

**NOTICE SUR LA VIE ET L'ŒUVRE
DU PROFESSEUR J.F. HEREMANS,
Correspondant belge,**

par

M. DE VISSCHER, Membre titulaire.

Ce n'est pas sans une émotion que vous partagez certainement tous, que j'évoquerai brièvement devant vous la vie et l'œuvre de notre Collègue Joseph Félix Heremans, Correspondant de notre Compagnie depuis 1970, et décédé après une brève maladie le 29 octobre 1975. Cette mort brutale, survenue à 48 ans, interrompait une carrière particulièrement brillante. Elle frappait douloureusement sa famille, son Université, et en particulier ses collaborateurs dont il partageait la vie de tous les jours. Ce fut aussi la consternation dans de nombreux milieux scientifiques belges et étrangers.

Voici, un peu sèchement énumérées, quelques étapes de sa carrière. En 1952, il acquit le titre Docteur en Médecine, avec la plus grande distinction, à la Faculté de Médecine de l'Université Catholique de Louvain. A cette époque, j'étais jeune professeur de Pathologie Générale. Je me souviendrai toujours de l'étudiant Joseph Heremans à l'examen oral : ses réponses étaient claires, concises, complètes mais sans développement inutile. Parfois même, il donnait l'impression d'en savoir plus long que le professeur (ce qui était peut-être vrai). Aussitôt achevé son service militaire, il devint Assistant au Département de Médecine Interne alors dirigé par le regretté Professeur Lambin. C'est de cette époque que datent ses premières publications : il menait de front une activité clinique et une recherche de laboratoire intenses. Il fut reconnu spécialiste en Médecine Interne en 1957. Durant l'année académique 1957-1958, il passa six mois au département de Médecine Interne du Professeur Waldenström à Malmö, où il s'initia à de nouvelles méthodes d'analyse des protéines immunologiques. En

1959, il est Fellow du Rockefeller Institute for Medical Research et travaille dans le département du Docteur H.G. Kunkel. En 1960 — il a déjà derrière lui près de 25 publications très remarquées — il acquiert le grade d'Agrégé de l'Enseignement Supérieur. Sa thèse, qui montre bien l'orientation de ses recherches, a pour titre : « Les globulines sériques du système gamma; leur nature et leur pathologie ».

Sa carrière académique est rapide. Il est Chef de Travaux en 1959 et Maître de Conférences en 1960. C'est à cette époque qu'avec son premier noyau de collaborateurs, il fonde le Laboratoire de Médecine Expérimentale où il poursuit, cette fois indépendamment, les travaux qu'il avait commencés sous la direction du Professeur Lambin. En 1961, il est Chargé de Cours et, en 1964, nommé titulaire de la chaire de Médecine Interne. Il reçoit le titre de Professeur en 1965 puis de Professeur Ordinaire en 1967. Dès 1972-1973, il devient un des cofondateurs enthousiastes, avec nos Collègues de Duve, Hers, Beaufay, Berthet, Cocito et moi-même, de l'Institut International de Pathologie Cellulaire et Moléculaire, plus connu sous le nom de I.C.P. (officiellement inauguré sur le campus de Woluwe, en avril 1975). En 1970, ses travaux sont couronnés par la remise du Prix R.I.T. En 1970-1971, il est titulaire de la chaire Francqui à la Faculté de Médecine Vétérinaire de l'Université de Liège.

Sa réputation lui vaut d'être rapporteur à de nombreux Congrès Internationaux, et membre titulaire de sociétés scientifiques de renom. Citons parmi les étrangères : la Deutsche Academie der Naturforscher Leopoldina, the American Association of Immunologists, the British Society for Immunology, Vereniging voor Immunologie (Hollande), Membre de la Société Française de Biologie Clinique, Membre et, en 1971, Président de l'European Society for Clinical Investigation.

Permettez-moi maintenant d'esquisser devant vous trois aspects de cette riche personnalité : le savant et chef d'équipe, le professeur, et enfin l'homme tout court.

Jetons un regard sur l'œuvre scientifique de J.F. Heremans, qui s'étend sur vingt ans, et dont on trouve la substance dans quelques 230 publications, la plupart dans des revues internationales.

Si l'homme de science, appuyé par ses collaborateurs, devint en peu d'années, une autorité internationale dans le domaine des protéines, et tout particulièrement celles en rapport avec le système immunitaire, il le doit à trois réalisations principales : ses recherches personnelles sur les immunoglobulines du type Ig A, qui eurent un retentissement considérable sur la compréhension des processus immunitaires, et qui nécessita l'invention de techniques nouvelles actuellement universellement adoptées; la création du concept même des immunoglobulines, classes de protéines immunitaires, proches tant par leur structure que par leurs activités biologiques; la rédaction d'un traité sur les protéines humaines, ouvrage qui à l'époque fut accueilli avec les plus grands éloges par la presse scientifique internationale.

L'histoire de ses découvertes sur les immunoglobulines Ig A débuta après son séjour chez Waldenström, où il avait eu l'occasion d'étudier de nombreux cas de myélomes. Contrairement à une opinion de l'époque, défendue notamment par Grabar (le père de l'immunoélectrophorèse), et selon laquelle toutes les protéines myélomateuses étaient des variantes de gammaglobulines, il démontra que certains myélomes sécrétaient des bêta-2A-globulines, actuellement appelées Ig A, et ceci quelle que soit leur grossière mobilité électrophorétique. Ceci fut d'ailleurs le point de départ d'une nouvelle classification des immunoglobulines, que nous évoquerons plus loin. Confirmant cette découverte, il observa que les cellules tumorales de Ig A-myélomes peuvent être distinguées des autres types de plasmocytes. C'est à partir de cette époque que Joseph Heremans accumula de nombreuses données nouvelles sur les myéломatoses tant chez l'homme que chez l'animal. Je ne ferai que citer : interprétation logique des tests de floculation dans les myélomes (thymol, Kunkel, cadmium); notions de myéломatose micromoléculaire lorsque dans la maladie de Kahler, le seul composé sérique anormal est la protéine de Bence-Jones; découverte d'une forme rare de myélome-Ig A avec hyperlipémie extrême; description originale des premiers cas de myélome à Ig A ou Ig M chez la souris. Plus tard, ce sera la découverte chez le rat de tumeurs produisant exclusivement des Ig A ou des Ig E: les cultures de ces cellules tumorales conservent leurs capacités sécrétrices spécifiques. Belles trouvailles, et en même temps mise à la disposition des immunologistes de merveilleux outils de travail.

Mais revenons aux Ig A, objet des premières amours de notre jeune chercheur. Dès que fut individualisée la variété bêta-2A des myélomes, Heremans s'attache à la purification de cette globuline, d'abord par une technique inspirée des tests de floculation, plus tard par électrophorèse et filtration sur gel. Dès lors, les résultats s'accumulent concernant les propriétés de cette nouvelle immunoglobuline : son poids moléculaire de 170.000, sa richesse en hydrates de carbone, sa tendance à polymériser et à former des complexes avec d'autres protéines sériques, l'existence de deux sous-classes d'Ig A, notamment en pathologie, rôle de la chaîne J dans la polymérisation des Ig A et des Ig M, et j'en passe...

Il apparut en outre rapidement que le dimère d'Ig A est l'immunoglobuline principale de diverses sécrétions, notamment le lait et la salive. Cet Ig A de sécrétion comporte en outre une glycoprotéine supplémentaire appelée SC ou Secretory Component.

Que les Ig A possèdent une fonction d'anticorps fut rapidement démontré. Ce type d'anticorps ne fixe pas le complément — au moins dans le sens classique du terme. Ce sont les travaux d'Heremans et de Vaerman qui conduisirent Ishizaka, en 1967, à la découverte d'une nouvelle classe d'immunoglobulines, les Ig E, dont on connaît le rôle dans l'allergie réaginique.

Je ne peux m'attarder aux recherches de notre Collègue sur la phylogénie des Ig A. Des considérations théoriques l'amènèrent à penser que par leur chaîne lourde, les Ig A se rapprochent plus que les Ig M des molécules d'immunoglobulines supposées ancestrales. Avec ses collaborateurs, il identifia une immunoglobuline chez les Oiseaux, qui est l'homologue de l'Ig A humaine, mais qui possède des caractères typiques d'immunoglobulines primitives. L'Ig A est présente dans le sérum et les sécrétions de nombreux Mammifères. A ce point de vue toutefois, l'Homme et les Primates se singularisent : leur sérum contient essentiellement de l'Ig A monomérique, alors que la forme dimère prédomine dans les autres espèces.

Une part importante de l'œuvre d'Heremans fut consacrée à la physiopathologie des Ig A. Il faut signaler ici que ce chercheur, forgé aux techniques les plus élaborées de la biologie fondamentale, et passionné de science pure, ne perdit jamais de vue les retombées

de ses recherches sur la compréhension de la pathologie humaine. Dans le présent domaine, il s'attacha tout particulièrement au rôle des Ig A dans les sécrétions intestinales. Les Ig A sont de loin les immunoglobulines les plus abondantes dans ces sécrétions, tant chez l'Homme que chez l'animal. Elles s'associent avec diverses autres protéines, en particulier, des glycoprotéines épithéliales ou mucines, formant ainsi une protection idéale des muqueuses intestinales. Recourant à des méthodes immunochimiques, Crabbé et Heremans montrent que 90 % des plasmocytes intramuqueux sont producteurs d'Ig A. Chez l'Homme, ces anticorps intestinaux ont uniquement une origine locale (il n'en va pas de même dans d'autres espèces). Les animaux « germ free » ne sécrètent pratiquement pas d'Ig A. C'est l'application locale d'antigène sur la muqueuse intestinale qui déclenche la sécrétion. Ces anticorps apparaissent tant dans la sécrétion intestinale que dans le sang, dès que la flore bactérienne se développe, ou après l'administration d'antigène par voie orale. Utilisant des Ig A marqués par méthode biosynthétique, Heremans montre que la majeure partie du pool des Ig A circulant est d'origine intestinale. Ceci est notamment démontré par des expériences d'irradiation sélective de l'intestin au moyen de rayons X. Chez l'Homme d'ailleurs, certaines infections de la muqueuse intestinale induisent une élévation assez spécifique des Ig A du sérum (comparée à celle des Ig G ou Ig M).

Au cours de ces recherches, il apparut en outre que lors d'une immunisation par voie orale, la production accrue d'Ig A pouvait avoir une origine extraintestinale, notamment à partir de la rate. Ceci est dû au fait que des cellules lymphoïdes sensibilisées peuvent émigrer à partir de zones de la muqueuse stimulée par l'antigène.

Signalons une dernière observation qui démontre le rôle protecteur des Ig A. Lorsque la souris a subi une immunisation intragastrique par de l'albumine humaine sérique, déclenchant ainsi la sécrétion d'Ig A, toute résorption ultérieure d'albumine donnée *per os* se trouve bloquée. Ceci confirme la théorie générale d'Heremans, selon laquelle le système Ig A sert essentiellement à refouler hors de l'organisme tous les antigènes nocifs. Restant dans le domaine pathologique, relevons que Heremans et ses collaborateurs décrivent des premiers cas d'absence sélective d'Ig A. Cette anomalie est parfois associée à une variété particulière de sprue.

De ce qui précède, on pourrait croire que notre Collègue était uniquement un immunologiste. Il n'en était rien. Plusieurs autres protéines firent l'objet de recherches approfondies. Parmi elles, il faut avant tout citer la lactoferrine. Avec Masson, Heremans montra que cette ferro-protéine est présente non seulement dans le lait, mais aussi dans presque toutes les sécrétions externes. Elle constitue aussi un des composés protéiques majeurs des granules spécifiques présents dans les granulocytes neutrophiles. L'apolactoferrine fixe deux atomes de fer, cette liaison assez ferme faisant intervenir trois résidus tyrosyl par atome de métal. La molécule de lactoferrine comporte 650 acides aminés. L'analyse semble indiquer une relation phylogénique lointaine mais indiscutable avec la transferrine. Le rôle de la lactoferrine semble multiple. Sous forme d'apolactoferrine, elle constitue un facteur bactériostatique puissant, et par ailleurs joue un rôle certain dans divers transferts du fer. Masson, Van Snick et Heremans démontrèrent également le rôle de cette protéine dans l'hyposidérémie de l'inflammation. Au cours de ce processus, les neutrophiles libèrent de grandes quantités d'apolactoferrine qui arrachent le fer de la transferrine; le complexe fer-lactoferrine est ensuite rapidement soustrait du courant sanguin par les macrophages.

Bien d'autres protéines furent également étudiées par le groupe d'Heremans, mais je ne puis guère, faute de temps, m'y attarder. Signalons l'analyse de certaines protéines urinaires pathologiques, l'étude des protéines du liquides céphalo-rachidien (et leur relation avec diverses affections nerveuses), de la lymphe hépatique, de l'humeur aqueuse, du liquide séminal, etc...

Outre cette œuvre scientifique impressionnante, le second mérite de Joseph Heremans, et qui concourut à sa réputation internationale, fut la création du concept général des immunoglobulines. Il faut se reporter ici aux années 1955-1960. Il régnait à cette époque une confusion générale tant sur la structure que sur la fonction des protéines à caractère d'anticorps. Heremans réexamina tout le problème des cellules génératrices d'anticorps circulants, et rechercha les rapports de structures entre les différentes molécules produites. Partant de considérations théoriques et de ses propres découvertes, il suggéra de donner aux différents anticorps alors connus, le nom d' « immunoglobulines ». Pour lui, il s'agissait de variantes d'un

même type de molécule. Ensuite de quoi, il proposa une nouvelle nomenclature. C'est en 1959, qu'Heremans, dans un article de *Clinica Chemica Acta*, exposa clairement ses conceptions. Rarement publication eut un tel retentissement. Vu les réactions en sens divers de l'époque, l'Organisation Mondiale de la Santé réunit en 1964, à Prague, douze experts (parmi lesquels J. Heremans), pour tenter d'harmoniser la terminologie confuse des protéines-anticorps. Les recommandations d'Heremans furent unanimement adoptées, et les conclusions de la commission publiées dans toutes les revues internationales d'immunologie.

Comme nous l'avons dit au début de cette notice, Joseph Heremans dut également pour une part sa réputation à la publication en 1966 — en collaboration avec Schultze — d'un ouvrage encyclopédique sur la chimie et la physiologie des protéines humaines. Ce livre de quelque 900 pages, original par sa double orientation, à la fois biologique et médicale, eut un retentissement considérable et constitua pendant de nombreuses années le traité classique de référence pour tout chercheur œuvrant dans ce domaine. Selon les critiques de l'époque, les parties les plus originales portaient sur les protéines des espaces extravasculaires, les protéines des sécrétions et les transferts de protéines entre le lit vasculaire et les espaces interstitiels.

Joseph Heremans, savant très complet, fut également un professeur dans toute l'acception du terme. Il aimait enseigner et s'ingéniait à trouver les meilleures formes pour transmettre son message aux étudiants. C'est ainsi qu'à l'époque où il prit en charge l'enseignement de la Médecine Interne, il rédigea de nombreux syllabus, qui étaient des modèles du genre. Certes, le cours était parfois dur à suivre, car son intelligence rapide donnait à son exposé une cadence que les étudiants avaient peine à suivre. Aux examens, il avait la réputation d'un professeur difficile, parfois brusque, mais toujours juste. En fait, aux délibérations, il savait se montrer bon et généreux : s'il supportait mal la bêtise, il comprenait les faiblesses.

En tant qu'enseignant, Joseph Heremans donnait toutefois toute sa mesure lorsqu'il exposait ses idées et ses travaux dans des séminaires, des cours post gradués, ou des réunions scienti-

fiques. C'est à ces occasions qu'on percevait le reflet de cette belle intelligence : sans verbiage inutile, mais souvent avec une pointe d'humour, il exprimait ses concepts dans un langage clair et précis, et les idées se succédaient dans un ordre rigoureusement logique.

En tant qu'homme, Joseph Heremans pouvait, au premier abord, paraître un peu distant, ne se livrant pas facilement, et sa conversation prenait volontiers un ton légèrement moqueur. En réalité, ce n'était qu'un reflet de son extrême délicatesse, qui ne souhaitait pas forcer l'intimité des autres. Lorsqu'on pouvait se compter parmi ses amis, il devenait alors un causeur enjoué, plaisantant les uns et les autres avec finesse, et racontant volontiers des anecdotes vécues avec une verve sans pareille. C'est ainsi lors des réunions intimes que l'on pouvait se rendre compte de l'étendue de sa culture, tant dans le domaine des sciences que des arts (notamment la musique).

Un des traits marquants de sa personnalité était son extraordinaire droiture. La malhonnêteté, les bassesses, le mensonge provoquaient son indignation. S'il était exigeant pour les autres, tant dans sa famille que dans son laboratoire, c'est parce qu'il était très exigeant pour lui-même.

Croyant convaincu, il avait un respect profond pour les opinions des autres. Conscient certes de sa valeur et de ses réalisations, il n'en faisait jamais étalage, et louait volontiers les travaux de ses collègues belges ou étrangers. Sa belle intelligence, doublée d'une imagination créatrice, le rendait extrêmement clairvoyant. Il le montra bien lors de sa dernière maladie. Dès qu'il eut connaissance des résultats d'analyse, il fut pleinement conscient qu'il n'avait plus que quelques mois devant lui. Il traversa cette épreuve en pleine lucidité et avec un stoïcisme qui força l'admiration de tous.

Chère Madame, je me rends parfaitement compte que je n'ai que très imparfaitement esquissé le portrait de votre mari, sa vie et ses réalisations. Ne m'en voulez pas, les mots me paraissent bien pauvres pour décrire un être exceptionnel, devenu pour moi un ami, et arraché trop tôt à l'affection de tous. Je salue en vous, non seulement la compagne fidèle et la mère de ses enfants, mais

aussi la collaboratrice discrète mais combien efficace des premières années de *son* laboratoire : témoins toutes les publications de cette époque qui associent vos deux noms.

Chère Madame, chers membres de la famille, chers collègues du Laboratoire de Médecine Expérimentale, je sais combien vous avez tous été cruellement éprouvés par la perte d'un mari, d'un père et d'un maître. Si cela peut vous apporter une consolation dans votre peine, dites-vous bien que l'œuvre de Joseph Heremans se poursuit sous vos yeux, et que ce qu'il a semé donne une moisson dont il eût été fier. L'équipe du Maître, sous la conduite du Professeur Pierre Masson, est plus active et plus nombreuse que jamais, maintenant bien haut la réputation du Laboratoire de Médecine Expérimentale de l'U.C.L. Et ainsi se perpétue le souvenir de Joseph Heremans.

M. le Président remercie M. De Visscher pour cette émouvante évocation du disparu. L'Assemblée, debout, observe une minute de silence, puis les Membres du Bureau prennent congé de Madame Heremans et de sa famille, ainsi que des anciens collaborateurs du Professeur Heremans.