Présenté lors de la première ICP Joseph Heremans Memorial Lecture, le 7 mai 1976

Publié dans **LOUVAIN MÉD. 95 : 491-498, 1976.**

IN MEMORIAM JOSEPH HEREMANS

L'homme et son œuvre

G. SOKAL (2)

C'était en 1945, la première candidature en médecine de l'après-guerre. Depuis quelques semaines déjà, le Pr A. Bruylants essayait de nous inculquer la chimie et un jour, se demandant sans doute si son enseignement portait quelques fruits, il avait organisé une séance d'interrogation publique. La première question tombait sur un auditoire d'étudiants hésitants, impressionnés et pour la plupart ignorants. L'une ou l'autre réponse partielle se dégagait malgré tout timidement. Un jeune homme mince et blond, portant des lunettes, au visage fin et plutôt ascétique, leva le bras et demanda la parole. Il répondit à la question et aux suivantes, d'une façon complète, précise, exacte.

Joseph Heremans annonçait ainsi la couleur : une intelligence hors pair servie par une mémoire extraordinaire et soutenue par une application méticuleuse. Ses professeurs devront et ne pourront que s'incliner en lui accordant la plus grande distinction. La sanction de la session d'examens paraissait même superflue puisqu'en commençant une année académique, J. Heremans connaissait déjà tous ses cours.

Dans l'ardeur de sa jeunesse et plus tard encore, il éprouvait un réel plaisir à étaler avec une sorte de facilité insolente la puissance et l'ampleur de sa mémoire et de ses connaissances. Il se souvenait en effet avec précision non seulement de tous ses cours d'université, mais encore de ceux d'humanités et il jonglait aisément avec les noms français et latins de toutes les espèces de papillons, dont la chasse et la collection constituaient un de ses passe-temps favoris.

Au cours de ses études, J. Heremans fut attiré par la personnalité du Pr Paul Lambin. Beaucoup de traits communs rendaient cette affinité naturelle :

une même passion pour l'étude et la connaissance. « *Il n'y a pas de plus grande joie que la connaissance* » disait M. P. Lambin, une honnêteté intellectuelle faisant abstraction de tout préjugé, le désir d'enseigner et de servir. L'estime était réciproque. M. P. Lambin avait coutume de dire qu'au cours de toute sa carrière deux étudiants lui avaient appris quelque chose à l'examen : Christian de Duve et Joseph Heremans.

Lorsque J. Heremans terminait ses études en 1952, il n'envisageait pas encore une véritable carrière de chercheur. Il commença sa spécialisation en médecine interne. Il faut dire qu'en 1952, les possibilités étaient pauvres à l'hôpital. Dans le service de M. P. Lambin, une cave à la clinique Saint-Raphaël servait de laboratoire de recherche et l'instrument principal était un photomètre Klett. Dans un coin, on faisait des Thymol Takata, dans un autre des tests de coagulation et le matériel servait à la fois aux chercheurs et aux cours pratiques de l'école de laborantines qui venait d'être créée. C'est pourtant là, en collaboration avec Jean Sonnet qui mettait au point l'électrophorèse des protéines, que J. Heremans s'initia au laboratoire et porta son intérêt vers les globulines du système gamma qui devaient plus tard constituer la base de son œuvre.

En attendant, il faisait, selon son expression, *de la recherche sans argent*. Il compilait au maximum la littérature, meublait sa mémoire inépuisable, associait les découvertes ou les travaux de l'un ou l'autre et dégagait souvent des perspectives et des idées nouvelles. Il appliquait son esprit mathématique à des analyses courantes et résumait dans une formule originale et précise l'analyse laborieuse du clinicien. Citons à titre d'exemple la fonction discriminante du protéinogramme pour le diagnostic différentiel des ictères. Vers cette époque, beaucoup d'acquisitions nouvelles modifiaient profondément les notions de pathologie. Pour compléter son enseignement, M.P. Lambin avait organisé des séances de questions réponses avec les étudiants, au cours desquelles J. Heremans était le principal acteur. Il avait une capacité d'assimilation prodigieuse. On lui avait demandé de parler de la cortisone. En deux jours, il avait lu et assimilé cent onze articles à ce sujet.

Cette formation en médecine interne ne sera pas inutile. Elle lui permettra, plus tard, d'enseigner d'une façon magistrale la pathologie interne et imprimera à sa recherche ce double courant qui caractérisait alors l'investigation clinique : au départ de la pathologie inexpliquée, développer les ressources du laboratoire et les appliquer ensuite à la clinique. Les années 1954-1955 devaient apporter un changement important dans l'orientation de ses activités. En effet, la construction des premiers pavillons destinés aux laboratoires derrière l'hôpital

Saint-Pierre offrit des locaux mieux adaptés à la recherche en même temps que des moyens financiers commençant à affluer dans le service de M. P. Lambin. C'est dans ces pavillons que J. Heremans devait créer le laboratoire de médecine expérimentale, auquel il consacra tous ses efforts à partir de 1956. C'est là qu'il réalisa ses travaux sur la réaction de Donaggio et sa thèse sur les globulines du système gamma. Confronté au laboratoire, il prouva une nouvelle fois qu'aucun aspect de l'intelligence, y compris l'intelligence pratique, ne lui était étranger. Il perfectionna l'immunoélectrophorèse en concevant lui-même un appareillage original, un autre pour lire et calculer d'une façon exacte l'immunodiffusion selon Oudin. Dans sa thèse, la plupart des dessins techniques, étonnants de précision et de netteté, sont de sa main.

Enfin, autour de lui et de son épouse, qui fut sa première collaboratrice, se constitue une équipe. Jean-Pierre Vaerman, Angelo Carbonara et sa future épouse Giuletta Mancini, Pierre Masson, Jean Rodhain. Tout le monde faisait en outre sa thèse chez J. Heremans et nous évoquerons plus particulièrement le regretté Paul Crabbé, auquel il portait une estime particulière et qu'il suivit fidèlement tout au long de son pénible calvaire.

À cette époque, J. Heremans vivait avec son équipe et ses chercheurs. Il était davantage disponible parce que tout avait une dimension plus humaine. En entrant dans son laboratoire, il était immédiatement en contact physique direct avec ses collaborateurs et leurs travaux. Les idées fusaient et les résultats enthousiasmaient. Quelle atmosphère extraordinaire ! On se rappelle ainsi les recherches sur les propriétés réaginiques de l'IgA. Tout le monde se piquait et inspectait avidement les papules cutanées. Sans cesse, de nouveaux travaux étaient entrepris. La renommée nationale et internationale s'élargissait de plus en plus et les colloques de Bruges auront été une occasion exceptionnelle de faire connaître les travaux de l'équipe. J. Heremans et ses collaborateurs y étaient les ténors incontestés. Invité par les grandes universités et institutions scientifiques du monde entier, J. Heremans commença à voyager beaucoup, ne refusant jamais les exposés et les enseignements qu'on lui demandait.

C'est certainement à cette époque, où tout se créait et où tout restait encore possible, où le travail scientifique d'une équipe se complétait d'une atmosphère d'entente et de sympathie, d'échanges et d'ouverture réciproques, c'est à cette époque sans doute, que se situe la période la plus heureuse de sa vie.

La mort du Pr P. Lambin en 1963 devait mettre Joseph Heremans tout naturellement en face de nouvelles responsabilités. Il ne s'y déroba pas un seul instant. Quel homme pouvait mieux convenir en effet pour reprendre l'enseignement de la pathologie interne, ce qui supposait non seulement une

vaste érudition, mais aussi une adaptation constante des notions de physiopathologie, dont les progrès étaient considérables. Il rédigea des syllabus couvrant la matière d'une façon magistrale et ses livres édités à Louvain connurent immédiatement un succès national et international dans les pays de langue française. Son enseignement était sans bavure, précis, calme et régulier d'un cours à l'autre. Aux examens, il décelait rapidement les moyens de l'étudiant, lui laissant sa chance de se situer dans l'échelle des grades et la sanction tombait d'une façon absolument juste.

Joseph Heremans continuait par ailleurs à garder le contact avec la clinique. Il assistait régulièrement aux staffs de médecine interne. Comme il était aisé d'avoir avec nous ce cerveau qui, comme un ordinateur merveilleusement réglé, était disponible pour débrouiller les méandres d'un diagnostic différentiel ou d'un ensemble difficile de données biologiques !

D'autres moyens devaient, au cours de la période louvaniste, élargir les possibilités de son unité et notamment des locaux plus spacieux dans de nouveaux pavillons. Pour la première fois, il lui était possible de concevoir lui-même l'aménagement de son laboratoire et ce dont il était le plus fier, c'était de son bureau. Là encore se révélait une des caractéristiques essentielles de sa personnalité. Son bureau n'était pas un lieu secret et confortable, mais un lieu de travail accessible à tous, où la documentation scientifique était à la place d'honneur, rangée, codifiée et systématisée dans un ordre méticuleux.

La complexité croissante des structures universitaires, hospitalières et de recherche lui imposa alors des tâches administratives et l'assistance à de multiples commissions. Il les accepta avec un sens aigu des responsabilités. Les promotions et les honneurs devaient en outre tout naturellement consacrer les mérites de J. Heremans et de son équipe sans qu'il les ait jamais lui-même sollicités. Une distinction, qu'il affectionnait entre toutes, était son admission à la célèbre académie allemande Leopoldina. Il aimait retrouver sur le diplôme le nom de ses illustres prédécesseurs comme Darwin, Einstein, Goethe et d'autres.

Vinrent enfin la période bruxelloise et le déménagement à l'École de Santé publique d'abord, et dans le cadre prestigieux de l'IPC ensuite. J. Heremans y est au faite de ses moyens matériels. Des crédits importants lui ont permis d'élargir le cadre de ses collaborateurs, d'acquérir des moyens modernes d'investigation, de prévoir à long terme. Il a quitté les préoccupations cliniques immédiates et se consacre davantage à la recherche fondamentale. Ne devait-il pas dire qu'on ne peut jamais connaître réellement les fonctions d'une molécule tant qu'on n'a pas élucidé sa structure ?

Comme un musicien, il fut d'abord un soliste, puis à la tête d'un groupe de musique de chambre, enfin le voilà dirigeant un orchestre : neuf médecins, six docteurs et cinq licenciés en sciences. Dominant l'ensemble des connaissances concernant l'immunité et disposant de moyens de recherche appropriés, il conçoit sa grande symphonie, c'est-à-dire un projet devant couronner l'ensemble de ses recherches : le traitement des affections néoplasiques. Il retourne ainsi vers la pathologie et la clinique en choisissant un des sujets les plus difficiles. Son idée est magistralement conçue : éduquer et guider des anticorps vers les cellules malignes pour les détruire. Une manipulation similaire des antigènes devait en outre permettre de créer une tolérance immunitaire sélective. Il s'impose un plan quinquennal pour la réalisation du projet. Le destin n'a pas voulu qu'il en voie l'aboutissement.

En parcourant ainsi les étapes de sa vie et du développement de ses activités, il apparaît clairement que J. Heremans a créé son département pratiquement tout seul. Il n'a pas été un chercheur formé et éduqué patiemment chez un maître déterminé. Ses séjours à l'étranger lui ont permis davantage de trouver des moyens pour réaliser ses idées que d'acquérir une formation complémentaire.

Puissant cerveau, c'est avec ses mains et ses moyens qu'il est parti de rien. Cependant, malgré des circonstances, au début défavorables, exigeant de ce fait une longue patience, l'œuvre de Joseph Heremans est à la fois d'une ampleur extraordinaire et d'une homogénéité remarquable. Sans doute eut-il aussi la chance de trouver son domaine de recherche dans l'immunité, qui allait se révéler d'une complexité considérable et de ce fait bien à sa mesure.

L'ampleur même de l'œuvre scientifique de Joseph Heremans ne nous permet pas de la cerner d'une façon exhaustive, ni de citer tous ceux qui y ont participé de près ou de loin. Essayons cependant de la résumer au mieux. Rappelons-nous le début de ses recherches. J. Heremans s'intéresse aux globulines du système gamma et décèle tout de suite l'intérêt de l'immunoélectrophorèse développée par Grabar et Williams pour le démembrer. Orienté vers la pathologie, les myélomes humains constituent son premier champ d'investigations. Il démontre que certains myélomes sécrètent la bêta 2 A globuline, distincte des autres globulines et responsable de la réaction paradoxale du Thymol Takata. Tenant compte aussi des myélomes qui ne sécrètent que des chaînes légères, la myéломatose macromoléculaire, il établit la première classification cohérente (basée sur l'immunochimie) des différentes variétés de la maladie de Kahler. La découverte de tumeurs produisant des

immunoglobulines chez l'animal est également liée à son nom, travaux réalisés en collaboration avec l'école danoise de Rask Nielsen. Cette découverte devait fournir aux chercheurs du monde entier des modèles d'expérimentation inestimables et Hervé Bazin devait s'illustrer ultérieurement dans la poursuite de ces recherches.

Très tôt J. Heremans dégage le concept original des immunoglobulines et sa publication princeps à ce sujet dans les *Clinica Chimica Acta* en 1959 devait devenir une des publications les plus citées au cours de la décennie suivante. Mais, dans le groupe des immunoglobulines, sa découverte principale, l'IgA, l'intéresse particulièrement. Il met au point une méthode d'isolement et de purification de cette protéine dans le sérum normal, permettant ainsi l'étude de sa structure moléculaire et de ses propriétés biologiques. Il fut le premier à en démontrer les propriétés d'anticorps et la tendance à la polymérisation. Lors de la découverte de la chaîne J spéciale, responsable de cette polymérisation, il mettait au point une méthode d'isolement et rapporta entre autres la stabilité de la constitution de cette chaîne dans l'arbre phylogénique.

Grâce à ces travaux, J. Heremans devait développer un modèle intégré remarquable rendant compte de toutes les propriétés structurales, biochimiques et antigéniques de la molécule d'IgA et les recherches effectuées avec Jean-Pierre Vaerman sur ses propriétés biologiques devaient être particulièrement remarquées sur le plan international.

J. Heremans s'est toujours intéressé aussi aux espèces animales et à l'évolution. Une branche importante de son œuvre était l'étude de l'IgA, et d'autres protéines, et de leurs modifications de structure dans toute une série d'espèces animales. Ces travaux réalisés avec Jean-Pierre Vaerman, Jacques Picard et Anne-Marie Lebacqz permirent entre autres de répondre à certaines controverses concernant l'arbre phylogénique des mammifères.

Mais l'IgA est avant tout une protéine des sécrétions et avec Pierre Masson, il décèle sa présence dans la salive, les sécrétions bronchiques et celles du tube digestif. À ce niveau, elle paraît responsable de l'activité copro-anticorps. Avec Paul Crabbé, il devait obtenir dans ce domaine des résultats brillants. Ayant montré que 90 % des plasmocytes intestinaux sécrétaient de l'IgA, encore fallait-il démontrer comment elle arrivait dans le mucus, par voie sanguine ou directe. Une apparente contraction entre l'homme et différentes espèces animales à ce sujet permettait à J. Heremans d'élucider le mécanisme du transfert trans-épithélial de la molécule, dû notamment à sa structure dimérique. L'absorption de certains antigènes apparaissait ainsi conditionnée par l'immunité intestinale par l'intermédiaire de l'IgA. J. Heremans développa une brillante

synthèse permettant d'expliquer enfin valablement l'entéropathie au gluten tout en individualisant avec Paul Crabbé une nouvelle maladie : la déficience en IgA associée à un syndrome de malabsorption. Ces découvertes revêtaient en outre une grande importance pour les vaccinations par voie orale et J. Heremans devint un des experts les plus écoutés de l'OMS.

Si l'IgA est restée l'enfant chéri des recherches, il ne faut pas négliger pour autant l'apport important réalisé dans d'autres domaines. J. Heremans découvrit avec Schmid une nouvelle protéine dont le nom porte leurs initiales, l'alpha-SH2 protéine.

P. Masson s'intéressa plus particulièrement à une autre protéine des sécrétions, la lactoferrine. Il put montrer qu'elle était sécrétée à la fois par certaines cellules séreuses et par les promyélocytes. Sa structure biochimique et ses propriétés purent être largement élucidées. L'étude de son rôle en biologie permettait d'expliquer d'une part l'hyposidériémie de l'inflammation et de mettre en évidence d'autre part les propriétés bactériostatiques de la molécule non saturée en fer.

Dans le laboratoire de Joseph Heremans furent ainsi réalisés de nombreux autres travaux concernant les protéines des sécrétions. Citons, parmi d'autres, la thèse de Charles Dive sur les protéines de la bile, ainsi que celle de Christian Laterre et les travaux qui en résultèrent ultérieurement, travaux qui apportèrent une contribution extrêmement importante à la connaissance des protéines du liquide céphalorachidien et de leur signification en pathologie.

Il nous faut encore évoquer un aspect très important des recherches de J. Heremans et de son équipe, aspect qu'on pourrait qualifier de technologique. En effet, les recherches effectuées nécessitèrent souvent la mise au point de techniques nouvelles. C'est dans le laboratoire de J. Heremans que fut développée en collaboration avec Giuletta Mancini, la technique d'immunodiffusion radiaire. Cette méthode, permettant enfin un dosage précis des protéines, a été adaptée également à celui des concentrations d'anticorps de même qu'à l'étude qualitative et quantitative de relations structurales entre différentes protéines. Elle devait connaître un succès extraordinaire et l'industrie devait s'en emparer rapidement. De nombreux chercheurs de renom la considèrent comme un des progrès technologiques les plus importants dans l'étude des protéines.

Plus récemment, fut mise au point par J. Heremans et son équipe, une nouvelle méthode immunologique et néphélométrique de dosage des protéines dont l'utilité et l'intérêt paraissent également considérables. Rappelons aussi les méthodes de détection des complexes immuns et leur application à la pathologie.

Pierre Masson, Humberto Riccomi et Caesar Cambiaso participèrent à ces travaux.

J. Heremans fut enfin un auteur incomparable. « *Si monumentum requires circonspecte* ». La production scientifique de son laboratoire englobe vingt-cinq thèses d'agrégation ou de doctorat et près de trois cents articles scientifiques. En dehors de ses publications personnelles, toutes les autres thèses et publications ont été inspirées, supervisées, corrigées et même réécrites par lui.

Il faut enfin citer l'ouvrage monumental rédigé en collaboration avec le Pr H.E. Schultze. « *Molecular biology of human proteins, with special reference to plasma proteins* » (1966).

La rencontre avec le Pr H. E. Schultze date des premières journées de Bruges. Tous deux avaient en commun une grande érudition, l'amour du travail et ce même souci d'organiser leur passion dans le cadre de règles précises. C'est pour cela sans doute que tous deux aimaient tant la musique. J. Heremans portait au Pr H. E. Schultze, de 25 ans son aîné, une affection filiale et se confiait volontiers à lui. Lorsque lors de la rédaction de ce volume, on lui demandait ce qu'il faisait, il répondait : « *Une thèse d'agrégation à l'échelle planétaire.* » Le succès du livre fut considérable et les critiques mettaient en exergue l'unité de style, la maîtrise du sujet dont aucun aspect n'était négligé ainsi que les conceptions puissamment originales, particulièrement en ce qui concerne la partie IV consacrée aux protéines des sécrétions. Tous se demandaient comment deux auteurs seulement avaient pu assimiler une telle somme de connaissances scientifiques et la littérature qui s'y rapportait.

Il nous reste maintenant à évoquer l'homme. Dans l'analyse d'une personnalité, la discrétion s'impose, la présomption serait la faute la plus grave. Essayons seulement, avec respect, de dégager quelques aspects de cette grande personnalité en nous basant sur ce que lui-même et l'exemple de sa vie ont bien voulu en livrer. J. Heremans était un être exceptionnellement doué qui prenait conscience avec émerveillement de ses possibilités, de l'instrument remarquable constitué par son intelligence. Cet instrument devait servir. J. Heremans choisit un domaine, la biologie, une méthode et ses règles, la recherche scientifique. Il se découvrit alors une curiosité insatiable à résoudre les problèmes, et selon ses termes, un thème de recherche exerçait sur lui une véritable fascination et sa réalisation était une réelle passion. La fascination et cette sorte de passion alliées à un grand sens du devoir lui interdisaient toute distraction inutile.

C'était aussi un grand impatient et nous le comprenons. Comment pourrait-il en être autrement dès lors que l'intelligence humaine et surtout celle d'un Heremans se joue apparemment de l'espace et du temps, lorsqu'elle associe, entrevoit et crée, mais qu'elle doit ensuite s'exprimer, convaincre et réaliser sous la contrainte des circonstances et des hommes. Même une très grande sagesse enseigne alors difficilement la patience.

J. Heremans sentait bien que dans la fantastique aventure humaine, d'autres domaines méritaient d'être explorés, mais il connaissait ses limites et savait que dans les domaines philosophique et social ou politique, il aurait dû modeler différemment son esprit. Puissante personnalité et par là même individualiste et très personnel, J. Heremans était cependant un homme social qui vivait dans une famille, un milieu, une communauté. Pour les règles de sa vie, il faisait confiance à d'autres hommes, qui, avec le même sérieux que lui, avaient réfléchi aux problèmes de la vie et du destin. Comme dans le domaine de la biologie, il avait en horreur les affirmations non-fondées et non-réfléchies et se méfiait de toute réaction sentimentale ou romantique érigée en principe, alors qu'il comprenait cependant admirablement ces réactions au niveau d'un individu.

La disponibilité de son intelligence témoignait d'une rare générosité. Son savoir était au service de tous. Il était si facile de lui demander des références, puisées dans sa mémoire et sa documentation si complète et bien rangée. On abusait même en lui demandant de simples calculs statistiques et des traductions. Son intelligence débrouillait les textes et les résultats qu'on lui soumettait, les orchestrait et les rassemblait dans un tout harmonieux, en dégagait les conclusions et les perspectives au point que l'auteur des travaux se demandait souvent si c'était bien lui qui avait trouvé tout cela. Combien d'articles, combien de thèses ont ainsi été corrigés, revus et même réécrits par lui sans que son nom ne figure toujours à la place qui lui revenait ! Il multipliait son enseignement non seulement dans les universités et institutions de renom, mais surtout dans son université au service des étudiants et des chercheurs. Ne sachant refuser ni sa science, ni ses idées, il connut quelquefois le prix amer du désintéressement exploité. Mais la disponibilité complète de son intelligence restait une des caractéristiques fondamentales de sa personnalité.

Il arrivait quelquefois que J. Heremans se libérât de ses préoccupations scientifiques et laissait errer librement son œil perspicace sur la nature humaine. Son jugement parfois caustique, les phrases et appréciations justes et originales révélaient alors un sens de l'humour étonnant. À ces rares moments, on riait avec J. Heremans jusqu'aux larmes.

On a dit enfin que J. Heremans n'appréciait que les gens très intelligents. Rien n'est plus faux. Toutefois, il ne reconnaissait comme titres de noblesse que ceux du mérite personnel et n'admettait pas les ambitions intellectuelles non-fondées. À tous ceux cependant qui savaient œuvrer pleinement à leur place et à leur niveau, il accordait son estime et bien souvent son amitié.

La maladie qui le frappa était, par une cruelle ironie du sort, celle dont il avait lui-même étudié et approfondi les mécanismes pathogéniques. La science et sa lucidité ne lui accordaient ainsi aucune illusion. Dans ces moments où l'homme attend bien plus d'une main secourable que de toute science ou logique, J. Heremans n'était cependant pas sans espoir. Mais c'est au-delà des hommes et au-delà de leur lutte incessante pour élargir leurs moyens et reculer leurs limites, que se révélait à lui l'espérance et l'accomplissement suprême.

La vie de Joseph Heremans témoigne ainsi d'un choix fondamental, celui de mettre au service de sa communauté, la communauté universitaire de Louvain, son esprit génial et fécond. Il aurait pu prendre un billet sans retour pour outre-Atlantique et travailler dès le début dans une institution de recherches puissamment outillée. Nul doute qu'il aurait connu alors une gloire personnelle plus éclatante, mais notre École de médecine ne serait pas aujourd'hui ce qu'elle est. Dans l'édifice de notre nouvelle institution universitaire francophone dont J. Heremans a vécu le difficile enfantement, il est une des pierres d'angle et par là même aujourd'hui parmi nous. Son œuvre scientifique inachevée, si riche d'idées prometteuses attend, à la disposition des chercheurs du monde entier. Nul doute qu'ils suivront ses idées, développeront ses conceptions et justifieront sa vision. Il laisse à notre université son école et les hommes qu'il a formés, ses fils spirituels. Dans leurs exposés et recherches, nous retrouvons la clarté, la rigueur et le brillant du maître, et nous les en félicitons. La vie et l'œuvre de Joseph Heremans nous enseignent ainsi la grandeur de l'esprit humain au service d'une communauté. Si son génie n'est pas accessible à tous, sa générosité peut et doit nous inspirer.