

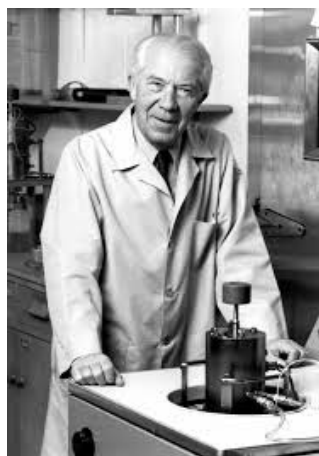
QUATRE PRIX NOBEL DE MÉDECINE BELGES



Jules Bordet



Corneel Heymans



Christian de Duve



Albert Claude

ARGUMENTAIRE

L'écriture de mon troisième livre¹ porte sur les 4 prix Nobel de médecine belges. La vie et les travaux scientifiques de chacun d'entre eux. Le premier récipiendaire de ce prix prestigieux fut Jules Bordet (1870-1961) en 1920 pour ses travaux en immunologie. Il fut aussi le découvreur en 1906 du bacille de la coqueluche dans les quintes de toux chez son fils Paul (1906-87) âgé de quelques mois.

Le second fut le gantois Corneel Heymans (1892-1968) en 1938. Enfin les 2 derniers « nobélisés » furent Christian de Duve (1917-2013) et Albert Claude (1898-1983) la même année, en 1974, pour leurs travaux sur les constituants de la cellule et leurs fonctions dans une approche biochimique.

Le plus surprenant, c'est que rien n'a été écrit à leur sujet. Aucun livre n'a été publié sur chacun de ces savants. À l'exception d'un opuscule consacré à Albert Claude par Claude Gompel, un de ses proches collaborateurs à l'Institut Bordet. Mon idée est donc de regrouper les 4 en un seul et même ouvrage.

Il n'y a jamais eu que des articles nécrologiques dans des revues scientifiques et, bien sûr, dans la presse écrite lors de l'attribution du Nobel.

En 2024, l'Académie Royale de Belgique rendit hommage à Claude et de Duve à l'occasion des 50 ans de leur Nobel. Hommages assortis de témoignages de ceux et celles qui ont travaillé à leur côté.

Des 4, Christian de Duve fut certainement le plus connu du grand public. Par ses livres de vulgarisation, ses conférences, ses interviews.

Contrairement à Claude, son co-récompensé, qui était un personnage solitaire, qui arrivait vers 17 heures à l'Institut Bordet (dont il fut le directeur à partir de 1950), s'acquittait des tâches administratives, puis s'enfermait dans son labo pour y travailler une partie de la nuit ! Seul, et dans le silence !

¹ *L'Ordre et l'erreur. Une histoire des idées et des concepts en biologie* (2014), et *Karl Marx & Charles Darwin* (2018), Samsa éd. Bruxelles.

Si de Duve fit ses principales découvertes dans la « Dekenstraat » du vieux Louvain, là où se trouvait l'Institut de Physiologie de l'UCL, ce fut, pour Claude, l'Institut Rockefeller de New York (entre 1929 et 1949).

Bordet passa 7 années (1894-1901) à l'Institut Pasteur de Paris (IPP) puis dirigea l'Institut Pasteur de Bruxelles (IPB) de 1903 à 1940. Il veilla Louis Pasteur sur son lit de mort en 1895 et fut le dernier « pastorien » en 1961 à avoir connu l'« Apôtre » dont il fut un de ses « disciples ». Heymans resta toute sa vie un citoyen gantois bien qu'il fut un grand voyageur. Il effectua toutes ses recherches à l'Institut de pharmacologie et de thérapeutique de l'Université fondé par son père Jean-François, professeur de pharmacologie et recteur de l'Université, avec qui il collabora dès 1924. Paul Janssen (1926-2003), fondateur en 1953 de Janssen Pharmaceutica NV fut un des assistants de Corneel Heymans.

Dans mon livre, j'effectue souvent des digressions, pour évoquer l'Institut Pasteur de Paris et celui de Bruxelles, l'Institut de Duve (créé en 1973), l'Institut Rockefeller, l'Institut Bordet. Je n'hésite pas à me mettre en scène – en toute modestie – en évoquant des souvenirs personnels dont ma rencontre avec de Duve dans son bureau de l'Institut de Duve en janvier 2013. J'ai passé plusieurs mois en 1980 à l'IPP en tant que postdoctorant dans le prestigieux laboratoire de biologie moléculaire du professeur François Jacob (1920-2013, prix Nobel 1965). Mais également, une année, à l'IPB dans le service de virologie du Pr. Lise Thiry (1921-2024).

Quelle est la méthodologie retenue ? Lire directement les acteurs et me forger ma propre histoire. Jamais les historiens. Ma formation de biologiste moléculaire me l'autorise. J'ai lu les articles scientifiques les plus marquants de de Duve, de Claude, de Bordet, d'Heymans. En particulier leur « Nobel Lecture ».

Last but not least, je n'oublie pas de mentionner quelques anecdotes vécues par nos savants et, par ailleurs, souvent savoureuses.

Louis de Thanhoffer

CHRISTIAN de DUVE

L' HOMME

Christian de Duve se considéra comme le disciple d' Albert Claude sans cependant avoir été son élève. Il confessa avoir tout appris de Claude.

Il naît le 2 octobre 1917 à Thames-Ditton, près de Londres. Le cinquième d'une famille de 7 enfants issue de la noblesse belge d' origine allemande (von Duve). Ses parents se réfugient en Angleterre durant la Première guerre mondiale. Christian revient en 1920 en Belgique et grandit à Anvers. Son père Alphonse (1883-1961) appartient à la bourgeoisie « éclairée » anversoise et exerce la profession de courtier immobilier. La crise économique consécutive au « krach » boursier à Wall Street, le fameux « jeudi noir » du 24 octobre 1929, avec ses fermetures d'usines et ses 14 millions de chômeurs à la soupe populaire n'épargne pas sa famille. La crise s'était invitée en Europe. Son père devient très irritable par les soucis financiers particulièrement à l'égard de ses 7 enfants.

Après ses humanités à Anvers chez les Jésuites (il apprend le latin en français et le grec en flamand), il entame en 1934 des études de médecine à l'université catholique de Louvain (UCL). A cette époque la médecine est peu scientifique et encore moins moléculaire. Louvain avait subi de lourds dégâts causés par les troupes allemandes en août 1914 particulièrement sa vénérable bibliothèque universitaire reconstruite après la guerre grâce à la générosité américaine. A Louvain, l'enseignement de la majorité des cours était dispensé en français par des ecclésiastiques dans des facultés devenues bilingues sous l'impulsion du mouvement flamand louvaniste.

Un an plus tard, il rejoint le laboratoire de physiologie du Prof. Joseph Prosper Bouckaert (1896-1976) comme étudiant-chercheur qui allait devenir son Maître tout en poursuivant ses études de médecine. Comme il l'écrivit, la « *recherche scientifique ne s'apprend pas dans les livres mais sous la conduite d'un maître* ».

« *L'art du chercheur, c'est de se trouver un bon patron* », André Lwoff, prix Nobel de médecine 1965

Dans son esprit, il n'est plus question de pratiquer la médecine (« *l'homme en blouse blanche se penchant sur l'humanité souffrante* », de Duve) car le virus de la recherche l'avait accaparé.

Il faut dire qu' en ce temps-là, ses études de médecine lui laissaient beaucoup de temps libre car il n'y avait que 12 heures de cours par semaine.

Bouckaert s'intéressait à l'action de l'insuline, une hormone pancréatique, dont la déficience provoque le diabète, affection caractérisée par une teneur élevée de glucose ($> 130 \text{ mg / dL}$) dans le sang accompagnée d'une émission excessive d'urine contenant du sucre. L'insuline fait chuter le taux élevé de glucose sanguin chez le diabétique hyperglycémique. On supputait que l'hyperglycémie était due à une « surproduction » de glucose par le foie¹ et que le principal effet de l'insuline était de bloquer cet excès de production.

Au matin du 10 mai 1940, les troupes allemandes entrent en Belgique. Malgré sa neutralité. Comme en 1914 !

de Duve, en 6^{ème} année de médecine, aperçoit de la fenêtre de son « kot » à Louvain les « stukas » bombarder en piqué une nouvelle fois la bibliothèque de l'université. Un an plus tard, il est diplômé docteur en médecine.

Durant ses études de médecine, de Duve entreprend des études de chimie en vue d'obtenir une licence en sciences chimiques qu'il obtient en 1946 avec pour sujet de mémoire la purification de la pénicilline, premier antibiotique sécrété par le champignon *Penicillium notatum* découvert au Saint Mary's Hospital de Londres par le médecin écossais Sir Alexander Fleming en 1928².

Parallèlement, il suit des cours de cosmologie en tant que cours à option dispensés par le chanoine Georges Lemaître (1894-1966), le père du « Big Bang » de l'univers (1931) avec sa célèbre « hypothèse de l'atome primitif » et celle d'un « commencement de l'univers »³.

Grâce à ses relations avec plusieurs professeurs de la faculté de médecine de l'UCL, l'industriel Jacques Lannoye (1915-1999), directeur et co-propriétaire avec son frère de la société «*Les Papeteries de Genval* » florissante créa, en 1945, la société RIT (Recherche et Industrie Thérapeutiques) dans les caves des « Papeteries ». La mission de RIT, au sortir de la guerre, fut la production industrielle de pénicilline. En collaboration avec l'UCL. Première coopération entre industrie (R.I.T) et université⁴.

¹ Le foie capte le glucose sanguin. L'insuline agit sur le foie en diminuant la "surproduction" de glucose sanguin. Une fois arrivé dans le foie, le glucose en excès est stocké sous forme de glycogène. Ce processus est contrôlé par l'insuline. L'insuline réduit la dégradation du glycogène en glucose.

² prix Nobel de médecine 1945

³ Lemaître admit qu'il n'était pas sage d'introduire Dieu (le « Dieu caché ») dans sa théorie scientifique. Il vit sans aucune difficulté la coexistence entre sa vie scientifique et sa vie sacerdotale. On lui reprocha d'avoir voulu introduire dans la science une « physique de curé ». « *Il y a 2 chemins qui mènent à la Vérité* » (Lemaître) : la Révélation et la Science. Lemaître choisit de suivre le 2. Son ami Albert Einstein lui reprocha d'introduire la « Création » en cosmologie.

⁴ En décembre 1956, ce sera la production du vaccin contre la polio.

En 1943 s'ouvre à la thérapeutique le règne des antibiotiques. L'américain Pfizer produisit, dès 1943, la pénicilline réservée, en priorité, aux soldats américains blessés (débarquements de Sicile et de Normandie). L'Europe voulut s'affranchir du monopole américain.

Lannoye, le wallon, fit la connaissance du flamand Piet De Somer (1917-1985), jeune médecin-chercheur rattaché à l'Institut de Bactériologie de l'Université catholique de Louvain. (UCL). Parfait bilingue et flamingant militant De Somer marqua un vif intérêt pour la production à large échelle de la pénicilline.

A cette fin, De Somer s'associa avec de Duve de manière temporaire et le binôme ainsi formé parvint à purifier la substance active. Chaque jour, ensemble, ils faisaient la route en voiture (une Amilcar de 1928) entre Louvain (Leuven) et Genval. Tandis que De Somer se chargeait de la partie biologique du projet (culture de moisissures, dosages antibactériens) de Duve, de son côté, s'attela à la partie chimique (extraction et purification de la pénicilline) qui allait lui valoir en 1946 son grade de licencié en sciences chimiques. Une usine pilote est installée par nos 2 compères au 1^{er} étage des « *Papeteries de Genval* »

L'UCL, côté néerlandophone, est née en 1968 de la scission de l'ancienne université unitaire bilingue en 2 universités autonomes : francophone (UCL) et néerlandophone (KU Leuven). De Somer devint le 1^{er} Recteur de la désormais Katholieke Universiteit Leuven (KU Leuven) en 1968 jusqu'à son décès en 1985

Monseigneur Edouard Massaux (1920-2008) fut le premier recteur de l'UCL jusqu'en 1986.

En 1967-68, il devenait de plus en plus inconcevable du côté flamand de maintenir un enseignement universitaire francophone dans une ville flamande. La KU Leuven resta à Louvain. La section francophone de l'UCL quitta le « vieux Louvain » pour aller s'installer dans le Brabant wallon à Louvain-la-Neuve (LLN), une ville estudiantine sortie de terre. La Faculté de médecine et l'hôpital universitaire Saint-Luc s'installent en région bruxelloise.

Tout en poursuivant sa licence en chimie et ses études de médecine, de Duve rejoint une place laissée vacante comme assistant à l'Institut du cancer que dirigeait depuis sa création en 1925 le professeur Joseph Maisin

En 1962, le Roi Baudouin rendit visite à 2 entreprises distinctes à Genval : RIT et les « *Papeteries de Genval* ». RIT allait être absorbée en 1968 par l'américain SmithKline & French qui allait devenir SmithKline-RIT en 1989 puis SmithKline Beecham Biologicals et enfin la branche vaccins de Glaxo Smith Kline (GSK Vaccines) en 2000 implantée sur 3 sites en Wallonie totalisant 9.000 employés et générant un chiffre d'affaires de € 9 milliards

(1893-1971) personnage hors du commun, clinicien hors pair, tour à tour anatomopathologiste, cancérologue, radiologue, radiothérapeute. Maisin lui évite la réquisition allemande. La réputation de son Institut dépassa largement les frontières de la petite Belgique.

En septembre 1943, de Duve épousa « Ninon », une artiste peintre qui mourut en février 2008. Quatre enfants naquirent de leur union : Thierry, Anne, Françoise et Alain (décédé en 2015 à l'âge de 62 ans)

Avec une première naissance - Thierry - en octobre 1944, à la veille de l'arrivée des fusées « V1 » dont la petite famille de Duve aurait pu, à quelques mètres près, en être les victimes à Louvain dans la nuit du 31 décembre 44 au 1^{er} janvier 45.

Après la capitulation de l'Allemagne le 8 mai 1945, de Duve se décida à partir à l'étranger rejoindre un labo de biochimie alors inexistant à Louvain. Son choix se porta sur Stockholm qui n'avait pas connu la guerre en raison de la neutralité de la Suède.

Le pays, à cette époque, avait des biochimistes de renom dont Hans von Euler (déjà âgé à cette époque) et Hugo Theorell (1903-1982) surnommé affectueusement « Theo », le

« coming man » (de Duve) en biochimie couronné d'un Nobel en 1955. Ce dernier accepta de Duve complètement ignard en biochimie dans son laboratoire au « *Nobel Medical Institute* » durant 18 mois. Grâce à une bourse octroyée par la *Fondation Rockefeller*, de Duve s'initia à l'enzymologie chez « Theo » qui allait s'avérer centrale dans ses recherches futures.

Theorell fut sans conteste un des pères de l'enzymologie et de la chimie des protéines.

A cette époque on venait de reconnaître que les enzymes (catalyseurs biologiques) sont des protéines qui peuvent être purifiées et cristallisées.

de Duve s'attaqua à la cristallisation de la myoglobine⁵ du cœur humain comme 1^{er} projet proposé par « Theo ».

Puis, de Duve séjourna les 4 derniers mois de 1947 chez le couple Carl et Gerty Cori d'origine tchèque à l'Université de Washington à St- Louis (Missouri,) pour y étudier une autre hormone pancréatique exerçant des effets opposés à ceux de l'insuline sur la glycémie. En effet, de Duve montre que le « glucagon » - c'est son nom - est sécrété par les cellules alpha des îlots de Langerhans dans le pancréas⁶. Celles-ci libèrent du glucagon aux

⁵ La myoglobine est une hémoprotéine proche de l'hémoglobine

⁶ L'insuline est produite par les cellules beta dans les îlots de Langerhans du pancréas

effets antagonistes à ceux de l'insuline quand la concentration de glucose sanguin est trop basse (hypoglycémie).

L'insuline diminue la glycémie lorsque celle-ci est trop élevée dans le sang (hyperglycémie), le glucagon agit en cas d'hypoglycémie

Chez les Cori, de Duve s'associa à Earl Sutherland⁷ pour étudier l'insuline et le glucagon Ils montrent que le glucagon n'est synthétisé dans aucun tissu à l'exception du pancréas. Auparavant « Earl » identifia le glucagon comme une impureté hyperglycémisante dans les préparations d'insuline (extraites de pancréas de porc ou de bœuf) de la société américaine Eli Lilly largement utilisées à cette époque. L'hypothèse des cellules alpha productrices de glucagon se confirme à Louvain lorsque des cobayes traités au cobalt, connu pour endommager sélectivement les cellules alpha, entraîne une chute drastique du contenu en glucagon dans le pancréas. D'autre part, le pancréas d'oiseaux, particulièrement riche en cellules alpha, a une teneur élevée en glucagon.

Les Cori reçurent le Nobel en 1947 pour leurs travaux sur le métabolisme des sucres en particulier celui du glucose⁸. Un mois après l'arrivée de de Duve dans le leur laboratoire.

L'année précédente, le 10 décembre 1946, date anniversaire de la mort d'Alfred Nobel (10 décembre 1896), de Duve en compagnie de « Ninon » assista, grâce à « Theo » (membre du comité Nobel de médecine), aux cérémonies solennelles qui consacrent chaque année la remise des prix Nobel par le roi de Suède. Sans se douter que lui-même allait recevoir 28 ans plus tard un prix Nobel des mains du jeune roi Carl Gustav

Après avoir quitté les Cori à St-Louis fin 1947, de Duve part à Toronto pour y rencontrer Charles Best, le co-découvreur de l'insuline. Banting, l'autre co-découvreur, perdit la vie en 1941 dans un accident d'avion militaire sur le chemin vers l'Angleterre. Puis Boston, Chicago et finalement New York au Rockefeller Institute for Medical Research (aujourd'hui l'Université Rockefeller) où il rendit visite une première fois en janvier 1948 à son compatriote Albert Claude arrivé en 1929 qui lui présenta un « jeune homme » du nom de George Emil Palade (1912-2008) qui allait devenir son élève.

Le 3^{ième} co-récipiendaire du Nobel 1974 aux côtés de Claude et de Duve. D'origine roumaine, Palade obtint le titre de docteur en médecine de l'Université de Bucarest en 1940. Nous reviendrons en quelques lignes sur les travaux de Palade dans la partie consacrée à l' œuvre scientifique de Claude.

⁷ Earl Sutherland obtint le Nobel de médecine en 1971 pour sa découverte de l'AMP cyclique.

⁸ cycle lactate-glucose ou « cycle de Cori » dans la relation foie-muscle

De retour des USA, de Duve est nommé chargé de cours en chimie physiologique le 1^{er} février 1948 à la faculté de médecine de l'UCL. Il ouvre son propre laboratoire de chimie physiologique qui restera allumé tard dans la nuit ! Sa petite équipe était constitué d'Henri-Géry Hers, son premier collaborateur, et de 2 étudiants en médecine : Jacques Berthet et Lucie Dupret (future Mme Berthet).

En 1951, il est nommé professeur ordinaire à la Faculté de médecine de l'UCL.

En Belgique, de Duve se lie d'amitié en 1950 avec Albert Claude tout juste rentré définitivement de New York après y avoir passé 20 ans (1929-49), pour assumer la direction scientifique de l'Institut Jules Bordet de l'ULB à Bruxelles.

Fin 1949, de Duve se détourne définitivement de l'action de l'insuline sur le foie pour se lancer dans une nouvelle voie, celle de la « biologie cellulaire » dans une approche purement biochimique. Grâce à une « observation bizarre » (de Duve), une « enzyme cachée » (de Duve), dissimulée dans de « petits sacs » (de Duve) dispersés au sein du cytoplasme de la cellule.

A ces petits sacs isolés et purifiés grâce à l'ultracentrifugation fractionnée ou différentielle développée par Claude à New York, de Duve leur donna le nom de « lysosomes » (1955). Puis ce sera la découverte d'un autre organe cellulaire : le peroxysome (1965).

La découverte des 2 organites ou organelles submicroscopiques avec 10 ans d'écart - lysosome et peroxysome - le conduisirent à nouveau à Stockholm pour recevoir cette fois-ci le prix Nobel de physiologie et de médecine 1974 avec son compatriote Albert Claude et George E. Palade.