

Jules Bordet : un paradigme de la recherche expérimentale et de la découverte scientifique

Jules Bordet, paradigm of experimental research and scientific discovery

Vanherweghem J.-L.¹, Mascart F.², Devahif P.³ et Goldman M.⁴

¹Professeur émérite, Université libre de Bruxelles, ²Laboratoire de Vaccinologie et d'Immunologie mucoale, Faculté de Médecine, Laboratoire d'Immunobiologie, Hôpital Erasme, ³Muséum de Zoologie et d'Anthropologie, Université libre de Bruxelles, ⁴Institut I3h, Université libre de Bruxelles (ULB)

RESUME

A l'occasion du 100^e anniversaire de l'attribution du Prix Nobel de Physiologie ou Médecine à Jules Bordet, ses principales contributions à la compréhension des mécanismes de l'immunité sont analysées et conduisent à la conclusion que Jules Bordet est le paradigme typique de la recherche expérimentale et de la découverte scientifique.

Sa biographie et ses principaux travaux (la formation à la recherche, la sérothérapie de la peste bovine, le rôle du système du complément, la fixation du complément, la syphilis, le bacille de la coqueluche) permettent d'illustrer par des exemples concrets les principaux moteurs de la découverte : la curiosité scientifique, l'esprit préparé, la liberté scientifique, l'indépendance de l'esprit, la précision et la logique du modèle expérimental, la référence rigoureuse aux faits, le coup de génie et parfois la sérendipité.

Enfin, l'article montre aussi que les apports de Jules Bordet à la science de l'immunité restent d'actualité dans les développements des médecines innovatives (les anticorps monoclonaux et les inhibiteurs des fractions du complément).

Rev Med Brux 2020 ; 41 : 181-90

ABSTRACT

The 100th anniversary of Jules Bordet's Nobel Prize in Physiology or Medicine provides the opportunity of revisiting his achievements in the field of immunity. Concrete examples of his life and work (initiation to experimental research, serotherapy in the rinderpest, role of the complement system, complement fixation tests, syphilis, whooping cough bacillus) illustrate the main clues of his unique career: scientific curiosity, prepared mind, scientific freedom, critical spirit, precise and logical experimental model, strict references to the facts, master stroke and sometimes stroke of luck. We also underline how Jules Bordet's discoveries paved the way for some major developments of modern medicine. We conclude on the lessons learned from Jules Bordet as a paradigmatic example of successful experimental research and scientific discovery.

Rev Med Brux 2020 ; 41 : 181-90

Key words : Jules Bordet, Nobel Prize, History of Scientific discoveries

INTRODUCTION

Il y a cent ans, en 1919, le prix Nobel de Physiologie ou Médecine a été attribué à Jules Bordet " pour ses découvertes dans le domaine de l'immunité ". A l'occasion de cet anniversaire, l'Université libre de Bruxelles (ULB) a souhaité revenir sur l'œuvre de Jules Bordet, qui fut étudiant et professeur dans cette Université. Elle a organisé une exposition retraçant sa

biographie, sa recherche et son héritage (" Cent ans d'un prix Nobel, Jules Bordet, un pastorien à l'ULB, Voyage au cœur de l'immunité ", Campus du Solbosch du 9 octobre au 21 décembre 2019).

A la faveur de la préparation de cette exposition, les auteurs de cet article ont été impressionnés, non seulement par l'actualité de l'œuvre de Jules Bordet, mais aussi par ses qualités de chercheur qui en font

un paradigme de la recherche expérimentale et de la découverte scientifique. On peut citer la curiosité scientifique, l'esprit " préparé ", la liberté scientifique, l'indépendance de l'esprit, la précision et la logique du modèle expérimental, la référence stricte aux faits, la rigueur et l'honnêteté intellectuelles, le coup de génie et, parfois, la sérendipité.

Le but de cet article est de démontrer la réalité de tous ces aspects dans l'itinéraire scientifique de Jules Bordet. Ils seront illustrés par l'exemple de quelques-unes de ses découvertes.

BIOGRAPHIE

La biographie de Jules Bordet a déjà fait l'objet de plusieurs publications¹⁻⁵. Nous n'en résumerons ici que la chronologie.

Jules Bordet est né à Soignies le 18 juin 1870. Après des études secondaires à l'Athénée royal de Bruxelles, il entre à 16 ans à l'ULB. Il y termine ses études de médecine à l'âge de 22 ans.

En 1893, son mémoire intitulé " *Les aptitudes inégales de diverses espèces microbiennes à se développer dans les milieux synthétiques* " lui permet d'obtenir une bourse de voyage du gouvernement belge et ainsi de rejoindre le laboratoire d'Elie Metchnikov¹ à l'Institut Pasteur de Paris en 1894. Louis Pasteur y est toujours présent mais n'y travaille plus, atteint par l'âge et la maladie. Jules Bordet y étudie les mécanismes de la défense contre les infections, appelés " immunité ", en particulier sous ses aspects humoraux.

En 1897, l'Institut Pasteur envoie Jules Bordet au Transvaal, à l'époque un état indépendant d'Afrique du Sud, pour lutter contre la peste bovine qui ravage le bétail de la région. Jules Bordet mettra fin à l'épidémie par l'inoculation du bétail sous protection d'une sérothérapie.

Revenu à Bruxelles en 1901, Jules Bordet est nommé Directeur de l'Institut antirabique et bactériologique créé par la province du Brabant en 1900. Il obtient l'autorisation de Madame Pasteur de l'appeler " Institut Pasteur du Brabant ". En 1907, Jules Bordet est nommé professeur à l'ULB. Il y enseigne l'hygiène, la prophylaxie des maladies transmissibles, la bactériologie, la parasitologie, l'épidémiologie, la pathologie des états infectieux et l'immunologie jusqu'en 1935.

Durant la première guerre mondiale, l'ULB ferme et les activités de recherche sont à l'arrêt. Jules Bordet, resté en zone occupée, correspond encore avec des collègues français et américains qui expriment leur admiration pour ses travaux scientifiques. Il met à profit cette période pour rédiger son traité, une somme de plus de 700 pages de connaissances sur l'immunité, intitulé " *Traité de l'immunité dans les maladies infectieuses* " et publié chez Masson en 1920⁶.

En octobre 1920, le Comité Nobel désigne Jules Bordet comme lauréat du Prix de Physiologie ou Médecine pour l'année 1919 en reconnaissance de ses découvertes sur l'immunité, tandis que August Krogh (Danemark) reçoit le prix pour l'année 1920 pour ses travaux sur les échanges respiratoires. Il s'agit des deux premiers lauréats à être couronnés depuis la fin de la Grande Guerre, le Comité Nobel n'ayant pas attribué de prix durant le conflit. Le 29 octobre 1920, l'Institut Karolinska de Stockholm envoie un télégramme à l'Institut Pasteur du Brabant à Bruxelles. Cependant, Jules Bordet est en voyage aux États-Unis dans le cadre d'une mission de l'ULB auprès de la Fondation Rockefeller. De manière fortuite, le 1^{er} novembre, lors d'une visite à l'hôpital " Mount Sinai " de New York, il est informé par un confrère américain qui le félicite de ce que le *New York Times*, en date du 30 octobre, avait publié son nom comme lauréat du Prix.

Pour le monde scientifique, l'attribution du Prix Nobel à Jules Bordet n'a pas constitué une grande surprise. En effet, il avait déjà été sélectionné parmi les candidats au prix dès 1902 et son nom fut régulièrement proposé à la nomination à partir de 1908. Au total, il fut proposé 115 fois de 1902 à 1920.

Pour la délégation de l'ULB à New York, l'enjeu principal était de négocier le montant de l'intervention de la Fondation Rockefeller dans le projet d'édification d'un nouveau campus hospitalo-facultaire. L'attribution du prix Nobel à Jules Bordet pendant cette phase de la discussion a sans aucun doute grandement facilité le succès de la mission. De fait, la Fondation a assuré le financement de la nouvelle faculté de médecine de l'ULB au boulevard de Waterloo ainsi que la reconstruction de l'Hôpital Saint-Pierre et l'édification sur le site de cet hôpital d'une école d'infirmières annexée à l'ULB, l'Ecole d'Infirmières Edith Cavell-Marie Depage.

En 1921, Jules Bordet s'engage dans la vie publique et devient sénateur. Il se bat notamment pour la liberté linguistique et la diffusion de la langue française. Présidant le Conseil culturel d'Expression française, il publie en 1927 un ouvrage sociopolitique " *Brèves considérations sur le mode de gouvernement, la liberté et l'éducation morale* ".

Dès 1920, il siège au conseil d'administration de l'ULB dont il sera un membre permanent jusqu'en 1960. Il préside également le Conseil de Gestion des Instituts de Physique et de Chimie fondés par Ernest Solvay lui permettant ainsi des échanges fructueux avec Albert Einstein.

De 1933 à 1940, il préside le Conseil scientifique de l'Institut Pasteur de Paris.

¹Le nom de ce savant s'écrit tantôt " Metchnikov ", tantôt " Metchnikoff ". Nous avons choisi " Metchnikov " tel que repris dans le Petit Robert des noms propres sauf dans les citations où nous avons respecté l'orthographe choisie par l'auteur.

A la fin de sa vie, il se passionne pour l'astronomie et écrit en 1956 un ouvrage " *Eléments d'Astronomie* " décrivant la mécanique céleste.

Jules Bordet décède à Ixelles le 6 avril 1961.

PRINCIPALES RECHERCHES

Les principales contributions scientifiques de Jules Bordet ont également été abondamment revues¹⁻⁵. Nous n'en donnons ici qu'un résumé.

Dès sa première publication, en 1892, Jules Bordet s'intéresse au combat entre la virulence des agents infectieux et les défenses de l'organisme. C'est donc dans ce domaine, et, plus particulièrement dans celui de l'immunité humorale, qu'il s'investit à l'Institut Pasteur de Paris (1895-1901). Parmi les mécanismes responsables de la lyse des bactéries, il met en évidence le rôle respectif des substances " sensibilisatrices " spécifiques d'un agent infectieux déterminé et un facteur sérique thermolabile universel, " l'alexine ". Dans la nomenclature actuelle, les substances sensibilisatrices sont les anticorps et l'alexine est le système du complément. Il montre que l'alexine se fixe aux germes sensibilisés et que cette réaction peut être utilisée pour le sérodiagnostic *in vitro* des maladies infectieuses. C'est le test de " fixation du complément ". Jules Bordet démontre également la présence dans le sérum d'une espèce donnée d'anticorps naturels contre les globules rouges d'autres espèces.

À son retour à Bruxelles, il poursuit ses recherches en bactériologie et en immunologie avec son beau-frère Octave Gengou. Jules Bordet découvre et identifie en 1906 le bacille responsable de la coqueluche, découverte qui a permis une avancée exceptionnelle des connaissances en bactériologie, d'autant que Jules Bordet décrit très précisément les signes cliniques de la maladie causée par cette bactérie mais aussi la pathogénèse de l'infection et le développement des réponses immunitaires. La plupart de ces observations sont toujours d'actualité. Un peu plus tard, toujours dans le domaine de la bactériologie, Jules Bordet identifie les agents de la diphtérie aviaire (1907) et de la péripneumonie bovine (1909).

Jules Bordet approfondit la nature du complexe antigène-anticorps. En opposition avec Paul Ehrlich, il défend l'hypothèse d'une liaison en proportions variables, laquelle se vérifiera 20 ans plus tard.

Il s'intéresse à la réaction anaphylactique décrite par Charles Richet (prix Nobel de Médecine 1913) et émet l'hypothèse que les substances responsables de cette réaction sévère agissent comme l'alexine. On apprendra en 1975 que le complément provoque la libération d'histamine, médiateur de la réaction allergique.

De 1901 à 1920, Jules Bordet étudie aussi les mécanismes de la coagulation du sang et y démontre le rôle des plaquettes sanguines.

De 1925 à 1946, il s'intéresse aux bactériophages. Il en démontre divers mécanismes dont le rôle du calcium dans l'action bactériolytique, mais son hypothèse selon laquelle l'action lytique est due à des produits d'altération de la bactérie par le virus ne se vérifiera pas.

Enfin, Jules Bordet montre, en 1924, que le colostrum et le lait maternel contiennent des principes bactériolytiques qui confèrent une immunité passive au nouveau-né.

LE PARADIGME " JULES BORDET "

La curiosité scientifique

Dès l'adolescence, Jules Bordet porte un intérêt à la science. Il construit un laboratoire de chimie dans la maison familiale à Soignies. Ses carnets d'écolier et ses herbiers témoignent du soin particulier qu'il apporte aux domaines scientifiques. Sa curiosité scientifique le pousse, pendant ses études universitaires, à s'initier à la recherche dans le laboratoire de Léo Errera à l'Institut de Botanique de l'ULB. Elie Metchnikov avait montré que la virulence des bactéries augmentait après leur passage dans un animal immunisé contre elles par une vaccination. Jules Bordet veut en comprendre le mécanisme. Il développe un modèle expérimental original inspiré de celui mis au point par son frère Charles Bordet dans le laboratoire de Jean Massart. Ce modèle lui permet de mesurer l'attraction des globules blancs par diverses bactéries. Il conclut que les globules blancs, phagocytant en priorité les bactéries les moins virulentes sélectionnent indirectement les plus virulentes. Ce travail, signé " Jules Bordet, étudiant en médecine ", est publié, en 1892 dans les Annales de l'Institut Pasteur⁷.

L'esprit préparé

Louis Pasteur, dans son discours de Douai du 7 décembre 1858, affirmait que " Dans les champs de l'observation, le hasard ne favorise que les esprits préparés ". Pour Jules Bordet, le passage dans le laboratoire de Léo Errera fut très certainement une bonne préparation à la recherche, mais c'est sans doute son séjour à l'Institut Pasteur de Paris qui l'a portée à maturité. L'Institut Pasteur de la fin de ce XIX^e siècle était, sans jeu de mot facile, un véritable " bouillon de culture " des grands noms du combat contre les infections. A côté d'Elie Metchnikov (prix Nobel de Médecine 1908 pour ses travaux sur la phagocytose), on trouve Émile Duclos (proche collaborateur de Louis Pasteur sur les fermentations et les maladies microbiennes), Émile Roux (le premier à avoir traité la diphtérie par un sérum dirigé contre la toxine diphtérique), Alphonse Laveran (prix Nobel de Médecine 1907 pour la découverte de l'hématozoaire responsable du paludisme), Alexandre Yersin (qui a identifié le bacille de la peste lors d'une épidémie à Hong Kong) et Albert Calmette (qui a développé les sérums contre les venins de serpents et qui a, plus tard, en collaboration avec Camille Guérin, mis au point le vaccin préventif contre la tuberculose)⁸.

La liberté et l'indépendance scientifiques

On ne peut qu'être frappé par la liberté scientifique dont Jules Bordet a bénéficié et par l'indépendance d'esprit dont il a fait preuve. Il n'est pas anodin de relever qu'il est seul à signer son premier article scientifique, publié alors qu'il était encore étudiant, tandis que son mentor de recherche, Léo Errera, ne figure qu'au paragraphe des " remerciements " en fin d'article.

Lorsque Jules Bordet rejoint le laboratoire d'Elie Metchnikov, le débat fait rage concernant les moyens de défense des organismes contre les infections⁴. Elie Metchnikov (1845-1916) met en avant le mécanisme cellulaire de la phagocytose. Paul Ehrlich (1854-1915) défend l'immunité humorale avec le rôle des anticorps. Malgré son statut de chercheur débutant, Jules Bordet bénéficie au sein du laboratoire de Metchnikov d'une grande liberté qu'il met à profit pour conduire ses recherches dans le domaine de l'école adverse, celle de l'immunité humorale. Il soulignera même plus tard dans son Traité, que si Metchnikov, en démontrant l'intervention de la phagocytose avait ouvert le chapitre de l'immunité cellulaire, lui-même avait considérablement élargi l'horizon de l'immunisation par la démonstration des mécanismes de l'immunité humorale. L'élève n'a donc pas suivi le maître et a développé sa propre voie de recherche. Aujourd'hui les théories cellulaires et humorales ne sont pas antagonistes mais se complètent. Metchnikov et Ehrlich furent d'ailleurs reconciliés en partageant le prix Nobel de Physiologie ou Médecine en 1908 " pour leurs travaux sur l'immunité ".

Lorsqu'en 1897, la peste bovine, une épidémie que l'on sait aujourd'hui due à un virus, ravageait le bétail en Afrique du Sud tuant 80 % des animaux infectés, les anglais des colonies du Cap et du Natal firent appel à l'aide de Robert Koch tandis que l'état indépendant du Transvaal sollicita l'Institut Pasteur de Paris qui y envoya Jules Bordet et Jean Danysz. En Afrique du Sud, Robert Koch (prix Nobel de Médecine 1905 pour ses travaux sur la tuberculose) s'inspirant d'un traitement empirique utilisé par les fermiers de l'État d'Orange, administre aux animaux sains de la bile d'un animal malade et estime obtenir une immunisation satisfaisante. Il recommande le procédé aux autorités du Cap. Jules Bordet rencontre Robert Koch mais souhaite vérifier lui-même l'efficacité de l'immunisation proposée. Il constate que la méthode de Robert Koch ne protège de la mort qu'un nombre restreint d'animaux. Il se tourne alors vers la sérothérapie. Il inocule le principe infectieux à des animaux spontanément guéris de la peste bovine et donc immunisés. Il obtient alors un sérum hyper-immun contre la maladie. Son effet protecteur est cependant de courte durée. Bordet observe néanmoins que des animaux sains ayant reçu récemment le sérum hyper-immun ne développaient qu'une forme bénigne de la maladie lorsqu'ils entraient en contact avec un animal malade. De plus, ils étaient immunisés pour une très longue période. Dès lors, Bordet inocule directement

du sang virulent aux animaux sains sous la couverture du sérum hyper-immun. Après une courte maladie bénigne, les bovins se trouvent définitivement protégés de la peste bovine et l'épidémie prend fin⁹. Jules Bordet n'a donc pas été impressionné par la renommée scientifique de Robert Koch et a préféré s'en remettre aux faits qu'il a lui-même vérifiés. Sa liberté d'esprit l'a conduit à développer une approche originale dont l'efficacité a été attestée par des résultats concrets.

La logique du modèle expérimental et la stricte référence aux faits

A la fin du XIX^e siècle, nombreux étaient les agents infectieux qui n'étaient pas encore identifiés. Les chercheurs étaient de plus confrontés au défi de prouver qu'un germe observé sous le microscope dans une lésion clinique était bien la cause de la maladie. Ils se sont ralliés au principe énoncé par Robert Koch⁴. Ce principe définit les conditions à réunir pour prouver qu'un agent est bien la cause d'une maladie :

- Le germe doit être observé en abondance dans tous les organismes qui souffrent de la maladie ;
- Le germe doit être isolé d'une lésion de l'organisme malade et doit se développer seul en culture ;
- Le germe cultivé doit causer la même maladie quand il est inoculé à un organisme sain ;
- Le germe isolé de l'organisme rendu malade doit être identique au germe original.

Ainsi définie la méthode, il fallait encore des outils. Au tournant des XIX^e et XX^e siècles, les outils de la recherche expérimentale dans le domaine des maladies infectieuses étaient relativement limités. On peut citer le microscope, les bouillons de culture et les animaux d'expérience.

Pour l'identification des agents infectieux, le microscope est la clé de voute (figures 1-3). Ses niveaux de performances variables ont fait que certains ont reconnu ce que d'autres n'avaient pas vu ou que d'aucuns ont vu et décrit ce qui n'existait pas. La qualité de l'instrument est capitale mais la rigueur de l'observateur l'est tout autant. Ce sera le cas dans la découverte de l'agent de la syphilis (voir *infra*).

Selon le principe de Koch, après avoir identifié sous le microscope le germe suspect, il faut encore réussir à le mettre en culture et, de fait, trouver le milieu de culture qui lui convient. Ce fut un élément capital dans l'identification de l'agent de la coqueluche (voir *infra*).

Enfin, pour conclure avec le principe de Koch, les germes qui ont proliféré dans le bouillon de culture doivent être inoculés à un animal pour vérifier qu'ils y reproduisent à l'identique la maladie observée en clinique humaine.

Les animaux d'expérience ont aussi d'autres utilités. Jules Bordet y a notamment eu recours pour décrypter les mécanismes de l'immunité humorale. Enfin, les animaux ont largement été utilisés par les

Figure 1 : Des microscopes comme celui que l'on voit ici auprès de Jules Bordet photographié en 1909 ont été produits à la fin du XIX^e siècle par la plupart des grandes marques. Tous ces instruments étaient très semblables. Il s'agissait du modèle abouti à l'époque. Il restait à les munir d'objectifs et d'oculaires selon les besoins et les moyens financiers. © Institut Pasteur de Paris/Archives Jules Bordet, avec permission.



Figure 2 : Le microscope avec lequel Jules Bordet est photographié ici en 1920 est un modèle prestigieux de chez Carl Zeiss. Ce haut de gamme se distinguait par un nouveau système de mise au point fine, plus ergonomique et plus précise. Surnommé " Bierseidel " en raison de sa poignée qui fait penser à une chope de bière fut commercialisé de 1898 jusque dans les années 1920. Les objectifs apochromatiques et oculaires appariés, préférables à toute autre combinaison, sont plus onéreux que ceux des gammes ordinaires. © Institut Pasteur de Paris/Archives Jules Bordet, avec permission.

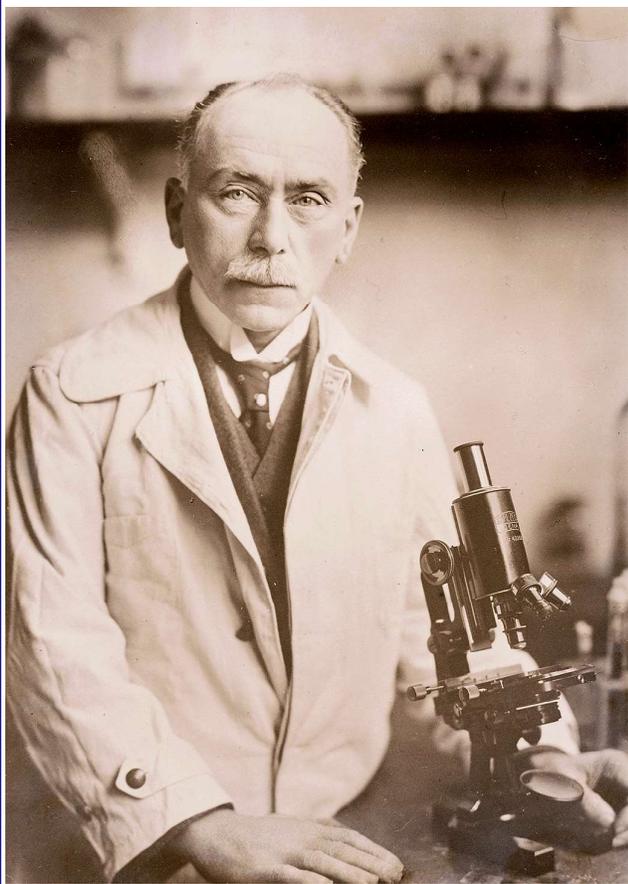


Figure 3 : Jules Bordet au microscope dans son bureau (sans date). Le microscope sur lequel se penche Jules Bordet ici est un " statif L " lancé par Zeiss en 1933. La vision binoculaire moderne était apparue chez Leitz en 1913. Les premiers objectifs " plans " mis sur le marché par Zeiss en 1938 offraient une image nette en même temps sur toute son étendue. Le modèle L sera étoffé jusqu'à l'apparition d'un nouveau concept dans les années 1950, notamment par l'intégration de l'éclairage électrique dans sa base. © Institut Pasteur de Paris/Musée Pasteur, avec permission.



pastoriens pour préparer les sérums thérapeutiques et les vaccins ainsi que pour en tester l'efficacité et l'innocuité.

La démarche qui a conduit Jules Bordet à découvrir **le rôle de l'alexine** dans la réaction immunitaire et à ouvrir la voie du sérodiagnostic des maladies infectieuses est un modèle du genre. En s'inspirant de la description qu'il en a fait lui-même¹⁰, on peut en donner le résumé schématique suivant :

La première série des expérimentations démontre que :

- Lorsque l'on met *in vitro* un vibron cholérique en contact avec le sérum issu d'un animal vacciné contre le choléra, sérum que Jules Bordet appelle un choléra-sérum, on observe sous le microscope la lyse du vibron. Ce sérum ne lyse cependant pas d'autres types de vibrions ;
- Le sérum d'un animal non immunisé contre le choléra, appelé un animal neuf, n'a pas la capacité de lyser *in vitro* le vibron cholérique ;
- Si le choléra-sérum est préalablement chauffé à 55°, il perd sa capacité à lyser le vibron cholérique ;
- Si on ajoute au choléra-sérum préalablement chauffé à 55°, du sérum d'un animal neuf, le mélange retrouve la capacité à lyser le vibron cholérique.
- Les mêmes expériences peuvent être reproduites en utilisant des globules rouges de lapin à la place du vibron cholérique, du sérum de cobaye immunisé contre les globules rouges de lapin à la place du choléra-sérum et du sérum de cobaye neuf comme sérum normal. Dans le résultat observé, la bactériolyse est remplacée par l'hémolyse.

Jules Bordet peut ainsi tirer ses premières conclusions :

- Il existe dans tous les sérums, des organismes immunisés comme des organismes neufs, une

substance thermolabile universelle capable de provoquer *in vitro* une bactériolyse ou une hémolyse pour autant que la cible, la bactérie ou le globule rouge, ait été sensibilisée préalablement par un contact avec un sérum issu d'un animal spécifiquement immunisé contre elle. La substance thermolabile universelle est appelée " alexine " (du grec *alexein*, prévenir, protéger). La substance spécifique, résistante à la chaleur, présente uniquement dans les sérums des animaux immunisés contre une cible spécifique est appelée " substance sensibilisatrice ". La nomenclature actuelle identifie l'alexine au système du complément et les substances sensibilisatrices aux anticorps, les cibles étant les antigènes.

Des expériences complémentaires de Jules Bordet indiquent cependant que cette action de l'alexine sur des cibles sensibilisées ne conduit pas toujours à la destruction de la cible. Ainsi la bactériolyse s'observe avec le vibrion cholérique et le *Proteus vulgaris* mais ne s'observe pas avec les bacilles de la peste, du charbon, du rouget du porc et de la typhoïde. " La gravité ", écrit Jules Bordet, " du dommage causé aux microbes par l'absorption de l'alexine varie avec l'espèce microbienne considérée ".

Une deuxième série d'expérimentations démontre que :

- Lorsqu'un choléra-sérum additionné de sérum neuf normal a été mis un certain temps en contact *in vitro* avec des vibrions cholériques -et les a lysés-repris et remis en contact *in vitro* avec de nouveaux vibrions cholériques, il est incapable de les lyser. Si on introduit du sérum neuf normal dans le milieu, la lyse des vibrions survient à nouveau.

Jules Bordet peut donc conclure que l'alexine, en présence *in vitro* d'une cible sensibilisée, se fixe sur cette cible et disparaît du sérum. Quelques expériences complémentaires montrent que ce phénomène reste vrai que la cible sensibilisée ait été ou non détruite lors de la fixation de l'alexine.

Par un coup de génie Jules Bordet imagine alors qu'il est possible " de détecter la présence d'une substance sensibilisatrice dans un sérum antimicrobien par la propriété dont cette substance est douée de faire absorber l'alexine par le microbe qu'elle impressionne ". Le sérodiagnostic est né.

Pour démontrer la présence ou l'absence d'alexine dans un sérum, Jules Bordet utilise l'hémolyse de globules rouges sensibilisés. Pratiquement, il administre des globules rouges de lapin à un cobaye. Il prélève le sérum de ce cobaye et le chauffe à 55°. Il met *in vitro* ce sérum en présence de globules rouges de lapin. Il y ajoute le sérum à tester. Si celui-ci contient de l'alexine, il y aura hémolyse. S'il n'en contient pas, il ne se passera rien.

Jules Bordet et Octave Gengou testent la validité de la technique imaginée. Ils obtiennent de Fernand

Widal l'autorisation de prélever le sérum de deux patientes au trentième jour de la convalescence d'une fièvre typhoïde. Ils chauffent ces sérums typhiques à 56° pendant une demi-heure. D'autre part, sachant qu'ils n'ont jamais été atteints de fièvre typhoïde, ils se prélèvent du sérum. Une partie est mise de côté, ce sera le sérum alexique normal. L'autre partie est chauffée à 56°, pendant une demi-heure, ce sera le sérum normal chauffé. Ils mettent alors, *in vitro*, le bacille d'Eberth en présence du sérum alexique et du sérum normal chauffé. Après un certain temps, le mélange est mis en contact avec des globules rouges de lapin sensibilisés. Ceux-ci sont hémolysés. L'alexine était donc bien présente. Ils mettent ensuite, *in vitro*, le bacille d'Eberth en contact avec le sérum alexique et le sérum chauffé des patientes typhiques. L'addition des globules rouges sensibilisés ne produit pas d'hémolyse. L'alexine a donc été consommée signifiant que le sérum des patientes typhiques contenait bien des substances sensibilisatrices spécifiques pour le bacille d'Eberth. Elles avaient donc bien été atteintes de la fièvre typhoïde. Si ces sérums spécifiques ne sont guère capables de lyser le bacille d'Eberth ils ont cependant le pouvoir de faire absorber l'alexine par leur cible démontrant l'utilité diagnostique du **test de fixation de l'alexine**.

Ainsi ouverte la voie du sérodiagnostic, la réaction de fixation de l'alexine a inspiré, en 1905, August von Wassermann (1866-1925) et ses collègues A. Neisser et C. Bruck pour le diagnostic de la syphilis par un test sérologique. *In vitro*, ils ont mis en présence le sérum d'un patient suspect de syphilis avec des extraits de foie hérédosyphilitique et ont testé la fixation de l'alexine par l'absence d'hémolyse de globules rouges de mouton sensibilisés par un sérum de lapin immunisé contre ces globules rouges. C'est le test de Bordet-Wasserman ou BW¹¹.

En 1913, César Gerreiro et Astrogaldino Machado à l'Institut de Carlos Chagas à Rio de Janeiro ont utilisé le test de fixation de l'alexine pour mettre au point le sérodiagnostic de la maladie de Chagas. Ce test a servi pendant plus de cinquante ans pour détecter des milliers de sujets en Amérique latine (communication personnelle de Yves Carlier).

La rigueur et l'honnêteté scientifiques

La rigueur scientifique de Jules Bordet sera illustrée par la **découverte de l'agent de la syphilis**. Ainsi, en 1902, Jules Bordet et Octave Gengou observent sous le microscope un prélèvement issu d'un chancre syphilitique. Ils y identifient des spirilles. En 1905, Jules Bordet rappellera à Elie Metchnikov cette observation¹² :

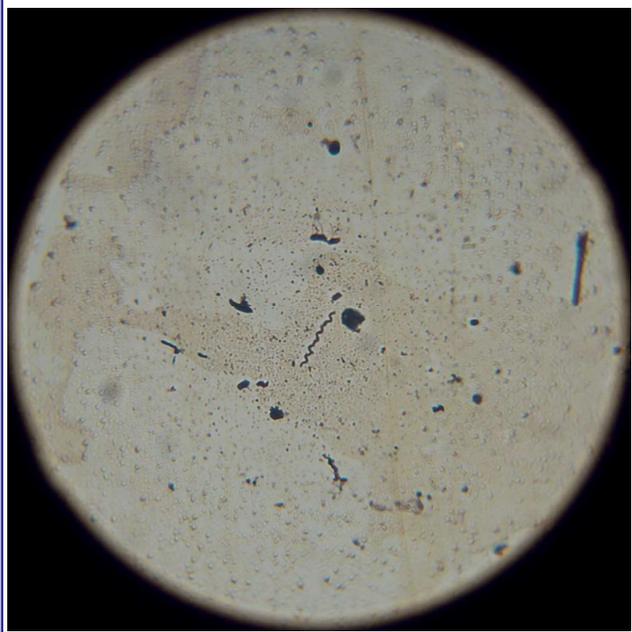
Après avoir examiné pendant un temps très prolongé un chancre syphilitique, nous avons observé dans les couches profondes des spirilles à peine plus colorés que l'arrière-fond et d'une finesse si extraordinaire que l'on pouvait facilement passer à côté... Nous étions évidemment très excités mais en

dépit d'examens très attentifs de prélèvements ultérieurs nos recherches sont restées négatives... De plus, nous avons observés des spirilles très semblables dans des frottis de gorge de sujets sains... Nous n'avons donc pas osé conclure que les spirilles de nos premières observations avaient quelque chose à voir avec la syphilis...

Il reviendra à Fritz Schaudinn (1871-1906) et Éric Hoffmann (1868-1959) de publier, en 1905, la description de l'agent responsable de la syphilis, un spirille très pâle qui fut appelé *Treponema pallidum* (figure 4). Ce tréponème est donc difficile à voir sous le microscope. Selon une hypothèse, Schaudinn aurait disposé d'un objectif apochromatique de Zeiss plus performant³. Cette hypothèse ne nous convainc pas. En effet, Benoît Dujardin (1884-1953), professeur de dermato-syphiligraphie à l'ULB, rapporte une communication que lui a faite Jules Bordet en 1942¹³. Après avoir relaté les observations ci-dessus, Jules Bordet continue :

J'ai immédiatement écrit à Metchnikoff en lui dessinant ce que j'avais vu et en le priant de rechercher cela chez le chimpanzé auquel il communiquait la maladie... Mon (sic) Metchnikoff (sa vue était médiocre et le spirille était vraiment difficile à voir) ne le retrouva pas... Craignant que le spirille ne fût une contamination du chancre, je n'osai publier ce résultat...

Figure 4 : Tréponème pâle sous le champ d'un microscope muni d'un objectif apochromatique d'époque. On reconnaît la forme en spirille au milieu du champ. Diamètre du champ observé : 0,1 mm.
© Pierre Devahif.



Deux ans après, en 1905, Metchnikoff m'écrivit que Schaudinn lui avait montré les préparations qu'il venait de faire et que ces préparations faisaient voir un spirille absolument identique à celui que je lui avais signalé : la comparaison des préparations de Schaudinn et de la mienne était décisive...

Elie Metchnikov reconnu d'ailleurs le fait dans une communication qu'il fit, avec Emile Roux, à l'Académie de Médecine de Paris le 16 mai 1905¹⁴ :

Nous ne connaissons qu'un seul cas où l'on ait vu le sp. pallida avant Schaudinn, seulement il s'agit d'une observation inédite. Il y aura bientôt trois ans que MM. Bordet et Gengou, à Bruxelles, ont trouvé dans un chancre un assez grand nombre de spirilles très minces tournés en tire-bouchon et à peine colorés. Naturellement MM. Bordet et Gengou se sont sentis enthousiasmés par cette constatation... mais n'ayant pu trouver ce microbe dans d'autres accidents... ils ont été découragés...

On voit donc qu'il ne s'agit pas de la performance du microscope mais bien d'une rigueur scientifique peut-être excessive qui a amené Jules Bordet à renoncer à une publication qu'il estimait prématurée. Il conclura d'ailleurs dans sa lettre à Benoît Dujardin :

Voilà ce que c'est d'avoir trop de scrupules au moment de communiquer une trouvaille ! ... Enfin, j'ai eu plus de chance avec la coqueluche qui m'a été fournie par mes gosses.

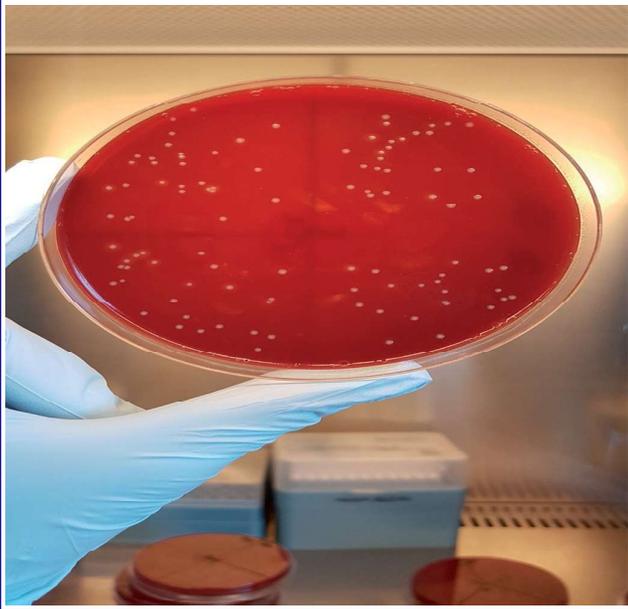
Cette dernière réflexion ouvre la voie pour illustrer le rôle du coup de pouce du hasard dans la recherche scientifique.

La sérendipité

La sérendipité est le phénomène par lequel une découverte scientifique peut survenir par le hasard de circonstances favorables¹⁵. L'identification et l'isolement du bacille responsable de la **coqueluche** par Jules Bordet et Octave Gengou servira d'exemple¹⁶.

Le hasard des circonstances est d'abord ici une histoire familiale. Deux enfants de Jules Bordet furent en effet atteints par la coqueluche. En 1900, Jules Bordet analyse les expectorations émises par une de ses filles. Il est frappé par la présence de bacilles de très petites tailles et en très grande abondance. Il émet l'hypothèse que ce bacille est l'agent de la maladie. Il n'arrive cependant pas à l'isoler et à le faire proliférer dans un milieu de culture. Il renonce donc provisoirement à faire état de son hypothèse. Il s'emploie cependant avec son beau-frère, Octave Gengou, à la confection d'un milieu de culture susceptible de permettre la prolifération *in vitro* du bacille suspect. Ce milieu est composé à parties égales de sang défibriné et d'extraits de pommes de terre glycerinés et gélosés, un bouillon de culture désormais appelé "**le milieu de Bordet-Gengou**" (figure 5), milieu qui est encore aujourd'hui utilisé dans les laboratoires de bactériologie après quelques adaptations minimales. En 1906, à partir des expectorations du jeune Paul, atteint à son tour de la coqueluche, Bordet et Gengou parviennent à cultiver le bacille de la coqueluche sur leur milieu de culture qui, par chance, convient au bacille. Ils nomment ce bacille *Haemophilus pertussis*, *Haemophilus* signifiant " ami

Figure 5 : Milieu de Bordet-Gengou pour la mise en culture du bacille de la coqueluche. Bouillon de culture fait d'un mélange à parts égales de sang défibriné et d'extraits de pommes de terre glycérisés et gélosés. © Anaïs Thiriard.



du sang ". Plus tard, le bacille sera appelé *Bordetella pertussis* en reconnaissance de sa découverte par Jules Bordet.

Bordet et Gengou mettent ensuite en évidence l'apparition dans le sérum des enfants convalescents d'un anticorps qu'ils ne trouvaient jamais dans le sérum d'enfants non atteints confirmant les possibilités d'un sérodiagnostic.

Ils extraient aussi la toxine de la bactérie et montrent son intense pouvoir nécrosant sur les tissus de l'arbre respiratoire du cobaye. Ils concluent alors à sa responsabilité dans l'irritation des voies respiratoires, cause des quintes de toux.

Enfin, grâce à la mise en culture de la bactérie, Jules Bordet est capable d'en obtenir une grande quantité. Après en avoir éliminé la toxine néfaste, il peut préparer un vaccin qu'il utilisera soit de façon thérapeutique dès l'apparition des premiers symptômes, soit de façon prophylactique. Ce premier vaccin contre la coqueluche est à la base du vaccin dit "à cellules entières", qui est encore largement utilisé dans le monde.

L'HERITAGE ACTUEL DE JULES BORDET

Les sérothérapies

La sérothérapie est toujours d'actualité¹⁷. Jules Bordet a largement contribué à son développement. Si Emil von Behring et Danshaku Kitasato Shibasaburô en Allemagne et Emile Roux à Paris ont été les pionniers de cette thérapeutique qui a sauvé des milliers d'enfants de la diphtérie et du tétanos, ce sont les travaux fondamentaux de Jules Bordet sur l'alexine qui ont permis d'élucider son mécanisme d'action. C'est

aussi à Jules Bordet que l'on doit le succès de la sérothérapie contre la peste bovine, jetant les bases de la vaccination qui finira par vaincre cette maladie qui a décimé le bétail durant des siècles.

La sérothérapie, à ses débuts, nécessitait la collecte de quantités très importantes de sérum d'animaux immunisés (des chevaux le plus souvent), la standardisation des lots, leur conditionnement et leur distribution. L'évolution moderne de la sérothérapie s'est donc orientée vers la purification de la fraction active du sérum, les anticorps ou "immunoglobulines dites polyclonales". Cette démarche va permettre de réduire le risque de la maladie sérique responsable de réactions allergiques. Ces immunoglobulines polyclonales sont encore utilisées aujourd'hui pour prévenir ou traiter plusieurs maladies infectieuses¹⁸.

C'est cependant l'invention d'une méthode permettant d'obtenir des "anticorps monoclonaux" qui ouvre véritablement l'ère de l'immunothérapie moderne. Ses auteurs, César Milstein et Georges Köhler, seront récompensés par le Prix Nobel de Physiologie ou Médecine en 1984. Depuis les premiers succès spectaculaires enregistrés à la fin des années 1990 dans le traitement du cancer du sein, de l'arthrite rhumatoïde et de la maladie de Crohn, plus de 70 anticorps monoclonaux ont été approuvés par les autorités réglementaires de santé. Dans le domaine des maladies infectieuses, ils représentent une des armes les plus prometteuses dans la lutte contre les grandes menaces que représentent la grippe pandémique, le syndrome respiratoire du Moyen-Orient, la maladie à virus Zika et l'infection par le virus Ebola, dernier exemple en date^{19,20}.

De l'hémolyse à la cytolyse

Appliquant aux globules rouges la démarche qu'il avait appliquée avec succès aux bactéries, Jules Bordet a démontré que l'immunisation à l'égard de sang étranger confère au sérum le pouvoir de détruire ces globules rouges. Tout comme l'activité antimicrobienne, cette activité hémolytique fait intervenir l'action conjointe d'anticorps et du complément. Ces travaux ont inspiré Karl Landsteiner et ont conduit ce dernier à décrire les groupes sanguins en 1901.

La capacité des anticorps à détruire des cellules - ces anticorps tueurs sont qualifiés de "cytolytiques" - ouvrira la voie à la découverte des antigènes tissulaires à l'origine du rejet des greffes. Aujourd'hui, la détermination des groupes tissulaires fait partie de la routine de la médecine de transplantation d'organes. Cette capacité sera aussi à l'origine de nombreuses applications médicales, comme l'administration d'immunoglobulines anti-Rhésus pour la prévention de la maladie hémolytique du nouveau-né et l'injection d'anticorps anti-lymphocyte pour traiter ou prévenir le rejet de greffes d'organes. Plus récemment, des anticorps monoclonaux cytolytiques ont permis des avancées décisives dans le domaine du cancer. Ainsi, le trastuzumab a révolutionné le traitement du cancer du

sein, le rituximab celui des lymphomes et le cetuximab celui du cancer colique.

Le système du complément

La contribution fondamentale majeure de Jules Bordet à la compréhension de l'immunité reste sa découverte du système du complément. Nous avons détaillé ci-dessus comment Jules Bordet avait démontré, grâce à une approche expérimentale faisant appel à la fois à la physiologie, la chimie et la microbiologie, que la capacité du sérum d'animaux immunisés à tuer des microbes ou détruire des globules rouges était liée à l'action conjointe d'anticorps spécifiques et d'une substance dénommée alexine. Il s'avérera que l'alexine correspond en fait à un ensemble de protéines formant le système du complément.

Nous savons aujourd'hui que le complément est non seulement au cœur des défenses anti-infectieuses mais aussi un déterminant essentiel de nombreuses maladies liées à des désordres du système immunitaire.

Si Jules Bordet avait anticipé le rôle du complément dans l'anaphylaxie, ce n'est qu'un siècle plus tard que son implication dans les pathologies inflammatoires et auto-immunes a été démontrée²¹. Certaines d'entre elles, comme l'hémoglobinurie paroxystique nocturne et le syndrome hémolyse-urémie atypique sont causées par une anomalie génétique conduisant à une activation anormale du système du complément. D'autres sont liées au rôle du complément dans les dommages liés à la reperfusion d'organes souffrant d'ischémie, ou dans les maladies auto-immunes causées par des anticorps cytolytiques. C'est le cas de la myasthénie grave dont la destruction des jonctions neuro-musculaires s'explique par un mécanisme analogue à celui décrit par Jules Bordet pour les bactéries et les globules rouges. Il en est de même de la neuromyélie optique. Le complément apparaît donc comme une cible thérapeutique dans de nombreuses maladies²¹. C'est sur cette base qu'a été développé l'eculizumab (Soliris®), un anticorps monoclonal dirigé contre le composant C5 du complément. D'une efficacité indubitable, ce produit de la biopharmacie a été à l'origine des premiers débats sur les coûts exorbitants des nouveaux traitements pour les maladies rares. Un autre produit de la biotechnologie doit être mentionné ici : il s'agit de l'inhibiteur du composant C1, utilisé pour traiter l'angioedème héréditaire causé par une mutation du gène codant pour cette protéine. La recherche autour des nouvelles thérapeutiques ciblant le complément s'est encore intensifiée tout récemment ; elle est à l'origine du rachat récent de la compagnie Ra Pharmaceuticals par UCB.

Ainsi, le système du complément fait encore aujourd'hui l'objet de nouveaux développements et de nouvelles applications²². Comme à l'époque, l'innovation surgit de la fertilisation croisée entre de multiples disciplines. Jules Bordet l'a magnifiquement exprimé

dans cet aphorisme publié en 1920 : *L'un des grands services que chaque science peut rendre à nos recherches, c'est de nous inviter, en nous servant d'introductrice, à la quitter pour sa voisine.*

BIBLIOGRAPHIE

1. Beumer J. Jules Bordet 1870-1961. J Gen Microbiol.1962;29:1-18.
2. Govaerts A. Jules Bordet (1870-1961). Rev Med Brux. 1999;20:A185-8.
3. Schmalstieg FC, Goldman AS. Jules Bordet (1870-1961) : A bridge between early and modern immunology. J Med Biography. 2009;17:217-24.
4. Schmalstieg FC, Goldman AS. Birth of the science of immunology. J Med Biography. 2010;18:88-98.
5. Cavaillon JM, Sansonetti P, Goldman M. 100th anniversary of Jules Bordet's Nobel Prize : The tribute to a founding father of immunology. Frontiers in Immunology. 2019;10:2114.
6. Bordet J. Traité de l'immunité dans les maladies infectieuses. Paris:Masson;1920:720 p.
7. Bordet J. Adaptation des virus aux organismes vaccinés. Annales de L'Institut Pasteur. 1892;6:328-34.
8. Perrot A, Schwartz M. Pasteur et ses lieutenants, Roux, Yersin et les autres. Paris:Odile Jacob;2013:270 p.
9. Mammerickx M. La peste bovine, Jules Bordet et le centre sérumigène de Cureghem. Ann Med Vet. 2003;147:197-205.
10. Bordet J, Gengou O. Sur l'existence de substances sensibilisatrices dans la plupart des sérums antimicrobiens. Annales de l'Institut Pasteur. 1901;15:289-302.
11. Tilles G. Il y a 100 ans : le BW – avatars d'une découverte. Presse Médicale. 2007;36:366-69.
12. Zylberszac S. A propos de la découverte du tréponème pâle. Rev Med Brux. 1961;17:333-48.
13. Dujardin B. Propos sur la syphilis et son histoire. Union Chimique Belge. Anvers:Ed. imprimerie Buschmann;1949:111-2.
14. Jacqué L, Craps M. La dermatologie et la syphiligraphie en Belgique pendant un siècle. In : Cent ans de médecine en Belgique 1830-1930, Le Scalpel. 1931, 84^e année, numéro spécial:193-267.
15. Merton RK Barber E. The travels and adventures of serendipity. Princeton:Princeton University press;2004:313 p.
16. Bordet J, Gengou O. Le microbe de la coqueluche. Annales de l'Institut Pasteur. 1906;20:731-41.
17. Watier H. De la sérothérapie aux anticorps recombinants " nus ". Plus d'un siècle de succès en thérapie ciblée. Med Sci. 2009;25:999-1009.
18. Sparrow E, Friede M, Sheikh M, Torvaldsen S. Therapeutic antibodies for infectious diseases. Bull World Health Organ. 2017;95:235-7.
19. Marston HD, Paules CI, Fauci AS. Monoclonal antibodies for emerging infectious diseases-Borrowing from history. N Engl J Med. 2018;378:1469-72.
20. Levine MM. Monoclonal antibody therapy for Ebola virus disease. N Engl J Med. 2019;381(24):2365-6.

21. Markiewski MM, Lambris JD. The role of complement in inflammatory diseases. From behind the scenes into the spotlight. *Am J Pathol.* 2007;171:715-27.
22. Mastellos DC, Ricklin D, Lambris JD. Clinical promise of next-generation complement therapeutics. *Nat Rev Drug Discov.* 2019;18:707-29.

Correspondance :

J.-L. VANHERWEGHEM
Hôpital Erasme (ULB)
Service de Néphrologie
Route de Lennik, 808
1070 Bruxelles
E-mail : Jean-Louis.Vanherweghem@ulb.be

Travail reçu le 10 décembre 2019 ; accepté dans sa version définitive le 18 décembre 2019.