

Jules Bordet, l'un des fondateurs de l'immunologie

M. SIMONET*

RÉSUMÉ

Médecin diplômé de l'Université Libre de Bruxelles, Jules Bordet découvre à 24 ans, alors qu'il est préparateur dans le laboratoire d'Élie Metchnikoff à l'Institut Pasteur, le rôle d'un constituant sérique thermolabile essentiel de l'immunité innée, l'alexine ou complément. Il se fixe au complexe antigène-anticorps, quelle que soit la nature de l'antigène ou de l'anticorps impliqué. La réaction dite de fixation de l'alexine/complément sera appliquée pendant de nombreuses années pour le diagnostic sérologique des maladies infectieuses. En 1901, Bordet prend la direction de l'Institut Pasteur du Brabant, nouvellement créé à Bruxelles, où il poursuit l'étude de l'immunité humorale. Il y entreprendra plus tard, d'une part des investigations sur la coagulation sanguine qui préciseront notamment le rôle des plaquettes dans le processus, et d'autre part des recherches bactériologiques qui conduiront à l'identification en 1906, de la bactérie responsable de la coqueluche, *Bordetella pertussis*. Sa découverte fondamentale en immunologie sera couronnée par l'attribution du Prix Nobel de physiologie/médecine en 1919, le premier décerné à un scientifique belge.

MOTS-CLÉS : immunité humorale, alexine, Élie Metchnikoff, coqueluche, réaction de fixation du complément, Octave Gengou.

I. - INTRODUCTION

La reconnaissance, durant les trente dernières années du XIX^e siècle, du rôle de bactéries dans un grand nombre de maladies humaines et animales comme le charbon, la tuberculose, la diphtérie ou la typhoïde, pour ne citer que quelques exemples, a permis d'entreprendre des études scientifiques sur le mode d'action et l'histopathologie de ces agents infectieux ainsi que sur l'immunité de l'hôte à leur égard. C'est au Russe Elya Metchnikov (patronyme francisé en Metchnikoff) que l'on doit la découverte du rôle clef de cellules particulières, les phagocytes, dans la résistance à une invasion microbienne. En 1882, ce zoologiste spécialisé dans l'embryologie comparée des animaux inférieurs s'installe pour plu-

sieurs mois à Messine où il étudie, dans sa résidence sicilienne du bord de mer, l'origine embryologique des organes de la digestion chez ces êtres vivants. Après avoir placé une larve d'étoile de mer dans de l'eau de mer dans laquelle il a dispersé des grains de carmin, il observe au microscope, grâce à la transparence et à la minceur de la forme embryonnaire de cet échinoderme, une accumulation des cellules amœboïdes du mésoderme autour des grains de carmin. L'idée qu'un mécanisme analogue permettrait à un organisme de se défendre contre une agression

* Professeur honoraire de bactériologie, Faculté de Médecine de Lille.
Michellouis.simonet@gmail.com

lui traverse l'esprit et, fort du résultat expérimental obtenu, il s'empresse d'introduire une épine végétale dans le corps de la larve : il constate, là encore, un afflux cellulaire vers l'écharde. Pour Metchnikoff, un tel phénomène pourrait être impliqué contre les microbes pathogènes et, pour vérifier son hypothèse, il recourt à des daphnies qui sont sujettes à une infestation naturelle par un ascomycète (levure). Leurs corps étant transparents, le devenir des parasites ingérés par ces puces d'eau peut ainsi être suivi aisément par microscopie ; alors, Metchnikoff observe une véritable bataille *in vivo* entre des phagocytes et des levures. Telles sont les deux expériences princeps de la théorie phagocytaire de l'immunité. Après avoir étudié des Invertébrés, Metchnikoff s'intéresse aux Vertébrés, notamment à la grenouille qui résiste naturellement au charbon, et il montre que les bactéries charbonneuses, introduites dans le sac lymphatique dorsal du batracien, sont englobées dans les leucocytes et digérées par ces cellules (1-4). Si la phagocytose joue un rôle clef dans la résistance des animaux inférieurs ou supérieurs à une invasion microbienne, Metchnikoff n'exclut pas pour autant l'existence de facteurs humoraux contribuant à l'immunité innée (5) et son jeune élève, Jules Bordet, va le prouver.

A) La valeur n'attend point le nombre des années

Jules Bordet naît le 13 juin 1870 à Soignies, une petite ville du Hainaut où son père est instituteur. Ses parents et son frère Charles, de deux ans son aîné, migrent à Bruxelles en 1874. Jules débute sa scolarité à l'école primaire de Schaerbeek où enseigne son père et poursuit son enseignement secondaire à l'Athénée Royal de Bruxelles (qui porte aujourd'hui son nom) où il excelle en littérature et en chimie. À treize ans, fasciné par la chimie, il transforme une mansarde de la maison parentale en laboratoire et sa famille vit dans l'angoisse d'une explosion ou d'un incendie ! (6). Mais comme son frère, c'est finalement vers la médecine que Jules s'oriente, à l'âge de 16 ans. Il réussit en un an le premier cycle de deux ans (« candidature ») et obtient, en six ans au lieu de sept, le titre de docteur en médecine de l'Université Libre de Bruxelles avec la plus haute distinction. Alors qu'il est encore étudiant, Jules Bordet débute ses premières recherches en 1891 à l'Institut botanique de Bruxelles, conseillé par le Professeur Léo Errera, un botaniste de renommée internationale auprès duquel il va prendre goût à la recherche (7). Elles sont consacrées à « l'adaptation des virus aux organismes vaccinés », le vibron de Metchnikoff étant choisi comme modèle d'étude. Bordet montre que le renforcement de la virulence de la bactérie, consécutif à plusieurs passages chez des cobayes immunisés, est relié à une diminution de son pouvoir chimiotaxique vis-à-vis des leucocytes. Ses résultats sont publiés en 1892 par les *Annales de l'Institut Pasteur*, dans le numéro de mai, et Jules Bordet signe son

article en tant qu'« étudiant en médecine » (8). Remarqués par la communauté scientifique, ses travaux sont récompensés par l'attribution d'une bourse de voyage par le gouvernement belge. Mais au préalable, Jules exerce la médecine à l'hôpital maritime de Middelkerke (à l'ouest d'Ostende), un établissement spécialisé dans les maladies ostéo-articulaires. Grâce à sa bourse, Jules se rend, sur les conseils du Professeur Errera, dans le laboratoire de Metchnikoff à l'Institut Pasteur en avril 1894.

Depuis 1888, Elya (Élie) Metchnikoff (Figure 1) dirige le service de microbiologie morphologique à l'Institut Pasteur. Ses relations avec Louis Pasteur datent de la création, en 1886, de l'Institut de bactériologie d'Odessa pour la prophylaxie de la rage. Metchnikoff

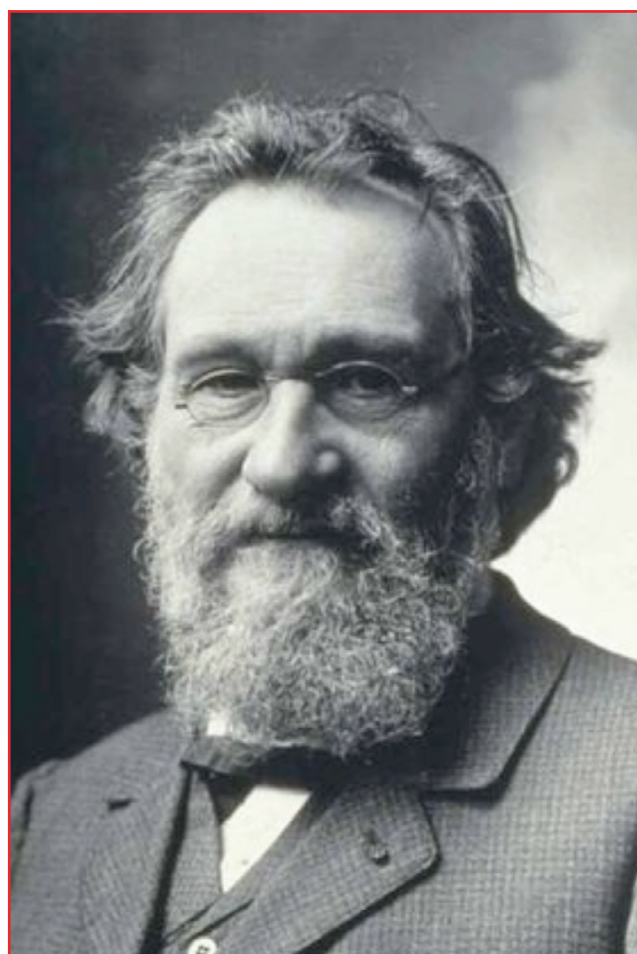


Fig.1- Élie Metchnikoff (1845-1916), photographié par Nadar en 1905.

Après des études de sciences naturelles et l'obtention d'un doctorat consacré à l'embryologie des arthropodes, Metchnikoff devient en 1870, à seulement 25 ans, professeur de zoologie et d'anatomie comparée à l'Université d'Odessa. En 1882, il en démissionne en raison de la politique réactionnaire menée par la Russie impériale après l'assassinat en 1881 du tsar Alexandre II, et quitte Odessa pour Messine où il découvre la phagocytose. Rentré en 1886 à Odessa pour diriger un institut de prophylaxie de la rage, il s'expatrie définitivement deux ans plus tard et rejoint l'Institut Pasteur nouvellement créé et dont il sera le sous-directeur à partir de 1904 et jusqu'à sa mort en 1916. Il y poursuit l'étude de l'immunité dans les maladies infectieuses et entreprend celle du vieillissement. Père de l'immunité cellulaire, il est lauréat en 1908 du Prix Nobel de physiologie/médecine qu'il partage avec Paul Ehrlich, le découvreur de l'immunité humorale et des anticorps (1, 9).

en est le directeur scientifique, conseillé par Pasteur, mais il est malheureusement amené à le quitter assez rapidement en raison de l'hostilité locale à l'égard du traitement antirabique – notamment parce qu'il n'est pas médecin – et également à cause de querelles internes. Metchnikoff décide alors de s'expatrier et trouve un accueil bienveillant de la part de Pasteur dans son récent institut de la rue Dutot (1, 9).

En avril 1894, Jules Bordet franchit le seuil du laboratoire de Metchnikoff et il y travaillera en tant que préparateur jusqu'en 1901 (Figure 2), excepté en 1897 où il se rendra avec Jan Danysz au Transvaal à la demande du nouveau directeur de l'Institut, Émile Duclaux, pour une mission d'étude concernant une épidémie de peste bovine qui sévit dans cette partie de l'Afrique du Sud. Les deux pasteuriens démontreront que l'injection du sérum d'animaux convalescents à des bovins étant depuis peu contaminés ou le devenant peu après celle-ci leur permet de surmonter la zoonose et de s'immuniser pour une longue période (10). Lorsque Bordet entre à l'Institut Pasteur, Richard Pfeiffer (1858-1945), directeur des recherches scientifiques au sein de l'Institut berlinois de Robert Koch, vient de fournir des preuves en faveur de la théorie humorale de l'immunité défendue par Paul Ehrlich (1854-1915). Il observe qu'après une inoculation de vibrions cholériques dans le péritoine d'un cobaye vacciné contre le choléra ou d'un cobaye neuf recevant en supplément dans cette cavité du sérum provenant d'un animal immunisé, le liquide péritonéal recueilli 10 à 30 minutes plus tard comporte des bactéries métamorphosées, immobiles et dégénérées. La destruction des vibrions ne peut être attribuée à une action phagocytaire, car le liquide péritonéal ne contient qu'une quantité minimale de leucocytes, l'afflux de ces cellules dans le péritoine étant plus tardif. Cher-

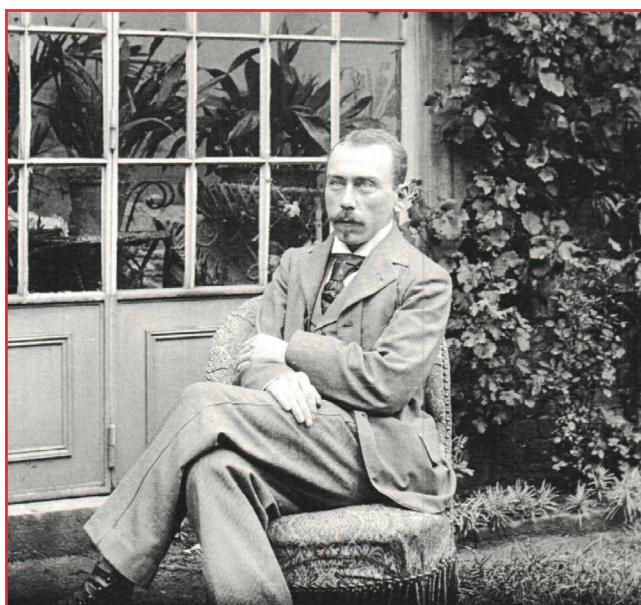


Fig.2- Jules Bordet, photographié vers 1900.

chant à élucider le phénomène de Pfeiffer, Jules Bordet étudie *in vitro* le sérum d'un animal immunisé par le vibrion cholérique. À son contact, et même s'il est conservé depuis longtemps, les bacilles deviennent immobiles et s'agglomèrent très rapidement – le sérum agglutinant d'autant mieux les vibrions qu'il est plus activement préventif –, puis au bout d'un certain temps après leur amoncellement, ils se transforment en granules. Bordet montre que le sérum « contient lorsqu'il est frais, deux substances, une substance bactéricide, une substance préventive. Dans le sérum conservé depuis longtemps, ou mieux encore dans le sérum qui a été chauffé à 55 °C, la matière bactéricide n'existe plus... elle n'est pas spéciale à ce sérum, elle existe dans le sérum neuf ». En effet, la vibriolyse survient dans du sérum frais de cobaye additionné de sérum préventif chauffé préalablement à 55 °C. Cette substance bactéricide présente dans le sérum est d'origine leucocytaire (11,12). Ainsi à seulement 24 ans, Bordet fait une découverte fondamentale en immunologie qui lui vaudra l'attribution du Prix Nobel en physiologie/médecine en 1919 : celle de l'alexine, nom issu du grec ancien ἀλέξω (repousser, écarter), que Paul Ehrlich nommera « complément » en 1899, car cette substance bactéricide, non spécifique, complète l'action de la substance préventive ou sensibilisatrice (anticorps) qui, elle, est spécifique. Sa nature restera longtemps inconnue et ce n'est qu'à la fin des années 1960 qu'il sera établi que l'alexine est un ensemble de neuf protéines activables (13). En revanche, Bordet montre que ce composant est antigénique et l'anti-alexine d'une espèce animale donnée neutralise l'alexine correspondante, mais pas celles d'autres espèces : l'alexine diffère donc d'une espèce à l'autre (14). Bordet constate également que les microorganismes ne sont pas seuls à être lysés par le sérum d'animaux immunisés spécifiquement, mais aussi les hématies de lapin après contact avec un sérum de cobaye auquel des globules rouges de lapin ont été injectés de manière répétée. Là encore, après agglutination des cellules sanguines, une hémolyse se produit par l'action combinée et synergique d'une substance sensibilisatrice (anticorps) spécifique avec l'alexine, cette dernière n'étant pas spécifique de l'antigène ; par ailleurs, « dans un même sérum, l'alexine hémolytique est identique à l'alexine bactériolytique » (14, 15). Mais, d'une manière générale, comment l'alexine interagit-elle avec la sensibilisatrice ? Selon Bordet, en s'unissant à sa cible, la sensibilisatrice la modifie de manière à lui permettre de fixer directement l'alexine. Ce n'est pas le point de vue de Paul Ehrlich et Julius Morgenroth pour lesquels la sensibilisatrice joue le rôle d'un trait d'union, s'attachant d'une part à sa cible par son « groupement cytophile » et d'autre part, à l'alexine, par son « groupement complémentophile » situé à un autre pôle : la liaison de l'alexine à l'élément figuré (microbe ou hématie) est donc indirecte (16).

« Décélérer l'existence d'une sensibilisatrice exige que le microbe considéré soit susceptible de subir, au contact du sérum actif, une lésion facilement constatable au microscope : il faut qu'on puisse observer de la bactériolyse... Mais tous les microbes ne satisfont pas cette exigence. Beaucoup ne se laissent pas détruire, ni même visiblement altérer, au contact des sérums d'animaux même solidement immunisés » (17). C'est notamment le cas lorsque des bacilles de la peste sont mis en contact avec un mélange d'alexine et de sérum anti-pestueux, aucune altération morphologique des bacilles n'est perceptible après 3 heures d'incubation à 37 °C (17). Dans cette situation particulière, un stratagème permet de détecter la sensibilisatrice dans le sérum : il repose sur le fait que, d'une part des hématies et des microbes sensibilisés fixent l'alexine (on sait aujourd'hui que ce sont en fait les anticorps qui la fixent via leur fragment Fc) avec beaucoup d'avidité et que d'autre part, dans un même sérum, la même alexine peut provoquer l'hémolyse ou la bactériolyse. Ces propriétés sont le support de la réaction de fixation de l'alexine (ou de déviation du complément) que Jules Bordet met au point avec un médecin et bactériologiste belge qui l'a rejoint dans le laboratoire de Metchnikoff, Octave Gengou (Figure 3). Ainsi, lorsqu'un sérum de cheval vacciné contre le bacille de la peste, après avoir été chauffé à 56 °C pendant une demi-heure, est mis en présence d'une suspension de ces mêmes bacilles et d'un sérum de cobaye neuf (sérum dit alexique) pendant cinq heures à température du laboratoire, et que l'on ajoute ensuite un sérum (préalablement



Fig. 3 - Octave Gengou (1875-1957), en 1901

Docteur en médecine de l'Université de Liège, Octave Gengou débute ses recherches à l'Institut liégeois d'anatomie pathologique et de bactériologie dirigé par Ernest Malvoz. Ce dernier le présente, à la fin des années 1890, à Bordet avec lequel Gengou va collaborer pendant vingt ans. Épousant Berthe Levoz en 1903, il devient son beau-frère. En 1921, Gengou sera nommé directeur du service d'hygiène de la ville de Bruxelles et professeur d'hygiène à l'Université Libre de Bruxelles.

chauffé à 56 °C) provenant d'un cobaye traité antérieurement par trois ou quatre injections de sang défibriné de lapin, aucune hémolyse n'est observée après addition de sang défibriné de lapin. En revanche, si le sérum de cheval anti-pestueux est substitué par un sérum de cheval dépourvu de sensibilisatrice, une hémolyse survient très rapidement. Bordet et Gengou obtiennent des résultats similaires avec un sérum de cheval vacciné contre le microbe du rouget du porc ou avec un sérum humain provenant de convalescents de fièvre typhoïde ; en 1906, le bactériologiste allemand August von Wasserman appliquera cette réaction au diagnostic de la syphilis.

II. - LE RETOUR EN BELGIQUE ET LA DIRECTION DE L'INSTITUT PASTEUR DU BRABANT

Le 15 mars 1900, le Conseil provincial du Brabant décide de créer l'Institut antirabique et bactériologique du Brabant et, à l'instigation du Professeur Paul Héger qui dirige l'Institut de physiologie Solvay de la Cité scientifique du Parc Léopold, Jules Bordet est désigné pour en assurer la direction. Il revient ainsi à Bruxelles, accompagné de Marthe Levoz (1876-1961), sœur cadette de l'épouse de Charles Bordet, qu'il a épousé à Schaerbeek en 1899. L'organisme nouvellement créé s'installe provisoirement, en mars 1901, dans des locaux de l'Institut de physiologie Solvay. À son ouverture, il ne comprend que Jules Bordet, Octave Gengou et, un ingénieur agronome, Lucien Hauman, ainsi que deux garçons de laboratoire. Avec l'autorisation de Madame Pasteur, l'institut bruxellois prend le nom d'Institut Pasteur en 1903 tout en restant indépendant de celui de Paris ; il est finalement hébergé, à partir de 1905, dans un bâtiment construit spécifiquement à proximité du parc Léopold (18).

Durant les premières années, l'activité scientifique de Bordet reste principalement centrée sur l'immunité humorale. Étudiant les mécanismes de la réaction de la sensibilisatrice avec sa cible spécifique, il conçoit que la sensibilisatrice s'unit avec l'antigène, non pas en proportion fixe comme le pense Ehrlich, mais variables. Son hypothèse sera vérifiée une vingtaine d'années plus tard par Michael Heidelberger et Forrest Kendall lors de leur étude quantitative de la réaction de précipitation d'un polysaccharide capsulaire du pneumocoque par un anticorps spécifique (19). Par ailleurs, Bordet poursuit l'étude, initiée à Paris, des anti-sensibilisatrices (anti-anticorps) (14) et établit que leur spécificité n'est pas en rapport avec la nature des antigènes auxquels les sensibilisatrices correspondent mais qu'elle est exclusivement liée à leur origine zoologique. Il montre également que le sérum d'un animal immunisé contre le sérum d'une espèce donnée neutralise toutes les sensibilisatrices que cette espèce peut produire, qu'elles soient conte-

nues ou non dans le sérum ayant servi à l'immunisation (20). À la veille de la Première Guerre mondiale, Bordet va s'intéresser à l'anaphylaxie, découverte en 1902 par Charles Richet (1850-1935) et Paul Portier (1866-1962) (21), et démontrer que les anticorps ne sont pas les seules molécules capables d'induire un choc anaphylactique. À du sérum frais de cobaye, il ajoute un peu de suspension demi-fluide de gélose dans une solution physiologique de chlorure de sodium ; le liquide alors obtenu après centrifugation est injecté dans la veine jugulaire de cobayes, ce qui leur déclenche immédiatement des secousses, une dyspnée, une émission d'urine et la mort survient en quelques minutes. L'autopsie des animaux révèle des poumons dilatés avec de nombreuses taches hémorragiques plus ou moins larges, la persistance des battements cardiaques et un retard de la coagulation du sang. Ces manifestations sont absolument identiques à celles d'un choc anaphylactique consécutif à l'injection intraveineuse d'un antigène chez un animal sensibilisé. Par contre, elles ne surviennent pas si la préparation gélosée est réalisée dans du sérum préalablement chauffé à 56 °C : une anaphylatoxine provenant de l'alexine est donc envisagée (22). On sait aujourd'hui que, quelle que soit la voie d'activation du complément (dans le cas présent, elle est indépendante des anticorps), deux anaphylatoxines sont générées, C3a et C5a, qui stimulent la libération d'histamine par les mastocytes et les polynucléaires basophiles. Fort de ses vingt années d'étude des défenses immunitaires et des connaissances obtenues par la communauté scientifique dans ce domaine, Bordet entreprendra, pendant le ralentissement des recherches de l'Institut entre 1914 et 1918, la rédaction d'un *Traité de l'immunité dans les maladies infectieuses* qui paraîtra en 1920.

Pendant une dizaine d'années, Bordet va poursuivre également des recherches sur la coagulation du sang avec Gengou, puis avec le chimiste Léon Delange. Peu de temps avant de quitter le laboratoire de Metchnikoff, il a obtenu, par immunisation contre du plasma étranger, un sérum neutralisant le fibrinogène ainsi que le « fibrin-ferment » (thrombine) de ce plasma : il démontre que les deux facteurs de coagulation portent, à l'instar de l'alexine, la marque caractéristique de leur origine zoologique. Le plasma demeure liquide lorsqu'il est maintenu dans un récipient dont la paroi est enduite de paraffine, et il coagule lorsqu'il est transvasé dans un tube de verre non paraffiné : la surface du verre se tapisse rapidement d'une couche de fibrine, très mince et adhérent à la paroi, qui peu à peu s'épaissit, puis la coagulation se propage à toute la masse du plasma (23). Bordet reprend à Bruxelles l'étude de la coagulation du sang et montre que « le contact avec un corps étranger tel que le verre, dont un caractère frappant est d'être mouillable, favorise activement la production du fibrin-ferment aux dépens du proferment », indépendamment de toute intervention d'éléments figurés, et sa formation néces-

site des ions calcium (24). En revanche, la transformation du fibrinogène en fibrine par la thrombine est indépendante du calcium. Une fois formée, la thrombine ajoutée à du plasma en présence de sels calciques accélère la génération de nouvelle thrombine : cette « excito-production », selon les termes employés par Bordet et Gengou pour qualifier le phénomène, est le premier exemple observé de réaction en chaîne autocatalytique (25). Avec Delange, Bordet élucide le mécanisme de la génération de la thrombine et précise le rôle joué dans la coagulation du sang par les plaquettes, identifiées dans ce fluide en 1881 par le lombard Giulio Bizzozero montrant par ailleurs l'intervention de ces cellules dans la formation du thrombus (26). La thrombine naît de la réaction mutuelle du sérozyme (prothrombine), fourni par le liquide sanguin, et du cytozyme (thrombokinase), qui s'exsude des plaquettes et dont la nature est lipoïdique (lécithine ?) (27, 28).

III. - L'IDENTIFICATION DE L'AGENT DE LA COQUELUCHE : UNE HISTOIRE DE FAMILLE

Décrite en 1578 par Guillaume de Baillou au cours d'une épidémie à Paris frappant de nombreux enfants et alors appelée *tussis quintina*, la coqueluche fait l'objet de recherches depuis les années 1880 pour établir l'origine microbienne de cette maladie infantile des voies respiratoires très contagieuse... mais elles restent infructueuses. Lors de son séjour à Paris, Bordet a suivi, en décembre 1895, le Cours de microbie technique d'Émile Roux et, fort de cet enseignement, il s'intéresse à la coqueluche lorsque Simone, sa fille aînée née en 1900, présente à l'âge de cinq mois une forme typique de la maladie (7). Il recueille, lors de sa première quinte de toux, un lambeau blanchâtre d'exsudat dont l'examen microscopique révèle la présence de nombreux leucocytes et de petites bactéries ovoïdes et non colorées par la méthode de Gram. « La pullulation était d'une telle abondance et d'une pureté si parfaite qu'on ne pouvait se refuser à admettre une relation de causalité directe (chez cette enfant dont les bronches étaient atteintes pour la première fois) entre cette infection et l'apparition de la coqueluche... L'expectoration recueillie les jours suivants fit voir que la pullulation du microbe diminuait progressivement ». Ensemencé sur une gélose-ascite ou sur une gélose au sang (humain ou de lapin), l'exsudat ne fournit malheureusement que quelques colonies de microcoques. Au cours des années suivantes, Bordet cultive les crachats de nombreux malades, collectés presque tous, non pas lors de la période initiale de la coqueluche, mais en pleine évolution de celle-ci, sur un milieu mis au point avec Octave Gengou (Figure 4) et qui permet la croissance de « microbes délicats,... mais ne contenant pas de peptone, il est peu favorable à la culture de certains saprophytes de la putréfaction ».

Fig. 4 - Préparation du milieu de Bordet - Gengou

« A 200 c.c d'eau glycinée à 4 %, on ajoute 100 grammes de pommes de terre coupées en tranches. On cuit à l'autoclave, on sépare le liquide et on obtient ainsi un extrait glyciné et concentré de pommes de terre. On prend 50 c.c. de cet extrait, en y ajoutant 150 c.c. de solution physiologique de NaCl (à 0,6 %) et 5 grammes de gélose. On fait fondre à l'autoclave; le liquide encore chaud est réparti dans des tubes à réactifs, à raison de 2-3 c.c. par tube. On stérilise. On recueille stérilement du sang, que l'on défibrine, de lapin, ou (ce qui est préférable pour les premières cultures) d'homme. A chaque tube contenant le culot de gélose (préalablement fondue), on ajoute partie égale de sang. On agite, et on laisse refroidir les tubes inclinés » (29).

Dans presque tous les cas, est obtenue une culture prédominante d'un microbe nécessitant de l'hémoglobine pour son développement, identique à celui trouvé par Pfeiffer dans l'influenza (*Haemophilus influenzae*, considéré à tort par le bactériologiste allemand comme étant responsable de la grippe), et qui surinfecte les voies respiratoires des coquelucheux. Les échecs à isoler le microbe responsable de la coqueluche sont liés à l'exigence de son abondance et de sa pureté relative dans l'expectoration, deux conditions qui ne sont réalisées qu'au début de la maladie. Enfin, en 1906, la situation observée six ans plus tôt se reproduit lors d'une épidémie de coqueluche à Bruxelles : Paul, le fils de Jules, alors âgé de deux mois et en bonne santé, contracte la maladie et l'exsudat projeté lors d'une quinte est riche en leucocytes et en bactéries ovoïdes innombrables. Il estensemencé sur la gélose au sang contenant un extrait glyciné de pommes de terre (ultérieurement, il sera conseillé de faire tousser un malade devant une boîte de Pétri contenant le milieu de Bordet-Gengou) et des colonies, à la limite de la visibilité, ne sont obtenues qu'après trois jours de culture. Morphologiquement, l'identité entre le microbe de la culture et celui observé dans l'exsudat est sans équivoque et ses caractéristiques culturelles le distinguent incontestablement de celles du bacille de Pfeiffer. L'argument authentifiant le microbe isolé, comme l'agent causal de la coqueluche, est le constat du pouvoir agglutinant à son égard du sérum d'enfants atteints ou récemment guéris de la maladie (29). Toutefois, cette propriété est inconstante et le sérodiagnostic de la coqueluche par agglutination est donc inapproprié ; en revanche, il est possible par la méthode de fixation de l'alexine. Dans leur note complémentaire sur le microbe de la coqueluche qu'ils publient l'année suivante dans le numéro de septembre 1907 des *Annales de l'Institut Pasteur*, Bordet et Gengou recommandent notamment de cultiver le coccobacille dans de très bonnes conditions d'aérobiose et d'identifier les colonies par leur agglutination au contact d'un sérum de cheval immunisé contre le microbe de la coqueluche (30). Cette note est suivie d'un article polémique de Paul Reyher, Professeur de pédiatrie à la Clinique et Polyclinique infantiles de la Charité (Berlin), qui revendique la primauté de la découverte de l'agent

infectieux en 1903 (31). Bordet et Gengou lui répondent et lui démontrent, arguments à l'appui, que le microorganisme qu'il a isolé est bien différent du microbe de la coqueluche en de nombreux points (32). Par la suite, les deux pasteuriens établissent qu'il produit une toxine nécrasante induisant une irritation bronchique responsable des quintes de toux, et celle-ci est habituellement altérée par les agents employés pour tuer les microbes (33). Au sortir de l'organisme, le bacille de la coqueluche ne pousse que sur une gélose au sang contenant un extrait glyciné de pommes de terre et, après quelques subcultures, il peut croître sur une gélose ordinaire : avec le concours du néerlandais Jan Gerard Sleswijk, Bordet constate que l'antigénicité du microorganisme varie selon le milieu de culture, apportant ainsi le premier exemple d'une variation antigénique au sein d'une espèce microbienne (34). Ces recherches cognitives sur la coqueluche sont à l'origine de la création par l'Université Libre de Bruxelles d'une chaire de bactériologie et parasitologie dont Bordet devient le titulaire en 1907. L'Institut Pasteur du Brabant produira, à partir de 1926, un vaccin anticoquelucheux dépourvu de toxine, constitué de bactéries en suspension dans l'eau phéniquée (18), écourtant la maladie lorsqu'il est administré à la périodes des quintes ou à rôle préventif (35). Une quarantaine d'années plus tard, un vaccin acellulaire, moins réactogène que le vaccin à germe entier, verra le jour (36).

IV. - LES AUTRES RECHERCHES EN MICROBIOLOGIE

Mais les études microbiologiques de Bordet ne se limiteront pas à la coqueluche. En 1902, examinant au microscope le produit de grattage d'un chancre syphilitique, il voit de très fins spirilles dans les couches profondes de l'ulcère. Incapable de renouveler cette observation microscopique chez d'autres malades, Bordet se garde de conclure trop hâtivement qu'ils sont en rapport avec la syphilis, d'autant plus qu'il trouve des éléments spiralés dans le pharynx de sujets sains (7, 37) ; néanmoins, il fait part de son observation à son maître Metchnikoff qui a entrepris des recherches sur la syphilis (38). Trois ans plus tard, grâce à un tout nouveau modèle de microscope Zeiss, le protozoologiste allemand Fritz Schaudinn sera en mesure de voir des spirochètes (*Spirochaetes pallida*) sur un frottis réalisé à partir de l'exsudat d'une papule (non coloré) ainsi que du produit de ponction d'un ganglion lymphatique (coloré par le Giemsa) d'un syphilitique (39). Homme scrupuleux et modeste, Bordet ne s'attribuera jamais la découverte de *Treponema pallidum*.

Avec le vétérinaire dirigeant l'abattoir de Bruxelles, Bordet entreprend en 1910 l'étude de la diphtérie aviaire, une maladie épizootique très conta-

gieuse, mortelle chez 25 à 30 % des poules infectées par suffocation ou par impossibilité de s'alimenter. Elle occasionne la formation de fausses membranes (d'où son appellation par analogie avec la diphtérie humaine) sur les muqueuses buccale, œsophagienne et trachéale ainsi que sur les paupières. À partir d'une fausse membrane sur la paupière nictitante d'une poule ainsi que d'un exsudat oculaire, Bordet isole, par culture sur le milieu de Bordet-Gengou, des colonies à peine visibles après plusieurs jours d'incubation, composées de microbes tout petits, ponctiformes et parfois en forme de bâtonnets minces (40). En fait, il s'agissait d'un microbe de surinfection (ou « de sortie »), car la diphtérie (ou variole) aviaire est une poxvirose (*Avipoxvirus*). Bordet s'intéresse également à une autre zoonose très contagieuse, la péripneumonie des bovins, pour laquelle Édouard Nocard et Émile Roux ont réussi, en 1898, la culture de l'agent responsable dans un bouillon peptonné additionné de sérum de vache. Ses dimensions, très inférieures à celles des plus petits microbes connus, ne permettent pas, même après coloration, d'en déterminer exactement la forme (41). Bordet s'interroge sur la nature de ce microbe dont il obtient également une culture sur le milieu de Bordet-Gengou ainsi que dans le bouillon décrit par Nocard et Roux : « il apparaît comme un filament fin, parfois simplement arqué, parfois en ondulation flexueuse, ou enroulé en S, ou même en spire. On trouve aussi des granulations arrondies dont le centre est généralement moins coloré. S'agit-il d'un vibrion ou d'un spirochète ? » (42). Ce microbe, capable de traverser un filtre Chamberland, est en vérité le premier mycoplasme et sera appelé *Mycoplasma mycoides*.

Le 10 septembre 1917, Émile Roux expose à l'Académie des sciences les recherches réalisées à l'Institut Pasteur par Félix d'Hérelle (1873-1949). Ce franco-canadien a constaté chez certains convalescents de dysenterie « que la disparition du bacille dysentérique coïncidait avec l'apparition d'un microbe invisible doué de propriétés antagonistes vis-à-vis du bacille pathogène. Ce microbe, véritable microbe d'immunité, est un bactériophage obligatoire » (43). Selon d'Hérelle, cet agent lytique capable de traverser un filtre Chamberland s'est si bien adapté à ce genre d'existence qu'il ne peut se reproduire en l'absence des bactéries ; il exige même qu'elles soient vivantes. Étudiant la bactériophagie à partir de 1920, Bordet conteste la théorie d'Hérelle attribuant l'implication d'un virus parasitant les bactéries dans leur lyse et émet l'hypothèse qu'un principe d'origine microbienne est susceptible de provoquer la destruction de variétés bactériennes distinctes de celle dont il est issu. Le principe lytique, qui est antigénique, d'une part empêche la multiplication cellulaire, et d'autre part est régénéré en présence de microbes vivants et alimentés ; l'aptitude lysogène, dépendante de la teneur en calcium du milieu de culture, ne peut

survenir qu'après une certaine période de vie active des microbes. Selon Bordet, la bactériophagie est une fonction physiologique normale et « l'agent lytique est une substance et non un être vivant » (44). Il faudra attendre l'invention du microscope électronique dans les années 1930 pour que Helmut Ruska montre, en 1940, les premières photographies de bactériophages (45).

En 1946, Jules Bordet signera avec son fils Paul, qui lui succédera cette même année à la tête de l'Institut Pasteur du Brabant, sa dernière publication scientifique « Bactériophagie et variabilité microbienne » dans les *Annales de l'Institut Pasteur*, et mettra ainsi un terme à sa carrière de chercheur, celle d'enseignant à la Faculté de médecine ayant cessé onze ans plus tôt. Il se consacrera alors à la politique et, militant de longue date pour la liberté linguistique et la diffusion de la langue française, il défendra la francophonie en Belgique. Vers la fin de sa vie, Jules Bordet se passionnera pour l'astronomie et écrira un ouvrage sur ce sujet en 1956 (37). Il meurt à Ixelles, l'une des communes de Bruxelles, dans sa quatre-vingt-onzième année, le 6 avril 1961 ; il repose au cimetière communal auprès de son épouse décédée quelques mois plus tard, de sa fille Marguerite et de son gendre, le Professeur André Govaerts.

V. - CONCLUSION

Bien plus que l'isolement de l'agent de la coqueluche, la découverte de l'alexine – dont il n'admettra pas le nom de complément attribué par Paul Ehrlich – reste la contribution scientifique majeure de Jules Bordet, car elle a été à l'origine de retombées médicales importantes, insoupçonnées à l'époque de sa mise au jour. Outre son rôle dans les défenses anti-infectieuses, on sait aujourd'hui que le système du complément est impliqué dans de nombreuses pathologies inflammatoires ou auto-immunes et qu'il représente actuellement une cible thérapeutique. Parmi ces maladies figure, à titre d'exemple emblématique, l'hémoglobinurie paroxystique nocturne : caractérisée par la perte de certaines protéines à la surface des hématies les protégeant de leur destruction par le complément, sa prise en charge thérapeutique a été bouleversée par le développement, il y a plus de dix ans, d'un anticorps monoclonal, l'éculizumab, dirigé contre la fraction C5, ouvrant la voie à de nouvelles recherches d'autres inhibiteurs de ce système complexe de l'immunité innée.

REMERCIEMENTS : Madame Nathalie Devroey, arrière-petite-fille de Jules Bordet, pour la transmission de photographies des archives familiales, et le Docteur Camille Lochet (Institut Pasteur de Lille) pour ses informations concernant Jules Bordet.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

La plupart des articles cités sont téléchargeables gratuitement dans la bibliothèque numérique Gallica

- (1) The Nobel prize in physiology or medicine 1908. Ilya Mechnikov biographical (<https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/1908/mechnikov/biographical/>) and Nobel lecture (<https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/1908/mechnikov/lecture/>).
- (2) Metchnikoff É. Leçons sur la pathologie comparée de l'inflammation. *Masson*, Paris ; 1892 : 239 p.
- (3) Metchnikoff É. L'immunité dans les maladies infectieuses. *Masson et Cie*, Paris ; 1901 : 600 p.
- (4) Besredka A. Histoire d'une idée : l'œuvre de Metchnikoff. *Masson*, Paris ; 1921 : 135 p.
- (5) Metchnikoff É. Étude sur l'immunité (sixième mémoire) : sur la destruction extracellulaire des microorganismes dans l'organisme. *Ann Inst Pasteur* 1895 ; **9** : 433-61.
- (6) Fleming A. Hommage à Jules Bordet au nom des savants étrangers. *Ann Inst Pasteur* 1950 ; **79** : 495-8.
- (7) Beumer J. Jules Bordet, 1870-1961. *J Gen Microbiol* 1962 ; **29** : 1-13.
- (8) Bordet J. Adaptation des virus aux organismes vaccinés. *Ann Inst Pasteur* 1892 ; **6** : 328-34.
- (9) Efremenko A. Metchnikoff à Paris. *Hist Sci Med* 1968 ; **2** : 165-70.
- (10) Mammerrickx M. La peste bovine, Jules Bordet et le centre Sérugimène de Cureghem. *Ann Méd Vét* 2003 ; **147** : 197-205.
- (11) Bordet J. Les leucocytes et les propriétés actives du sérum chez les vaccinés. *Ann Inst Pasteur* 1895 ; **9** : 462-506.
- (12) Bordet J. Sur le mode d'action des sérums préventifs. *Ann Inst Pasteur* 1896 ; **10** : 193-219.
- (13) Nesargikar PN, Spiller B, Chavez R. The complement system: history, pathways, cascade and inhibitors. *Eur J Microbiol Immunol (Bp)* 2012 ; **2** : 103-11.
- (14) Bordet J. Les sérums hémolytiques, leurs antitoxines et les théories des sérums cytolytiques. *Ann Inst Pasteur* 1900 ; **14** : 257-96.
- (15) Bordet J. Sur l'agglutination et la dissolution des globules rouges par le sérum d'animaux injectés de sang défibriné. *Ann Inst Pasteur* 1898 ; **12** : 688-95.
- (16) Bordet J. Sur le mode d'action des sérums cytolytiques et sur l'unité de l'alexine dans un même sérum. *Ann Inst Pasteur* 1901 ; **15** : 303-18.
- (17) Bordet J, Gengou O. Sur l'existence de substances sensibilisatrices dans la plupart des sérums antimicrobiens. *Ann Inst Pasteur* 1901 ; **15** : 289-302.
- (18) Bordet P. L'Institut Pasteur de Bruxelles. *Ann Inst Pasteur* 1950 ; **79** : 507-20.
- (19) Heidelberger M, Kendall F E. A quantitative study of the precipitin reaction between type III pneumococcus polysaccharide and purified homologous antibody. *J Exp Med* 1929 ; **50** : 809-23.
- (20) Bordet J. Les propriétés des antisensibilisatrices et les théories chimiques de l'immunité. *Ann Inst Pasteur* 1904 ; **18** : 593-632.
- (21) Richet C, Portier P. De l'action anaphylactique des certains venins. *C R Soc Biol* 1902 ; **11** : 170-2.
- (22) Bordet J. Le mécanisme de l'anaphylaxie. *C R Soc Biol* 1913 ; **74** : 225-7.
- (23) Bordet J, Gengou O. Recherches sur la coagulation du sang et les sérums anticoagulants. *Ann Inst Pasteur* 1901 ; **15** : 129-44.
- (24) Bordet J, Gengou O. Recherche sur la coagulation du sang (deuxième mémoire). *Ann Inst Pasteur* 1903 ; **17** : 822-33.
- (25) Bordet J, Gengou O. Recherches sur la coagulation du sang (quatrième mémoire). Sur le pouvoir coagulant du sérum. *Ann Inst Pasteur* 1904 ; **18** : 98-115.
- (26) Bizzozero, G. Su di un nuovo elemento morfologico del sangue dei mammiferi e sulla sua importanza nella trombosi e nella coagulazione]. *Osservatore Gazz Clin* 1881 ; **17** : 785-7 et Sur les petites plaques du sang des mammifères, deuxième note. *Arch Ital Biol* 1882 ; **1** : 1-4.
- (27) Bordet J, Delange L. La coagulation du sang et la genèse de la thrombine. *Ann Inst Pasteur* 1912 ; **26** : 657-74 ; 737-66.
- (28) Bordet J, Delange L. Sur la nature du cytozème. Recherches sur la coagulation du sang. *Ann Inst Pasteur* 1913 ; **27** : 341-57.
- (29) Bordet J, Gengou O. Le microbe de la coqueluche. *Ann Inst Pasteur* 1906 ; **20** : 731-41.
- (30) Bordet J, Gengou O. Note complémentaire sur le microbe de la coqueluche. *Ann Inst Pasteur* 1907 ; **21** : 720-6.
- (31) Reyher P. Le microbe de la coqueluche. *Ann Inst Pasteur* 1907 ; **21** : 727-32.
- (32) Bordet J, Gengou O. Le microbe de la coqueluche. Réponse à l'article précédent de M. Reyher. *Ann Inst Pasteur* 1907 ; **21** : 733-8.
- (33) Bordet J, Gengou O. L'endotoxine coquelucheuse. *Ann Inst Pasteur* 1909 ; **23** : 415-9.
- (34) Bordet J, Sleswijk JG. Sérodiagnostic et variabilité des microbes suivant le milieu de culture. *Ann Inst Pasteur* 1910 ; **24** : 476-94.
- (35) Bordet J. À propos du vaccin anticoquelucheux. *Brux Méd* 1936 ; **16** : 503-5.
- (36) Mascart F, Dirix V, Locht. The human immune responses to pertussis and pertussis vaccines. In *Pertussis : Epidemiology, Immunology and Evolution*, P. Rohani & S.V. Scarpino (Eds). *Oxford University Press*, Oxford (UK) ; 2019 : 112-32.
- (37) Vanherweghem JL, Mascart F, Devahif P, Goldman M. Jules Bordet : un paradigme de la recherche expérimentale et de la découverte scientifique. *Rev Med Brux* 2020 ; **41** : 181-90.
- (38) Metchnikoff E, Roux E. Études expérimentales sur la syphilis. Premier mémoire. *Ann Inst Pasteur* 1903 ; **17** : 809-21.
- (39) Thorburn AL. Fritz Richard Schaudinn (1871- 1906), protozoologist of syphilis. *Br J Vener Dis* 1971 ; **47** : 459-61.
- (40) Bordet J, Fally V. Le microbe de la diphtérie des poules. *Ann Inst Pasteur* 1910 ; **24** : 563-8.
- (41) Nocard E, Roux E. Le microbe de la péripneumonie. *Ann Inst Pasteur* 1898 ; **12** : 240-62.
- (42) Bordet J. La morphologie du microbe de la péripneumonie des bovidés. *Ann Inst Pasteur* 1910 ; **24** : 161-7.
- (43) d'Hérelle F. Sur un microbe invisible antagoniste des bacilles dysentériques. *C R Acad Sci* 1917 ; **165** : 373-5.
- (44) Bordet J. Le problème de l'autolyse microbienne ou du bactériophage. *Ann Inst Pasteur* 1925 ; **39** : 717-63.
- (45) Ackermann HW. The first phage electron micrographs. *Bacteriophage* 2011 ; **1** : 225-7.