

L'ŒUVRE SCIENTIFIQUE DU PROFESSEUR J.F. HEREMANS



Le Professeur J.F. Heremans est décédé le 29 octobre 1975, à l'âge de 48 ans. Il était un chercheur que ses nombreux et remarquables travaux scientifiques ont rendu célèbre en quelques années. Il était aussi un auteur et un conférencier dont la clarté, la sobriété et la précision faisaient l'admiration de tous. En peu de temps, son rayonnement scientifique et son dynamisme lui ont permis de développer un laboratoire où travaillent actuellement près de cinquante personnes dont vingt chercheurs.

C'est le chercheur, l'auteur et le directeur de laboratoire que je voudrais évoquer ici en souvenir et en hommage à un maître respecté et estimé par tous ses collègues et collaborateurs.

Les recherches du Professeur Heremans

Le thème commun à tous les travaux de Monsieur Heremans était l'étude, à l'échelle moléculaire, des phénomènes biologiques. Dans ses premiers travaux publiés dans les années cinquante, il montra que la réaction de Donaggio était due à la présence, dans certaines urines pathologiques, de glycoprotéines acides et de mucopolysaccharides, pour l'identification desquelles il inventa de nouvelles méthodes de coloration. Mais c'est la découverte de l'immunoglobuline IgA qui devait le rendre célèbre. La majeure partie des connaissances que nous avons sur l'IgA proviennent des travaux de Monsieur Heremans et de son collaborateur de la première heure, le Docteur J.-P. Vaerman.

C'est en travaillant chez le Professeur J. Waldenström que Monsieur Heremans découvrit que certaines paraprotéines n'appartenaient pas toutes au groupe des gammaglobulines. Certaines avaient une mobilité bêta, à l'électrophorèse, et avaient un comportement curieux au cours des tests de floculation. Contrairement aux gammaglobulines, elles ne précipitaient pas en présence de thymol, de sulfate de zinc ou de sulfate de cadmium. Tirant avantage de cette propriété, Monsieur Heremans mit au point une technique d'isolement de l'IgA qui lui permit d'en décrire la structure. Il calcula son poids moléculaire (170.000), montra sa richesse en hydrates de carbone ainsi que sa tendance à former des polymères et des complexes avec d'autres protéines. Il fut le premier à mettre en évidence l'activité anticorps de l'IgA. Il s'agissait d'une activité dirigée contre des antigènes bacillaires de diphtérie et de brucellose. Avec Vaerman, il publia que l'IgA était incapable de fixer le complément, et c'est en se basant sur les travaux de cette équipe que Ishizaka et collaborateurs

(*J. Immunol.* 98 : 490, 1967) ont trouvé que les anticorps IgE isolés d'une fraction d'IgA préparée par la méthode de Heremans étaient responsables de l'allergie réaginique.

Monsieur Heremans s'intéressait fortement à la phylogénie. Il avait relevé, en comparant les séquences d'acides aminés de chaînes lourdes, que, contrairement à l'opinion générale, l'IgA était probablement plus proche de l'immunoglobuline ancestrale que l'IgM. Il avait montré également l'existence d'une homologie entre les extrémités C-terminales des chaînes mu et des chaînes alpha avec la région centrale des chaînes gamma d'IgE, ce qui l'avait incité à proposer un modèle original pour l'évolution des immunoglobulines.

Le terme « immunoglobulines » est lié directement au nom de Monsieur Heremans, qui non seulement l'a proposé mais en a décrit le concept. Il fut introduit en 1959 pour souligner les relations structurales et fonctionnelles entre trois groupes de protéines qui, à l'époque, étaient appelées « gammaglobulines », « bêta-2A-globulines », et « bêta-2-macroglobulines ». Monsieur Heremans montra que les gammaglobulines et les bêta-2A-globulines étaient sécrétées par les tumeurs à plasmocytes tandis que les macroglobulines étaient produites par une prolifération lymphoïde voisine, la macroglobulinémie de Waldenström. Monsieur Heremans apporta les preuves que les trois groupes de globulines avaient des caractères structuraux semblables, en révélant des déterminants antigéniques communs. Il montra plus tard que les trois protéines avaient des chaînes légères identiques. C'est sur la recommandation de Monsieur Heremans que le comité de nomenclature des immunoglobulines réuni par l'OMS adopta les nouvelles règles de terminologie des protéines exerçant une activité d'anticorps.

À l'occasion de l'isolement de l'IgA, Monsieur Heremans découvrit une autre protéine plasmatique, également bien soluble dans des solutions de sulfate de zinc, l' α_2 HS, dont le nom provient des initiales de Heremans et Schmid, un auteur américain ayant complété le travail de Monsieur Heremans.

Les publications du Professeur Heremans

L'œuvre maîtresse de Monsieur Heremans est le livre « *The Molecular Biology of Human Proteins* » qu'il a écrit avec le Professeur H.E. Schultze. Quiconque veut se former une opinion sur la compétence et l'autorité scientifique de Monsieur Heremans doit parcourir cet ouvrage exceptionnel. Dans un style dont la clarté a impressionné plus d'un critique, Monsieur Heremans a étalé ses connaissances encyclopédiques dans le vaste domaine qu'est la chimie et la physiologie des protéines humaines. Par sa double orientation, biologique et médicale, cet ouvrage de 900 pages est apparu à beaucoup de critiques comme une œuvre unique, qualifiée par certains de monumentale. Tous s'étonnaient que ce traité ait pu être réalisé par deux auteurs seulement. C'est d'ailleurs ce qui donne à ce livre une très grande homogénéité et le rend particulièrement agréable à consulter.

Mais, à côté de ce traité remarquable, Monsieur Heremans a écrit d'innombrables revues dont une particulièrement intéressante sur l'IgA, qui a été publiée récemment dans le livre « *The Antigens* » édité par M. Sela (Academic Press, New York, 1974, pp. 365-522). Il faut également rappeler le succès qu'a connu sa thèse

d'agrégation (1960) intitulée « Les globulines sériques du système gamma. Leur nature et leur pathologie » qui fit l'objet d'une seconde édition en 1961, tant la demande fut importante. Monsieur Heremans était bien connu également par la qualité de ses notes de cours. Non seulement les étudiants les apprécient mais les chercheurs et les médecins les consultent régulièrement. Quant aux nombreux articles scientifiques publiés dans le laboratoire de Monsieur Heremans, ils sont tous passés par ses mains. La rédaction ou la correction d'une de nos publications par Monsieur Heremans était un gage de succès. Il en a écrit ou corrigé plus de deux cents.

Monsieur Heremans veillait non seulement à la qualité du texte de ses publications mais était très soucieux de la clarté et de la précision des illustrations que, souvent d'ailleurs, il exécutait lui-même.

Monsieur Heremans, directeur du laboratoire de Médecine Expérimentale

L'autorité scientifique de Monsieur Heremans et son enthousiasme communicatif ont attiré auprès de lui de très nombreux chercheurs tant belges qu'étrangers. Il avait besoin de cette grande équipe pour réaliser les innombrables projets nés des idées dont il débordait.

Certains chercheurs ont poursuivi le travail commencé par Monsieur Heremans sur l'IgA. Ils ont montré l'existence de sous-classes, ont identifié l'IgA dans de nombreuses espèces animales y compris les oiseaux, et, lorsqu'il fut démontré que l'IgA était l'immunoglobuline principale des sécrétions externes, ils se mirent à l'étude de cet intéressant sujet. Ceux-ci ont constaté que 80 à 90 % des plasmocytes de la muqueuse intestinale sécrètent de l'IgA qui non seulement est déversée dans la lumière intestinale mais parvient également dans la circulation sanguine, une partie de l'IgA sérique étant produite par des cellules de la rate émigrées de la muqueuse intestinale. Récemment, ils ont montré que le passage de l'IgA dans les sécrétions externes est conditionné par la présence de la pièce sécrétoire, que la production de l'IgA est liée à un stimulus local et que les anticorps jouent un rôle important dans la défense des muqueuses. Ils empêchent entre autres la résorption intestinale de l'antigène vis-à-vis duquel l'organisme s'est immunisé localement. C'est dans le laboratoire de Monsieur Heremans qu'une nouvelle maladie fut décrite, la « sprue par déficience en IgA ». Une observation particulièrement importante doit encore être ajoutée à cette liste. L'immunisation orale rend les animaux tolérants vis-à-vis du même antigène administré par voie parentérale. Cette tolérance est liée à la présence de complexes antigène-anticorps circulants, probablement constitués par des anticorps IgA.

En plus du travail sur l'IgA, l'équipe de Monsieur Heremans a développé plusieurs techniques de dosages immunologiques. La plus célèbre est, sans conteste, l'immunodiffusion radiaire pour le dosage des protéines. Ce procédé est souvent appelé la technique de Mancini, du nom de la jeune collaboratrice qui l'avait mise au point avec Monsieur Heremans. L'article d'Immunochemistry dans lequel cette technique a été décrite est devenu un des classiques de la littérature biomédicale. Sur la liste « Most-cited Journal Articles 1961-1972 » publiée par Current Contents (17 (2) 5, 1974), il occupait la 46^e place avec 1239 citations dans les cinq années qui suivirent la publication (1965-1971). De 1971 à 1972, l'augmentation du nombre de citations était de 20 %.

Plus récemment, une autre technique de dosage fut mise au point dans le laboratoire de Médecine Expérimentale. Elle portait cette fois sur des haptènes tels que les stéroïdes. La technique appelée « Nephelometric inhibition immunoassay » permet sans l'usage de marqueurs radioactifs de doser des haptènes à une concentration de l'ordre de 10 nanogrammes par ml et d'une manière automatique.

Mais, Monsieur Heremans n'aimait pas qu'on le considère comme un spécialiste en immunologie. Il était ouvert à tous les types d'investigations. C'est ainsi que des travaux furent entrepris dans son laboratoire sur l'analyse des protéines de divers liquides biologiques. Un inventaire précis des protéines de la salive, des sécrétions bronchiques, de la bile, du liquide céphalo-rachidien, de l'humeur aqueuse, du plasma séminal et des sécrétions du col utérin a pu être dressé. Ces travaux ont permis de purifier et de caractériser de nombreuses protéines qui, jusqu'alors étaient restées inconnues. Parmi celles-ci, la lactoferrine, une protéine liant deux atomes de fer et deux molécules de bicarbonate, a fait l'objet d'une étude détaillée tant du point de vue biochimique que biologique. L'équipe de Monsieur Heremans a montré que cette protéine était sécrétée par les épithéliums glandulaires et les tubules rénaux. Chose inattendue, elle fut trouvée en grande concentration dans les granules spécifiques des leucocytes neutrophiles. Les études biochimiques faites au laboratoire de Médecine Expérimentale ont montré que la lactoferrine avait indubitablement des relations phylogénétiques étroites avec la transferrine sérique.

D'un intérêt physiopathologique plus grand sont les observations montrant que la lactoferrine est sécrétée sous une forme dépourvue de fer et qu'elle exerce ainsi une activité bactériostatique très large. Par ailleurs, sa libération massive à partir des leucocytes est responsable de l'hyposidérémie caractéristique de l'inflammation. Le groupe de Monsieur Heremans a montré que le fer de la transferrine est capté par la lactoferrine et le nouveau complexe est immédiatement éliminé par les macrophages qui paraissent posséder un récepteur spécifique pour la lactoferrine.

Il y a quelques années, Monsieur Heremans conçut un important programme d'immunothérapie du cancer. Son idée était de coupler des substances radioactives ou cytotoxiques à des anticorps antitumeurs. Ceux-ci en se combinant aux cellules tumorales y porteraient sélectivement l'agent toxique. Ce projet fut préparé minutieusement. Une équipe de chimistes fut rassemblée pour synthétiser le produit capable d'unir la substance toxique à l'anticorps. Ce travail demanda beaucoup de soins car il fallait trouver un agent couplant respectant parfaitement l'intégrité fonctionnelle de l'anticorps. Le laboratoire de Médecine Expérimentale dispose maintenant de cette précieuse substance et, au moment où le Professeur Heremans vient de mourir, son programme connaît ses premiers succès. Nous, ses collaborateurs, sommes décidés à poursuivre cet ambitieux projet qui constitue, avec bien d'autres idées qu'il nous avait confiées, le testament scientifique de Monsieur Heremans. Sa personnalité nous a tant marqués que, volontairement ou non, nous resterons fidèles à sa ligne de conduite, traduire la biologie en termes moléculaires et mettre cette science au service de la médecine.