

A l'ombre de la Fondation Médicale Reine Elisabeth, sur le campus Brugmann : souvenirs des années '70-'90

BERGMANN P.

Chef de Service honoraire, Service de Médecine nucléaire, CHU Brugmann,
Chargé de Cours honoraire, Université libre de Bruxelles (ULB)

Lorsqu'on descend la rue J.-J. Crocq depuis le rond-point de la cité jardin vers la rue Bonaventure, on longe sur la gauche un bâtiment de 2 étages en briques rouges d'une petite centaine de mètres qui fait face au bois de Dieleghem. La façade arrière du bâtiment donne sur le campus de l'Hôpital universitaire Brugmann, site Horta¹. Depuis la rue Crocq, on y pénètre par une large entrée au-dessus de laquelle un bandeau de plaques de céramique porte l'inscription « Fondation Médicale Reine Elisabeth » (F.M.R.E) (illustration 1). Cette belle réalisation art déco due à l'architecte Henri Lacoste fut inaugurée en 1931 pour héberger le siège social de la Fondation, créée en 1926 par S.M. la Reine Elisabeth pour soutenir le développement de la recherche clinique en Belgique.

Illustration 1

Entrée principale de la F.M.R.E, vers la rue J.-J. Crocq (Institut royal du Patrimoine artistique, IRPA).



Illustration 2

Le hall d'entrée (IRPA).



Elle figure régulièrement au programme des Journées du Patrimoine. Outre une partie des laboratoires de biologie clinique de l'Hôpital, les deux niveaux supérieurs ont abrité - et abritent toujours - des laboratoires de l'ULB.

On y entre par un hall spacieux de style orientalisant, dont les parois et les colonnes aux chapiteaux à feuilles d'acanthé sont garnies de plaques de faïence blanches et vertes, éclairé par de beaux vitraux, d'où un large escalier de marbre rouge mène aux surfaces réservées à la recherche, situées au premier étage (illustration 2). Ici, face à l'escalier, l'entrée de la Bibliothèque, un petit bijou sur deux niveaux, avec une galerie supérieure garnie d'une balustrade en fer ornée de coquilles Saint-Jacques. A gauche, une porte donne accès à un long couloir conduisant aux laboratoires.

C'est ici que, dans les années '70, le Pr Pierre-Paul Lambert, Chef du Service de Médecine interne de 1955 à 1975 (illustration 3), dirigeait le Laboratoire de Médecine expérimentale, avec un projet centré sur la physiologie rénale, plus particulièrement le transport transmembra-

Illustration 3

Pr P.-P. Lambert, Chef du Service de Médecine interne de l'Hôpital Brugmann (1955-1975) puis directeur de la F.M.R.E. (1976-1987). (Notice de l'Académie royale de Médecine).



naire au niveau du glomérule, dans la ligne des travaux de Pappenheimer². Des expériences étaient menées chez le chien pour mieux comprendre les mécanismes de la filtration glomérulaire, en particulier le tamisage des macromolécules. Sous anesthésie profonde, l'animal recevait pendant une heure une perfusion de polyvinylpyrrolidone (PVP) marqué à l'I¹²⁵, des macromolécules dont le rayon variait entre < 20 et 80 Å, et d'inuline. L'urine et le plasma récoltés étaient soumis à une chromatographie de filtration sur Sephadex afin de séparer les différentes fractions de PVP en fonction de leur rayon moléculaire et de pouvoir calculer la clairance de ces fractions. Le rapport de ces clairances à celle de l'inuline permettait d'estimer la restriction au passage transmembranaire en fonction du rayon, soit le coefficient de tamisage moléculaire, ϕ . Celui-ci reste voisin de 1 jusqu'à un rayon de 22 Å, puis diminue régulièrement et s'approche de zéro lorsque le rayon dépasse 50 Å. En collaboration avec le Laboratoire de Physique de l'ULB, l'équipe de Lambert avait développé un nouveau modèle mathématique, basé en partie sur la thermodynamique irréversible, pour calculer à partir de ces courbes de tamisage des paramètres physiologiques, tels que le rayon moyen, la distribution de la taille des pores et la pression de filtration. Mr R. Dubois se chargeait de l'analyse mathématique. Les calculs étaient réalisés sur un ordinateur *Control Data* récemment installé au bâtiment des constructions civiles sur le campus du Solbosch (actuellement le Centre de Calcul). Il y avait là une salle de réunion/bureau où, chaque semaine, Lambert réunissait ses proches collaborateurs, parmi lesquels André Verniory et Jean-Pierre Gassée et quelques assistants,

autour d'un « déjeuner-tartines » arrosé de café et terminé inmanquablement par une banane. On y analysait les résultats des calculs « pondus » par le computer, un volumineux paquet de quelques dizaines de pages. Des publications prestigieuses en ont résulté, notamment dans *Kidney International*³ et dans le *Journal of General Physiology*⁴. J.-P. Gassée, qui succéda à Alain Dewever comme Directeur médical du CHU Brugmann, en fit la matière de sa thèse d'agrégation⁵. Un des buts de ces modèles était de mieux comprendre la physiopathologie de la protéinurie. Cependant, la taille des pores estimée à partir des modèles n'expliquait pas la restriction quasi complète de la filtration de l'albumine au niveau de la membrane glomérulaire, puisque des molécules neutres de PVP de plus de 36 Å⁶, le rayon moléculaire approximatif de l'albumine, étaient encore retrouvées en quantité non négligeable dans l'urine. Cette observation conduisit plusieurs groupes à s'intéresser au rôle des charges négatives fixées dans la membrane glomérulaire dans la restriction de la filtration. Parmi eux, le laboratoire de Barry M. Brenner (*Brigham and Women's Hospital*, Boston), où l'on avait montré que des molécules de dextran-sulfate, chargées négativement, comme l'albumine au pH physiologique, n'étaient plus filtrées pour un rayon de plus de 32 Å⁶. Afin de mieux cerner le rôle de ces charges négatives dans la restriction de la filtration de l'albumine, le groupe de Lambert tenta pour sa part de les neutraliser en perfusant dans l'artère rénale du chien de l'albumine rendue cationique. Ce traitement provoqua effectivement de la protéinurie, mais, pour des molécules fortement cationiques, on a également observé des effets généraux très toxiques, notamment des lésions endothéliales et l'agglutination des plaquettes et des hématies, la « maladie des protéines cationiques ». La Fondation Médicale Reine Elisabeth, sous l'impulsion de P.-P. Lambert, organisa en 1982 un symposium international sur la pathogénicité des protéines cationiques, où de nombreux chercheurs d'Europe et des Etats Unis firent part de leur expérience dans ce domaine. Les présentations et les discussions ont été publiées chez Raven Press⁷. Parallèlement, en collaboration avec le Professeur de Pathologie B. Aeikens, de Tübingen, une jeune ingénieure, M. Van Damme, travaillait d'arrache-pied à la modélisation de la circulation dans le réseau capillaire glomérulaire afin de simuler complètement le processus de la filtration⁸.

Un peu plus loin vers la proue du bâtiment, à droite, M. Abramow disposait d'un petit local où il perfusait des tubules rénaux corticaux prélevés sur des lapins, une méthode qu'il avait mise au point dans le laboratoire du Pr J. Orloff au NIH. Il fabriquait lui-même à la forge les micropipettes permettant de perfuser les tubes, une épreuve difficilement surmontable par les jeunes assistants qui souhaitaient travailler avec lui. Elie Cogan fut parmi ceux qui persistent et il y fit sa thèse sur les effets du lithium sur le transport hydrique par le tube collecteur⁹.

A côté se trouvait le laboratoire où Jacques Corvilain, aidé par Nicole Nijs-De Wolf et Agnès Bergans, développa les premiers immunoessais permettant de doser l'hormone parathyroïdienne (PTH) qui joue un rôle majeur dans le développement des complications squelettiques de l'insuffisance rénale chronique, particulièrement lorsqu'elle est traitée par hémodialyse. Corvilain avait ramené d'un séjour aux Etats-Unis des anticorps dirigés contre les épitopes N- et C-terminaux de la PTH¹⁰ permettant de doser des fragments circulants. Malgré leur manque de sensibilité et de spécificité, ces premiers dosages ont aidé au diagnostic des hyperparathyroïdies primaire et secondaire et à la compréhension de la physiopathologie des maladies du métabolisme phosphocalcique¹¹. Après 1986, les dosages radio-immunométriques reconnaissant l'hormone « intacte » les remplacèrent et furent intégrés dans les activités du Laboratoire de Chimie clinique, mais N. De Wolf développa ensuite des essais biologiques de dosage de la PTH, l'un *in vivo* sur le poussin (augmentation de la calcémie), l'autre *in vitro*, basé sur la production d'AMP cyclique par des membranes rénales de chien. Grâce à ces essais, J. Corvilain put démontrer la présence d'une activité PTH-like dans l'urine¹². Lorsque j'eus ramené du laboratoire du Pr Larry Raisz (*University of Connecticut Health Center*) un modèle de résorption osseuse *in vitro*, nous avons utilisé le bio-essai cAMP pour suivre l'activité de la PTH ajoutée au milieu de culture. Nous eûmes la surprise d'observer que le milieu incubé avec les rudiments osseux sans PTH ajoutée stimulait l'adénylate cyclase¹³. Ce fut le point de départ d'un travail auquel participa également Rafik Karmali démontrant que les os produisent un peptide PTH-like, qui s'avéra être le PTHrP (*PTH-Related peptide*) récemment identifié comme responsable de l'hypercalcémie de la malignité^{14,15}. Ce peptide, produit par les ostéoblastes, semble jouer un rôle physiologique local de stimulation de la formation osseuse¹⁶. Anne Demulder a également ramené du laboratoire de Greg Mundy et David Roodman à San Antonio un modèle de culture d'ostéoclastes, les cellules responsables de la résorption de l'os, qui a été utilisé en collaboration avec le CTR pour étudier les conséquences d'une paraplégie sur le développement de ces cellules¹⁷. Utilisant ces mêmes modèles, Thierry Pepersack a démontré que le lithium inhibait la résorption osseuse et le développement des ostéoclastes^{18,19}. Plus tard, on comprit que cette inhibition résultait probablement de l'activation par le lithium de la voie Wnt²⁰.

Autre molécule essentielle dans l'évaluation de la santé osseuse, la vitamine D. Le dosage de son principal métabolite circulant, le 25 hydroxycholecalciférol, fut développé parallèlement par Henry Brauman et Maurice Verbanck. Ensuite, Michel Fuss ramena de Manchester celui, par radio-immunoessai après purification HPLC à l'époque, de son métabolite actif synthétisé par les tubes rénaux, le 1,25 dihydroxycholecalciférol, dont il tira profit pour diverses études cliniques, notamment sur la physiopathologie de la

carence en magnésium²¹ et sur les affections granulomateuses²². Ces développements furent à l'origine de l'intérêt du CHU Brugmann pour les maladies osseuses - intérêt toujours bien présent aujourd'hui avec l'étude épidémiologique de l'ostéoporose (FRISBEE) initiée il y a 15 ans par Jean-Jacques Body.

Qui dit pathologie rénale dit hypertension. La régulation de la tension artérielle fut le domaine d'André Verniory, assisté de Michel Staroukine, avec l'aide technique de Jean-Marie Giot, d'une grande habileté dans la perfusion des artères murines par des cathéters PE10 ou PE50 permettant de suivre la pression artérielle des rats Wistar en expérimentation. Ce groupe développa également les outils pour l'étude du fonctionnement du système rénine/angiotensine²³.

L'anémie est également une complication classique de l'insuffisance rénale. Jean-Pierre Naets s'y intéressa et fut parmi les premiers à montrer que le rein était le principal site de production de l'erythropoïétine²⁴.

La neurologie fut aussi bien représentée à la FMRE. Christian Coërs y installa, avec la collaboration du Dr N. Telerman-Toppet, son laboratoire d'étude morphologique de la jonction neuro-musculaire, un domaine où il fut pionnier²⁵. Et, *last but not least*, ce fut là que J.-J. Vanderhaeghen, alors Chef de la Clinique de Neuropathologie au Service d'Anatomopathologie, mit en évidence la présence dans le système nerveux central, de la cholecystokinine (CCK) ajoutant ce peptide digestif à la liste des neurotransmetteurs^{26,27}.

En 1986, le Conseil d'Administration de la FMRE décida de mettre fin au bail emphytéotique qui la liait aux hôpitaux et le bâtiment fut remis pour un franc symbolique aux bons soins du CPAS. Heureusement, le premier étage et les combles purent rester affectés à la recherche et à l'animalerie pour petits animaux. Ce fut aussi l'année où s'ouvrit sur le campus l'Hôpital des Enfants Reine Fabiola. Le Laboratoire de Pédiatrie dirigé par le Pr Henri Vis s'installa au premier étage de la Fondation. Il en occupa environ la moitié, dont l'ancienne salle d'opération où on réalisait les expériences de tamisage et le bureau où se tenaient les réunions hebdomadaires avec le Pr Lambert. Avec le départ de Jean-Jacques Vanderhaeghen pour le Laboratoire facultaire de Neurophysiologie, les activités se recentrèrent sur le métabolisme phosphocalcique et le métabolisme osseux. Actuellement, le Pr Francis Corazza a repris la direction du Laboratoire de Recherche translationnelle, avec une orientation immunologique.

Site consulté : <https://www.fmre-gske.be/pages/fr/historique.html>

Remerciements : Je remercie mon épouse, Nicole Bingen, qui m'a encouragé à écrire ce texte, pour sa relecture attentive et les corrections qu'elle y a apportées, ainsi que Michel Fuss et Nicole Nijs-De Wolf pour leurs avis.

BIBLIOGRAPHIE

- Du côté de Brugmann, un hôpital dans son siècle. Sous la direction de D. Désir. Bruxelles: Ed. Ercée; 2006.
- Pappenheimer JR. Filtration, diffusion and molecular sieving through peripheral capillary membranes. *Am J Physiol.* 1951;167:13-46.
- Lambert PP, Verniory A, Gassée JP, Ficherouille P. Sieving equations and effective glomerular filtration pressure. *Kidney Int.* 1972;2:131-2.
- Verniory A, DuBois R, Decoodt P, Gassée JP, Lambert PP. Measurement of the permeability of biological membranes. Application to the glomerular wall. *J Gen Physiology.* 1973;62:489-507.
- Gassée JP. Hémodynamique glomérulaire et tamisage des macromolécules de polyvinylpyrrolidone. Thèse d'agrégation, Université libre de Bruxelles, 1974.
- Bennett CM, Glasscock RJ, Chang RLS, Deen WW, Robertson CR, Brenner BM. Permeability of the glomerular capillary wall. Studies of experimental glomerulonephritis in the rat using dextran sulfate. *J Clin Invest.* 1976;57:1287-94.
- Lambert PP, Bergmann P, Beauwens R. The pathogenicity of cationic proteins. Raven Press;1983.
- Lambert PP, Aeikens B, Bohle A, Hanus F, Pegoff S, Van Damme MA. Network Model of Glomerular Function. *Microvascular Research.* 1982;23:99-128.
- Cogan E, Abramow M. Inhibition by lithium of the hydroosmotic action of vasopressin in the isolated perfused cortical collecting tubule of the rabbit. *J Clin Invest.* 1986;77(5):1507-14.
- Arnaud CD. Radioassay of the calcitropic hormones. *Metabolism.* 1973;22(8):1013-20.
- Corvilain J, Manderlier T, Brauman H, Fuss M. Le dosage sanguin de la parathormone [Parathyroid hormone levels in the blood]. *Bull Acad R Med Belg.* 1972;12(5):303-22.
- Nijs-Dewolf N, De Nutte N, Brauman J, Corvilain J. Parathyroid hormone like biological activity in urine. *Clin Sci Mol Med.* 1978;54:349-53.
- Bergmann P, Nijs-De Wolf N, Peppersack T, Corvilain J. Release of parathyroid hormonelike peptides by fetal rat long bones in culture. *J Bone Miner Res.* 1990;5(7):741-53.
- Karmali R, Schiffmann SN, Vanderwinden JM, Hendy GN, Nys-DeWolf N, Corvilain J *et al.* Expression of mRNA of parathyroid hormone-related peptide in fetal bones of the rat. *Cell Tissue Res.* 1992;270(3):597-600.
- Moseley JM, Kubota M, Diefenbach-Jagger H, Wettenhall RE, Kemp BE, Suva LJ *et al.* Parathyroid hormone-related protein purified from a human lung cancer cell line. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1987;84(14):5048-52.
- Miao D, He B, Jiang Y, Kobayashi T, Sorocéanu MA, Zhao J *et al.* Osteoblast-derived PTHrP is a potent endogenous bone anabolic agent that modifies the therapeutic efficacy of administered PTH 1-34. *J Clin Invest.* 2005;115(9):2402-11.
- Demulder A, Guns M, Ismail A, Wilmet E, Fondu P, Bergmann P. Increased osteoclast-like cells formation in long-term bone marrow cultures from patients with a spinal cord injury. *Calcif Tissue Int.* 1998;63(5):396-400.
- Peppersack T, Corvilain J, Bergmann P. Effects of lithium on bone resorption in cultured fetal rat bones. *Europ J Clin Invest.* 1994;24:400-5.
- Peppersack T, Corazza F, Demulder A, Guns A, Fondu P, Bergmann P. Lithium inhibits calcitriol-stimulated formation of multinucleated cells in human long term bone marrow culture. *J Bone Mineral Res.* 1994;9:645-50.
- Glass DA 2nd, Bialek P, Ahn JD, Starbuck M, Patel MS, Clevers H *et al.* Canonical Wnt signaling in differentiated osteoblasts controls osteoclast differentiation. *Dev Cell.* 2005;8(5):751-64.
- Fuss M, Bergmann P, Bergans A, Bagon J, Cogan E, Peppersack T *et al.* Correction of low circulating levels of 1,25-dihydroxyvitamin D by 25hydroxyvitamin D during reversal of hypomagnesemia. *Clin Endocrinol.* 1989;31:318.
- Fuss M, Karmali R, Peppersack T, Bergans A, Dierckx P, Prigogime T *et al.* Are tuberculous patients at a great risk from hypercalcemia? *Quart J Med.* 1988;69:869-78.
- Staroukine MA, Giot JM, Verniory AE. Effect of low doses of angiotensin II perfusion on the hypotensive action of captopril in anaesthetized normotensive and spontaneously hypertensive rats. *J Hypertens.* 1986;4(1):27-33.
- Naets JP. The role of kidney in erythropoiesis. *J Clin Invest.* 1960;39:102-10.
- Coërs C, Woolf AL. The innervation of muscle : a biopsy study. Blackwell, Oxford;1959.
- Robberecht P, Deschodt-Lanckman M, Vanderhaeghen JJ. Demonstration of biological activity of brain gastrin-like peptidic material in the human: its relationship with the COOH-terminal octapeptide of cholecystokinin. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1978;75(1):524-8.
- Schiffmann S, Mailleux P, Przedborsky P, Halleux P, Lostra F, Vanderhaeghen JJ. Cholecystokinin distribution in the human striatum and related subcortical structures. *Neurochem Int.* 1989;14:167-73.

Travail reçu le 8 décembre 2022 ; accepté dans sa version définitive le 20 décembre 2022.

AUTEUR CORRESPONDANT:

P. BERGMANN
 Faculté de Médecine
 Hôpital Brugmann - CP 403/40
 Place Van Gehuchten, 4 - 1020 Bruxelles
 E-mail : pierre.bergmann@chu-brugmann.be