèrent, grandissent, puis meurent – ce qui allait à l'encontre du modèle décrit dans l'article de Viktor Hamburger. Rita et Viktor remarquent qu'un type particulier de sarcome de souris, lorsqu'il est implanté dans des embryons de poussins, stimule la croissance nerveuse. Levi-Montalcini en détermine la cause: une substance dans la tumeur qu'ils appellent facteur de croissance nerveuse (en anglais NGF). La tumeur a provoqué une croissance cellulaire similaire dans une culture de tissu nerveux en laboratoire (14). À partir de ce moment, en 1953, son collègue de l'université, le biochimiste Stanley Cohen, a pu isoler le NGF, de la tumeur. En 1960, Cohen purifie le NGF à partir des glandes salivaires de souris (15, 16). Nommée Professeur associée en 1956, puis Professeur en 1958 (Figure 5), Rita développe une unité de recherche à Rome, tout en poursuivant ses

Figure 5:

Rita Levi-Montalcini supervisant des expériences de laboratoire en 1963 (Washington University, St. Louis, MO).



au revoir à quelqu'un qui part pour un long voyage, de destination inconnue» (1). Dans ses mémoires, Rita confie pudiquement ne pas avoir regretté de ne pas avoir fondé une famille. Plus rien ne la retiendra de poursuivre son destin.

En 1940, l'Italie rejoint la Deuxième Guerre mondiale. Les déportations de juifs se poursuivent. Rita décide de continuer ses

Le bombardement de Turin par les forces aériennes anglo-américaines en 1941 la contraint d'abord à abandonner Turin et à déménager dans une maison de campagne. Puis, à l'automne 1943, l'invasion de l'Italie par l'armée allemande les oblige à abandonner ce refuge dans le Piémont et à fuir à Florence, où elle reconstruit son mini-laboratoire et reprend ses expériences. «*Nous avons vécu sous terre jusqu'à la fin de*



activités de recherche la moitié de l'année à Saint Louis, jusqu'en 1978.

En 1986, le Prix Nobel en Médecine et/ou Physiologie est décerné à Rita et à Cohen pour «leur découverte des facteurs de croissance». En particulier, la découverte du NGF et le concept de facteur de croissance sont une contribution substantielle pour les neurosciences et un sujet de recherche toujours actif [17].

financer des bourses pour soutenir l'éducation des femmes africaines. En 1998, elle favorise la création de la section italienne de la Croix verte internationale, reconnue par les Nations Unies et engagée dans la prévention des conflits liés à l'exploitation des ressources naturelles. L'Italie l'honore avec le titre de sénateur à vie en 2001 «pour avoir illustré la patrie avec de très hauts mérites dans le domaine scientifique et social» et un timbre-poste commémoratif sera réalisé

Pour Rita Levi-Montalcini, les difficultés et obstacles étaient une source de motivation permanente. En 2006, à l'âge de 97 ans, elle a eu un vote décisif au parlement italien dans un différend budgétaire. Elle a menacé de retirer son soutien à moins que le gouvernement ne revienne sur sa décision de réduire le financement des sciences. Le financement a été réintégré et le budget adopté, malgré les tentatives de l'opposition de la faire taire en se moquant de son âge.

Figure 6:

Eugenia (à gauche) et Rita (à droite), centenaires.



## Conclusions /

La vie et l'œuvre de ces deux pionnières de l'oncologie expérimentale nous révèlent deux femmes avec un destin d'exception (Figure 6). L'une choisit de compléter sa vie, en fondant une famille, l'autre choisit la seule voie de la science et de l'engagement personnel. Dans son poème «The Road not taken», Robert Frost (1864-1963) illustre ce choix complexe qui se pose à tout être humain (et aux cellules primordiales qui le constitueront):

«Two roads diverged in a wood, and I took the one less traveled by, and that has made all the difference» (Deux routes divergeaient dans un bois, et j'ai pris celle qui était la moins fréquentée, et cela a fait toute la différence).

L'engagement de Rita Levi-Montalcini dans le domaine humanitaire et social est également impressionnant. En 1992, avec sa sœur Paola, elle crée la Fondation Rita Levi-Montalcini Onlus dans le but de

en son honneur (Figure 6). En 2002, elle crée l'Institut européen de recherche sur le cerveau (EBRI), un institut de recherche international dédié exclusivement à la recherche sur le cerveau.

Remerciements: À mesdames Michaela Thosen et Véronique Gatzweiler, pour la relecture du manuscrit.

### Références

1. Levi-Montalcini, Rita, In Praise of Imperfection: My Life and Work. Basic Books, New York, 1988.
2. Laura Rozemberg. Eugenia Sacerdote de Lustig: Una pionera de la ciencia en la Argentina. Ed Asociación Dante Aleghieri 1996.
3. Catriel Etcheverri. Eugenia Sacerdote de Lustig: si pudiera seguiría yendo al laboratorio. Ed Capital Intelectual. 2008.
4. Sacerdote de Lustig, Eugenia. De los Alpes al Río de la Plata: recuerdos para mis nietos. [2005] Editorial Leviatán. Argentina.
5. Sacerdote de Lustig, E, Schajowicz, F. Contribución al estudio de la génesis de los policariocitos por medio de cultivos de tumores gigatocelulares de los huesos. Archivos de la Sociedad Argentina de Anatomía Normal y Patológica [1944]. Buenos Aires. Tomo VI. 639-648.
6. Sacerdote de L, E. y Montouri, E. [1945] Acción de un extracto embrionario cardíaco sobre el miocardio. I: Actividad del extracto sobre músculo de embrión de pollo cultivado "in Vitro". Revista de la Sociedad Argentina de Biología.
7. Sacerdote de Lustig, E y Parodi, A Acción del virus "A" de influenza sobre la célula normal y tumoral cultivada "in vitro". Revista del Instituto Malbrán [1951] Tomo XV. Nro. 3.268-272.
8. Sacerdote de Lustig, E, Brachetto-Brian, D. Cultivo "in vitro" de granuloma mielopláxico proveniente de un quiste simple de los huesos. Archivos de la Sociedad Argentina de Anatomía Normal y Patológica [1946]. Buenos Aires. Tomo VIII. 153-161.
9. Valdes-Socin H. Bernardo Alberto Houssay [1887-1971] sa contribution à la physiologie hypophysaire. Histoire des Sciences Médicales 2018, 52 (1) 65-72.
10. Levi-Montalcini R. Biographical. Nobel Prize organization [1986]
11. Hamburger V. The effects of wing bud extirpation on the development of the central nervous system in chick embryo J. Exp. Zool., 68 [1934], 449-494.
12. Levi-Montalcini R, Levi G. Les conséquences de la destruction d'un territoire d'innervation périphérique sur le développement des centres nerveux correspondants dans l'embryon de Poulet. Arch. Biol. Liège, 53 [1942], pp. 537-545.
13. Rita Levi-Montalcini, Giuseppe Levi, "Correlazioni nello sviluppo tra varie parti del sistema nervoso. I. Conseguenze della demolizione dell'abbozzo di un arto sui centri nervosi nell'embrione di pollo, Pontificiae Academiae Scientiarum Commentarii 8 [1944]: 527-75.
14. Levi-Montalcini R, Hamburger V. Selective growth stimulating effects of mouse sarcoma on the sensory and sympathetic nervous system of the chick embryo. J. Exp. Zool., 116 [1951], 321-361.
15. Cohen S and Levi-Montalcini R. A nerve growth-stimulating factor isolated from snake venom. Proc. Nat. Acad. Sci. U. S. A., 42 [1956], 571-574.
16. Cohen S. Purification of a nerve-growth promoting protein from the mouse salivary gland and its neurotoxic antiserum. Proc. Nat. Acad. Sci. U. S. A., 46 [1960], 302-311.
17. Rita Levi-Montalcini – Nobel Lecture. NobelPrize.org. Nobel Prize Outreach AB 2022. Thu. 26 May 2022. <https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/1986/levi-montalcini/lecture>. Consultation du 22.5.22.