

# ESPACE UNIVERSITAIRE DE LIEGE 2018-2019

## CYCLE DE LA SECONDE GUERRE MONDIALE

### La Science Biomédicale qui Sauve

Dr Vincent GEENEN

*Directeur de recherches au F.R.S.-FNRS*

*Professeur d'Histoire de la recherche biomédicale et d'embryologie à l'ULiège*

*Chef de clinique en Endocrinologie au CHU de Liège*

Module **Pensée & Civilisation**

Responsables : Francis BALACE – Michel DECHESNE – Bernadette MOUCHETTE-MONVILLE

### Plan de la conférence

Introduction

1. Les débuts de la transplantation : Sir Peter Medawar
2. La découverte de la pénicilline : Alexander Fleming, Howard Florey et Ernst Chain
3. Les progrès des vaccins : Jonas Salk
4. Autres découvertes : Albert Szent-Gyorgy (vitamine C), Paul Hermann Müller (DDT)
5. Conclusion générale

## **Introduction**

Je n'ai pas hésité un instant lorsque ma collègue M<sup>me</sup> Martine Jaminon m'a proposé de présenter un exposé sur les progrès de la science biomédicale au cours de la 2<sup>de</sup> Guerre Mondiale. Ce conflit a permis en effet l'émergence de la pire infamie du XX<sup>e</sup> siècle, la Shoah ou l'Holocauste, qui non seulement a causé la mort de plus de 6.000.000 d'êtres humains mais a permis aussi les pires dérives médicales que l'esprit humain pouvait concevoir. Force est de constater que l'ampleur inimaginable de ce génocide a un peu occulté le fait que ce conflit a permis aussi des progrès énormes de la médecine et de la science biomédicale.

Comme moi, certains d'entre vous ont peut-être consulté les bases de données disponibles sur Internet avant de venir écouter mon exposé. Dans ce cas, vous aurez vu que les avancées biomédicales pendant la 2<sup>de</sup> Guerre mondiale ont surtout concerné l'avènement de la pénicilline et des antibiotiques. Je vais pourtant commencer ma conférence par vous parler d'un domaine moins connu, celui de l'Immunologie, plus précisément de la transplantation d'organes et de son illustre père, Sir Peter Medawar.

Vous me permettrez aussi de vous montrer brièvement pour chacun de ces points la perpétuation de ces découvertes majeures dans les activités scientifiques et médicales contemporaines au sein de l'ULiège et du CHU de Liège.

# **I. Les débuts de la transplantation**

## **Peter MEDAWAR [1915-1987]**

Medawar naît le 20 février 1915 à Rio de Janeiro au Brésil, sa mère est britannique et son père d'origine libanaise. Medawar étudie la médecine au Marlborough College en Angleterre puis au Magdalen College à Oxford où il étudie la zoologie. Après avoir obtenu son diplôme de Bachelier, il effectue sa thèse de doctorat à l'école de pathologie de Howard Walter Florey (dont on reparlera), toujours à Oxford, où il commence à s'intéresser aux champs de la biologie lié à la médecine.

### **Recherches**

En 1941, pendant les durs combats en Angleterre, un bombardier s'écrase sur une maison proche de son domicile et le pilote est sévèrement blessé. Cet accident va exercer un impact décisif sur la carrière de Medawar car il va suivre de près ce pilote ainsi que de nombreux autres brûlés en essayant de les sauver par des greffes de peau qui sont le plus souvent rejetées.

Dans une série d'articles initiés en 1944, Medawar reprit l'étude du phénomène du rejet de greffe en décrivant minutieusement le minutage, la spécificité, et les changements histologiques qui accompagnaient le processus du rejet de greffe. Si Medawar a redécouvert les lois de la transplantation énoncées auparavant par *Georg Schöne*, il l'a fait avec une série d'expériences soigneusement préparées et contrôlées, et à l'aide d'une masse de résultats expérimentaux qui mirent leurs conclusions au-delà du moindre doute. De plus, leur force de conviction était accrue par la prose claire et précise de Medawar dans leur présentation. Mais même alors, la transplantation n'intéressait toujours pas les immunologistes jusqu'au moment où apparurent des résultats spectaculaires en matière d'induction d'une tolérance immunitaire vis-à-vis de greffes.

Il commence à travailler sur la transplantation proprement dite en 1949 quand l'Australien Frank Macfarlane Burnet émet l'hypothèse que durant le développement embryonnaire, les cellules sont d'abord éduquées à reconnaître et à tolérer le Soi, puis acquièrent la capacité de distinguer les cellules étrangères au corps (le **non-soi**). Dans leur publication majeure de *Nature* en 1953, Rupert Billingham, Leslie Brent et Peter Medawar démontrent en effet que la tolérance peut être aussi acquise de manière expérimentale si le système immunitaire rencontre les cellules étrangères au cours de la vie embryonnaire. Cette découverte va engendrer l'espoir dans les futurs succès de la transplantation d'organes.

En 1960, Medawar reçoit le prix Nobel avec Burnet pour leurs travaux sur la greffe de tissus qui sont la base des transplantations d'organes. Ce travail est utilisé pour des greffes de peaux après des brûlures. Les travaux de Medawar déplacent les centres d'intérêts en immunologie d'une recherche d'une vue globale du système immunitaire vers des tentatives de modulation de ce système, comme dans les tentatives de suppression des rejets de greffes d'organes.

## **Service de transplantation CHU**

Voir diapositive.

## **Centre Inter-universitaire de Recherche en Xénotransplantation (CIREX)**

Voir diapositive.

## **Le paradoxe immunologique de la grossesse**

Voir diapositive.

## **Vieillesse et sénescence**

Le 6 décembre 1951, Medawar dans sa conférence d'introduction à l'*University College of London* intitulée *An unsolved problem of biology* aborde la question du vieillissement et la sénescence, qu'il commence par définir dans les termes suivants :

*« Nous avons de toute évidence besoin d'un mot pour designer le simple vieillissement, et je propose d'utiliser le 'vieillesse'. Le vieillissement signifie ici un simple vieillissement et n'a pas d'autre insinuation. J'utiliserai le mot 'sénescence' pour désigner un vieillissement accompagné du déclin des facultés corporelles, des sensibilités et des énergies que le vieillissement implique familièrement ».*

Il s'intéresse ensuite à la question de savoir pourquoi l'évolution a permis aux organismes de vieillir, alors que la sénescence diminue la condition physique des individus et qu'il n'y a pas de nécessité évidente pour la sénescence. Selon Medawar, il y a un déclin inexorable de la valeur 'reproductive' d'un organisme. Il suggère que la force de la sélection naturelle s'affaiblit progressivement avec l'âge, la fécondité des groupes d'individus plus jeunes étant considérablement plus importante. Medawar souligne également que la probabilité de décès à différents moments de la vie est une mesure indirecte de condition physique, c'est-à-dire de la capacité d'un organisme à propager ses gènes. Les statistiques chez les humains montrent que la plus faible probabilité de décès chez les femmes humaines est autour d'environ 14 ans, ce qui, dans les sociétés primitives, étaient probablement l'âge de la reproduction maximale.

## **Thymus et immunosénescence**

Voir diapositive.

## **2. Découverte de la pénicilline**

### **Les sulfamides**

Les sulfamides sont inventés et brevetés sous le nom de Prontosil en 1935 par **Gerhard DOMAGK** [1895-1964], un bactériologiste Allemand.

Il reçut en 1939 le Prix Nobel de physiologie ou médecine « *pour la découverte des effets antibactériens du Prontosil* ».

Durant le débarquement, les soldats américains ont tous un sachet de sulfamides dans leur poche de premier secours.

### **Alexander FLEMING** [1881 – 1955]

Alexander Fleming naquit en 1881 dans une ferme près de Darvel en Écosse. Il était le troisième enfant du second mariage de Hugh Fleming qui, de son premier mariage, avait déjà la charge de quatre enfants. Son père mourut quand Alexander avait sept ans. Malgré les difficultés financières entraînées par ce décès, Alexander garda un bon souvenir de son enfance ; il attribua son don d'observation à cette vie campagnarde.

À l'âge de treize ans, il accompagna un beau-frère à Londres pour y rejoindre un de ses frères qui y avait déjà une clientèle de médecin. Là il suivit des cours à l'école polytechnique de Regent Street à Londres tout en travaillant dans un bureau de navigation pendant quatre ans. À vingt ans, Fleming hérita d'un peu d'argent d'un de ses oncles, John Fleming. Son frère aîné, Tom, était déjà médecin ophtalmologiste et il lui suggéra la même carrière : Alexander, qui avait pris des cours du soir dans des matières comme le latin, réussit l'examen d'entrée à l'école médicale de l'hôpital Sainte-Marie de Londres qu'il intégra en octobre 1901.

Encore étudiant, il entre en 1906 dans le service d'inoculation du laboratoire d'Almroth Wright. Il obtint son M.B. puis son B.Sc. avec médaille d'or de l'université de Londres en 1908 ; il passa son diplôme de chirurgien en 1909 et devint chargé de cours à l'hôpital Sainte-Marie. Jusqu'en 1914. Fleming s'était fait une spécialité du traitement de la syphilis par le Salvarsan mis au point en 1910 par Paul Ehrlich : il administrait le Salvarsan par voie intraveineuse, une technique que maîtrisaient peu de ses collègues. Cette activité, lucrative, établit les premières bases de sa renommée. Il servit pendant la Première Guerre mondiale dans le Corps des médecins militaires. Avec nombre de ses collègues, il travailla dans les hôpitaux de campagne sur le front occidental en France (notamment à Boulogne). Pendant la guerre, son équipe produisit un grand nombre d'articles attaquant l'emploi des antiseptiques pour traiter les blessures de guerre. En 1918, il revint à l'hôpital Sainte-Marie, qui était un centre d'enseignement. En 1919, il est promu Directeur assistant du département d'inoculation. En 1927, il fut nommé à la chaire de bactériologie à la faculté de médecine de Londres. En 1928, il fut nommé professeur de biologie à l'hôpital Sainte-Marie.

### **Son travail avant la découverte de la pénicilline**

Après la guerre, Fleming fit des recherches sur les agents antibactériens, parce qu'il avait été témoin de la mort d'un grand nombre de soldats, victimes de la septicémie. Les

antiseptiques anéantissaient les défenses immunologiques du patient plus vite qu'ils ne tuaient les bactéries qui l'avaient envahi. Dans un article de *The Lancet* paru pendant la Première Guerre mondiale, Fleming avait expliqué pourquoi les antiseptiques tuaient plus de soldats que les maladies elles-mêmes. Ils travaillaient correctement sur la peau, mais les blessures profondes avaient tendance à abriter des bactéries anaérobies et les antiseptiques paraissaient éliminer surtout des agents bénéfiques qui auraient protégé efficacement les patients. Malgré tout, pendant la Première Guerre mondiale, la plupart des médecins militaires n'en continuèrent pas moins à utiliser des antiseptiques, même dans les cas où leur usage aggravait l'état des patients.

Rapidement remis de ce qui s'avéra être non pas une grippe mais un simple coryza/rhume de cerveaux, Fleming n'en continua pas moins à expérimenter ces cultures dans l'intention de mettre en évidence l'agent du mucus nasal qu'il supposait être à l'origine de sa guérison. Il mit au point une expérience à la suite de laquelle il arriva à montrer l'effet bactériolytique du mucus nasal. Cette expérience intitulée *Bacteriophage*, est décrite dans les *Royal proceedings of the Royal Society*. Dans la foulée, Fleming monta des expériences pour déterminer en quoi cet effet était spécifique soit de la bactérie, soit de son mucus. Il fut surpris de constater que le mucus de ses collègues avait le même effet. Il constata par ailleurs que les larmes, mais aussi d'autres tissus et sécrétions organiques, produisaient ce même effet. Ce fait mit à mal l'hypothèse du bactériophage, que Fleming dut positivement abandonner après d'autres expériences : il parvint en 1922 à la conclusion que c'était une protéine, plus précisément une enzyme, qui était la cause de l'effet bactériolytique observé. Il la nomma **lysozyme**. C'est le premier antibiotique naturel identifié. Bien qu'elle n'ait pas donné lieu à des applications thérapeutiques, la découverte du lysozyme a joué un rôle important dans l'étude des mécanismes enzymatiques.

### **Une découverte accidentelle qui reste une démarche scientifique**

Le 3 septembre 1928, il enquêtait sur les propriétés des staphylocoques. Il était déjà bien connu à cette époque en raison de ses premières découvertes et il avait la réputation d'être un chercheur remarquable mais négligent. Il oubliait le plus souvent les cultures sur lesquelles il travaillait et son laboratoire était d'habitude en plein désordre. Après des grandes vacances, il remarqua que beaucoup de ses boîtes de culture avaient été contaminées par un champignon et les avait donc mises dans du désinfectant. Devant montrer son travail à un visiteur, il récupéra certaines des boîtes qui n'avaient pas été complètement immergées et c'est alors qu'il remarqua autour d'un champignon une zone où les bactéries ne s'étaient pas développées. Il isola un extrait de la moisissure, l'identifia correctement comme appartenant à la famille du penicillium et appela cet agent **pénicilline**. Ce n'était pas la première fois qu'une culture bactérienne était infectée et, trente-deux ans avant, le médecin militaire français Ernest Duchesne avait déjà découvert que certaines moisissures pouvaient neutraliser la prolifération des bactéries, avec essais chez l'animal, mais ses recherches furent stoppées. Alexander Fleming comprit l'importance du phénomène et l'appliqua. Il étudia avec succès ses effets sur un grand nombre de bactéries et remarqua qu'il agissait contre des bactéries comme les staphylocoques et tous les pathogènes Gram-positifs (scarlatine, pneumonie, méningite, diphtérie), mais non contre la fièvre typhoïde ou la fièvre paratyphoïde, auxquelles il cherchait un remède à ce moment-là.

Fleming publia sa découverte en 1929 dans le *British Journal of Experimental Pathology* un article qui attira peu l'attention. Il continua ses recherches, et constata qu'il était difficile de cultiver le penicillium et, même quand on y arrivait, il était encore plus difficile d'en extraire la pénicilline. Son impression était que, du fait de ce problème de production en grande quantité et parce que son action lui semblait lente, la pénicilline n'aurait guère d'importance dans le traitement des infections. Fleming s'était également persuadé que la pénicilline ne subsisterait pas assez longtemps dans le corps humain pour tuer des bactéries. Un grand nombre de tests cliniques se révélèrent peu concluants, probablement du fait qu'elle y était utilisée comme antiseptique.

Les lourds investissements consentis par les grandes entreprises pharmaceutiques dans la production de **sulfamides** constituèrent un énorme frein à ses recherches. En 1943, il réussit à guérir complètement Keith Rogers ; ce cas clinique remarquable montrait alors qu'il pourrait être intéressant pour un chimiste de continuer dans cette voie et de mettre au point une forme stable de pénicilline. En même temps qu'il s'adonnait à d'autres recherches, il continua jusqu'en 1940 à essayer d'intéresser un chimiste qui aurait assez d'adresse pour réussir. En 1940, la donne changea sur le plan pharmaceutique : il fallait remettre en état les blessés le plus vite possible et la pénicilline n'a été employée pour soigner des malades qu'à partir de la Seconde Guerre mondiale.

### **Purification sous une forme stable et production à échelle industrielle**

Howard Florey dirigeait une grande équipe de chercheurs à la Sir William Dunn School of Pathology de l'université d'Oxford. L'équipe avait auparavant travaillé sur le lysozyme de Fleming et Florey avait lu l'article de Fleming qui décrivait les effets antibactériens de la pénicilline. En 1938 il voulut essayer de purifier trois substances prometteuses, en espérant qu'au moins une d'entre elles pourrait s'avérer utile. Une de ces trois substances était la pénicilline.

Ernst Chain trouva la façon d'isoler et de concentrer la pénicilline et il en théorisa correctement la structure. Peu de temps après que l'équipe eut publié ses premiers résultats en 1940, Fleming se présenta et demanda à voir où elle en était. Quand Chain lui eut demandé qui il était et que Fleming lui eut dit son nom, Chain s'écria « *Je croyais que vous étiez mort !* »

Sir Henry Harris a dit en 1998 : « *Sans Fleming, pas de Chain ni de Florey ; sans Chain, pas de Florey* ». De plus en plus de personnes s'impliquèrent dans l'équipe d'Oxford et, à un moment donné, c'est l'école Dunn entière qui se consacrait à la production de la pénicilline.

Après que l'équipe eut en 1940 mis au point une méthode pour obtenir enfin la pénicilline sous une forme stable et utilisable, plusieurs essais cliniques furent tentés, avec tant de succès que l'équipe chercha comment la produire en grande quantité pour la distribuer massivement en 1945.

Fleming était modeste quant à sa participation à cette découverte et, en évoquant sa gloire, parlait du « mythe de Fleming ». Il réservait toutes ses louanges à Florey et Chain qui avaient su transformer cette trouvaille de laboratoire en un médicament utilisable. Fleming avait tout de même été le premier à isoler la substance active, et lui avait donné son nom : pénicilline. C'est lui aussi qui pendant douze ans avait conservé, cultivé et

distribué la moisissure originale, et jusqu'en 1940 il avait continué à tenter de convaincre tout chimiste assez habile de la préparer sous une forme stable, susceptible d'être produite en masse. Beaucoup de tentatives échouèrent dans l'entourage de Fleming quand on voulut stabiliser la substance avant que Florey, en 1938, eût organisé à Oxford une équipe de recherche biochimique nombreuse et expérimentée. C'est seulement alors qu'on put commencer ce travail immense et révolutionnaire.

### **Résistance aux antibiotiques**

La découverte accidentelle de Fleming en septembre 1928 permettant d'isoler la pénicilline a marqué le début des antibiotiques modernes. Très tôt aussi, Fleming s'est rendu compte que les bactéries développaient une **résistance aux antibiotiques** chaque fois qu'on utilisait trop peu de pénicilline ou pendant une période trop courte.

Dans beaucoup de ses discours à travers le monde, Fleming a insisté sur une utilisation correcte de la pénicilline. Il a recommandé de ne pas l'utiliser sans raison et en dehors d'un diagnostic correct, de ne jamais en utiliser trop peu, ou pendant une période trop courte, car c'est précisément dans de telles circonstances que se développe la résistance des bactéries aux antibiotiques.

En 1945, il est colauréat avec Howard Walter Florey et Ernst Boris Chain du prix Nobel de physiologie ou médecine « *pour la découverte de la pénicilline et de ses effets curatifs dans plusieurs maladies infectieuses* ».

Fleming était un fumeur irréductible et allumait sa nouvelle cigarette sur le mégot de l'ancienne.

### **Légende**

Alexander Fleming a nié la légende sur le financement de ses études par le père de Winston Churchill. Celui-ci aurait payé l'éducation de Fleming après que le père de celui-ci eut sauvé de la mort le jeune Winston : selon la biographie due à Kevin Brown, *L'Homme de la pénicilline : Alexander Fleming et la Révolution des antibiotiques*, Alexander Fleming disait qu'il s'agissait « d'une bien belle fable ». Il n'a pas sauvé non plus Winston Churchill pendant la Seconde Guerre mondiale. Churchill doit sa guérison à Lord Moran, qui a utilisé les sulfamides, puisqu'il n'avait aucune expérience de la pénicilline, à l'époque où Churchill est tombé malade à Carthage en Tunisie en 1943. Le *Daily Telegraph* et le *Morning Post* du 21 décembre 1943 ont écrit qu'il avait été sauvé par la pénicilline. Il est probable que, comme les sulfamides étaient une découverte allemande et que le Royaume-Uni était en guerre contre l'Allemagne, la fierté patriotique que suscitait la miraculeuse pénicilline a quelque chose à voir dans cette erreur.

### **Dernières années**

En 1947 Fleming prend la direction de ce qui s'appelle alors le Wright Fleming Institute. En 1948 il accède à l'éméritat, gardant ses responsabilités à l'Institut jusqu'à sa retraite en 1954. Il continuera son travail de chercheur à l'Institut jusqu'à sa mort survenue le 11 mars 1955 d'une crise cardiaque à l'âge de soixante-treize ans. Il fut incinéré et ses cendres enterrées dans la crypte de la cathédrale Saint-Paul de Londres.

Sa découverte de la pénicilline a révolutionné le monde des médicaments en ouvrant l'ère des antibiotiques ; la découverte de la pénicilline a sauvé et sauve toujours des millions de personnes.

## **Howard Walter FLOREY** [1898-1968]

Florey naît à Adélaïde en Australie-Méridionale, il se fait connaître comme un étudiant brillant, et un sportif junior accompli, qui étudie la médecine à l'Université d'Adélaïde de 1917 à 1921. Il obtient une bourse Rhodes et continue ses études au Queen's College à Oxford.

Après un temps passé aux États-Unis et à l'université de Cambridge, il retourne à Oxford et devient membre du Lincoln College où il prend la tête d'une équipe de recherche. En 1938, travaillant avec Ernst Boris Chain, il lit un article d'Alexander Fleming sur les effets anti-bactériens de la moisissure *Penicillium notatum*. Son équipe travaille sur la production à grande échelle de la moisissure et l'extraction de l'ingrédient actif de la pénicilline . Le succès est tel qu'en 1945 la production de pénicilline est un procédé industriel pour les alliés de la Seconde Guerre mondiale.

Florey est fait Chevalier en 1944 et reçoit la même année l'Ordre du Mérite britannique (OM). En 1945, il est colauréat avec Alexander Fleming et Ernst Boris Chain du prix Nobel de physiologie ou médecine « pour la découverte de la pénicilline et de ses effets curatifs dans plusieurs maladies infectieuses<sup>1</sup> ». Il est fait pair à vie en tant que *Baron Florey of Adelaide and Marston* en 1965. Ces honneurs sont plus élevés que ceux reçus par Fleming, reconnaissant le rôle joué par Florey dans la production de pénicilline en quantité suffisante pour sauver des millions de vies pendant la guerre, en dépit des doutes émis par Fleming sur la faisabilité de cette production de masse.

Florey est considéré par la communauté scientifique et médicale australienne comme son plus grand scientifique. Robert Menzies, le premier ministre australien ayant servi le plus longtemps, dit de lui : « *En termes de bien prodigué, Florey est l'homme le plus important jamais né en Australie.* »

Le portrait de Florey apparaît sur les billets australiens de 50 \$ et une banlieue de Canberra porte son nom ainsi que plusieurs bâtiments, un à l'université de Melbourne, un amphithéâtre de l'université d'Adélaïde et un bâtiment du Queen's College. Au Royaume-Uni, Florey est honoré par une pierre mémorielle dans l'Abbaye de Westminster.

## **Ernst Boris CHAIN** [1906-1979]

Il naît en 1906 à Berlin d'un père russe qui avait quitté son pays natal pour étudier la chimie à l'étranger et d'une mère allemande de Berlin. En 1930, il reçut son diplôme en chimie à l'Université Friedrich-Wilhelm. Après que les Nazis eurent pris le pouvoir, Chain comprit qu'en tant que juif, il ne serait plus en sécurité en Allemagne. Il émigra en 1933 et s'installa en Angleterre.

Il commença à travailler sur les phospholipides à l'Université de Cambridge et en 1935, il accepta un poste à l'Université d'Oxford comme assistant en pathologie. Pendant ce temps, il travaillait dans toute une série de thèmes de recherche comprenant les venins de serpent, le métabolisme des tumeurs, les lysozymes et les techniques de biochimie.

En 1939, il se joignit à Howard Florey pour étudier les agents antibactériens naturels produits par les micro-organismes et tous les deux furent ainsi conduits à s'intéresser au travail d'Alexander Fleming qui avait décrit la pénicilline neuf ans plus tôt. Continuant ses recherches, Chain et Florey découvrirent l'action thérapeutique de la pénicilline et sa composition chimique. C'est Chain qui comprit comment isoler la pénicilline et la concentrer. Il en théorisa également la structure, ce qui fut confirmé par une cristallographie aux rayons X faite par Dorothy Hodgkin.

Vers la fin de la Seconde Guerre mondiale, Chain apprit que sa mère et sa sœur avaient péri au cours du conflit. Après la guerre, Chain s'installa à Rome pour travailler à l'*Istituto Superiore di Sanita* (Institut Supérieur de Santé). Dans la suite de sa vie, son identité juive devint de plus en plus importante à ses yeux. En 1954, il devint membre du conseil d'administration de l'Institut Weizmann à Rehovot en Israël et par la suite membre du conseil exécutif. Il donna à ses enfants une solide éducation juive, en leur faisant suivre beaucoup de cours parascolaires. C'est dans son discours intitulé « *Pourquoi je suis juif* », prononcé lors de la Conférence des Intellectuels du Congrès juif mondial en 1965, que ses vues ont été exprimées avec le plus de clarté.

### 3. Les progrès de la vaccination

Des méthodes empiriques de variolisation sont apparues très tôt dans l'histoire de l'humanité, grâce à l'observation du fait qu'une personne qui survit à la maladie est épargnée lors des épidémies suivantes. L'idée de prévenir le mal par le mal se concrétise dans des pratiques populaires sur les continents asiatique et africain. La première mention indiscutable de la variolisation apparaît en Chine au XVI<sup>e</sup> siècle ainsi que le rapporte en 1726, dans une lettre de Pékin, le père jésuite d'Entrecolles. Il s'agissait d'inoculer une forme qu'on espérait peu virulente de la variole en mettant en contact la personne à immuniser avec le contenu de la substance qui suppure des vésicules d'un malade. Le risque n'était cependant pas négligeable : le taux de mortalité pouvait atteindre 1 ou 2 %. La pratique s'est progressivement diffusée le long de la route de la soie. Elle a été importée depuis Constantinople en Occident au début du XVIII<sup>e</sup> siècle grâce à Lady Mary Wortley.

Ce procédé préventif était alors pratiqué en Turquie par quelques vieilles femmes grecques. Lady Mary fit inoculer son fils sur place en 1715, puis sa fille aussi, après son retour à Londres en 1721. On expérimenta ce procédé sur six délinquants condamnés à mort et sur cinq nourrissons d'un orphelinat anglais. De nombreux aristocrates et le roi Georges I<sup>er</sup> lui-même firent ensuite inoculer leurs enfants.

L'inoculation antivariolique se répandit dans toute l'Angleterre. En Ecosse, elle se heurta à une certaine résistance de la part des calvinistes, chez lesquels l'idée de prédestination la rendait inutile, voire blasphématoire. En France, l'Académie royale des sciences approuva ce procédé et les philosophes (dont Voltaire) ne lui ménagèrent pas leurs louanges. En Allemagne, en Autriche et en Russie, les inoculations des membres des familles royales contribuèrent à faire de la publicité pour cette mesure préventive ; la Grande Catherine de Russie fit ainsi inoculer toute sa famille. Néanmoins, dans une bonne partie de l'Europe continentale, l'inoculation n'était acceptée qu'avec beaucoup de réticences. On ne pouvait la pratiquer de manière sûre dans les grandes villes car on risquait de créer des foyers d'épidémie. Malgré les inoculations, le taux de mortalité due à la variole resta très élevé au cours de tout le XVIII<sup>e</sup> siècle.

Mais le grand événement fut l'*introduction de la vaccination en 1798* (du latin *vacca*, vache) par **Edward Jenner** (1749-1823). Ce dernier provoquait artificiellement non pas la variole atténuée, mais la *vaccine*, variole des vaches, maladie beaucoup moins virulente qui conférait la même protection. Jenner, médecin de campagne, constate que cette maladie animale immunise les vachères, et réussit à transformer cette observation en une technique médicale révolutionnaire.

#### **Principe de la vaccination**

Le principe d'action de la vaccination a été expliqué par Louis Pasteur et ses collaborateurs Roux et Duclaux, à la suite des travaux de l'Allemand Robert Koch mettant en relation les microbes et les maladies. La première vaccination de Pasteur fut la vaccination d'un troupeau de moutons contre le charbon le 5 mai 1881. La première vaccination humaine (hormis la vaccination au sens originel de Jenner) fut celle d'un enfant contre la rage le 6 juillet 1885. Contrairement à la plupart des vaccinations, cette dernière fut effectuée *après* l'exposition au risque — ici, la morsure du jeune Joseph Meister par un chien enragé — et non avant (le virus de la rage ne progressant que

lentement dans le système nerveux).

## **Jonas SALK [1914-1995]**

Il est né à New York de parents immigrants juifs venus de Russie. Il fait ses études de médecine à l'université du Michigan, sous la tutelle du Dr Thomas Francis, virologue distingué. Il est soutenu financièrement par l'armée américaine, qui l'avait engagé pour développer un vaccin contre la grippe pour les combattants de la Seconde Guerre mondiale.

Après ces premiers succès, Salk établit son laboratoire personnel à l'université de Pittsburgh, en Pennsylvanie, où il devient professeur. Peu de temps après, l'*Infantile Paralysis Foundation* lui offre une bourse très généreuse pour sa recherche, et il découvre un vaccin contre la polio en 1954. Après avoir été testé sur plus d'un million d'enfants, le vaccin est déclaré efficace le 12 avril 1955 par l'Université du Michigan. Il choisit de ne pas le faire breveter pour le laisser plus abordable aux millions de personnes en ayant besoin. Selon les estimations il aurait ainsi renoncé à un bénéfice d'environ 7 milliards de dollars.

Plusieurs laboratoires américains se lancent précipitamment dans la fabrication du vaccin, mais les laboratoires Cutter fournissent un vaccin insuffisamment inactivé, qui contaminera plusieurs centaines d'enfants, vaccinés ou contacts. Ce drame mettra un frein momentanément à la campagne.

En 1960, Jonas Salk fonde le *Salk Institute for Biological Studies* à La Jolla, en Californie, qui demeure l'un des plus grands centres de recherche médicale au monde. Vers la fin de sa carrière, il se consacre à la recherche d'un vaccin contre le SIDA, mais il meurt en 1995. Il est enterré au El Camino Memorial Park de San Diego.

### **Le vaccin Salk**

Le vaccin dit *Salk* fut l'un des premiers vaccins efficaces pour l'immunisation contre un virus en général. Il fut essentiel à la campagne mondiale pour éradiquer la polio jadis l'une des maladies les plus meurtrières, surtout chez les enfants. Le vaccin fonctionne sur le principe du virus inactivé. C'est-à-dire que l'injection du virus tué de la poliomyélite permet au corps humain de développer une immunité contre celui-ci sans pour autant provoquer la maladie. Immunisé contre le virus inactivé, le corps est conséquemment aussi immunisé contre la forme plus virulente du même virus. En 1961, Albert Sabin développera un vaccin administrable par voie orale conçu à partir d'une forme affaiblie du virus (virus atténué).

Salk n'a jamais breveté son vaccin contre la polio afin d'en permettre une plus large diffusion. Lorsque la télévision lui demande qui détenait le brevet, il répond : « *Eh bien, au peuple je dirais. Il n'y a pas de brevet. Pourrait-on breveter le soleil ?* »

## 4. Autres découvertes

### **Vitamines**

En 1928, **Albert Szent-Gyorgi** [1893-1986], physiologiste hongrois titulaire en 1937 du même prix Nobel que Hopkins, découvre dans le citron la vitamine C. Grâce à la synthèse qui s'ensuivit, la garnison survivra pendant le siège de Tobruk en 1941 grâce aux vitamines en pastilles, dorénavant appelées « Tobruk Tablet ».

Szent-Györgyi naquit à Budapest, en Autriche-Hongrie, dans la famille calviniste Szent-Györgyi, qui remonte à Samuel, prédicateur protestant anobli en 1608.

Szent-Györgyi commença ses études à la faculté de médecine de Budapest, mais bientôt, ennuyé par les cours, il commença à faire des recherches dans le laboratoire d'anatomie de son oncle. Ses études furent interrompues en 1914 et il dut servir comme infirmier militaire pendant la Première Guerre mondiale. En 1916, dégoûté de la guerre, il se tira une balle dans le bras et prétendit avoir été blessé par un tir ennemi ; il fut alors renvoyé chez lui en congé médical. Il put ainsi finir ses études de médecine et recevoir son doctorat en 1917.

Après la guerre, Szent-Györgyi commença sa carrière de recherche à Presbourg en Slovaquie (aujourd'hui : Bratislava). Quand la ville fut annexée par la Tchécoslovaquie en janvier 1919, il la quitta en même temps qu'une partie de la population hongroise. Il enseigna dans plusieurs universités les années suivantes, se retrouvant finalement à l'université de Groningue, où son travail se concentra sur la chimie de la respiration cellulaire. Ce travail lui permit de devenir membre de la Fondation Rockefeller à l'université de Cambridge. Il reçut son doctorat de Cambridge en 1927 pour son travail à Cambridge et à la Mayo Clinic aux États-Unis sur l'isolation de ce qu'il avait alors appelé « acide hexuronique » du tissu des glandes surrénales.

Il accepta un poste à l'université de Szeged en 1931. C'est là qu'il constata que l'« acide hexuronique » est en réalité la **vitamine C** (le L-énantiomère de l'acide ascorbique) et il nota son activité contre le scorbut.

En 1937, il reçut le prix Nobel de médecine « *pour ses découvertes liées aux processus de combustion chimique, avec une mention spéciale à la vitamine C et à la catalyse de l'acide fumarique* ». En 1938, il commença son travail sur la biophysique du mouvement musculaire et il constata que les muscles contiennent de l'actine, laquelle, combinée avec une autre protéine, la myosine, et en présence d'adénosine triphosphate, une source d'énergie, provoque la contraction des fibres musculaires.

Le régime fasciste se durcissant en Hongrie, Szent-Györgyi aida des amis juifs à s'enfuir du pays. Pendant la Seconde Guerre mondiale, il rejoignit le mouvement de résistance hongrois. Bien que la Hongrie fût officiellement une alliée de l'Axe, le Premier ministre hongrois Miklós Kállay envoya Szent-Györgyi à Istanbul en 1944, sous couvert d'une conférence scientifique, pour entamer des négociations secrètes avec les Alliés. Les Allemands eurent vent du complot et Adolf Hitler lui-même délivra un mandat d'arrêt à l'encontre de Szent-Györgyi. Il échappa à son assignation à résidence et, jusqu'à la fin de l'occupation allemande, dut se cacher de la Gestapo.

Après la guerre, Szent-Györgyi était alors reconnu et certains allèrent même jusqu'à penser qu'il pourrait devenir président de la Hongrie, si les Soviétiques le lui permettaient. Il créa un laboratoire à l'université de Budapest et devint directeur du département de biochimie. Il fut élu député et contribua à rétablir l'Académie des sciences, mais ne pouvant accepter la domination communiste sur la Hongrie, il émigra aux États-Unis en 1947.

En 1947, Szent-Györgyi créa un laboratoire au laboratoire de biologie marine (MBL) à Woods Hole (Massachusetts) avec le soutien financier de l'homme d'affaires hongrois István Ráth. Pourtant, il dut faire face pendant plusieurs années à des difficultés de financement, en raison de son statut d'étranger et de ses anciennes relations avec le gouvernement d'un pays communiste. En 1948, il reçut un poste de chercheur aux *National Institutes of Health* (NIH) à Bethesda (Maryland) et commença à partager son temps entre ce travail et Woods Hole. En 1950, les subventions de la *Armour Meat Company*, société spécialisée dans la production de viande, et de l'Association américaine de cardiologie (*American Heart Association*) lui permirent de créer l'Institut pour la recherche musculaire.

Au cours des années 1950, Szent-Györgyi commença à utiliser des microscopes électroniques pour étudier les muscles à un niveau plus précis. Il reçut le prix Albert-Lasker en 1954. En 1955, il fut naturalisé citoyen des États-Unis. Il devint membre de la *National Academy of Sciences* en 1956.

Vers la fin des années 1950, Szent-Györgyi s'intéressa de plus en plus à la recherche sur le cancer et développa des idées dans lesquelles il appliquait les théories de la physique quantique à la biochimie (la biologie quantique) du cancer. La mort de Ráth, qui gérait les finances de l'Institut pour la recherche musculaire jeta Szent-Györgyi dans l'embarras, car il refusait de se soumettre aux règlements qui exigeaient pour l'octroi de subventions gouvernementales qu'il précisât avec les détails les plus minutieux ce qu'il avait exactement l'intention de faire et ce qu'il espérait découvrir. Après avoir exposé ses difficultés financières dans un entretien paru dans la presse en 1971, l'avocat Franklin Salisbury prit contact avec Szent-Györgyi et l'aida par la suite à créer une organisation privée à but non lucratif, la *National Foundation for Cancer Research*. Vers la fin de sa vie, Szent-Györgyi commençait à chercher dans les radicaux libres une cause potentielle de cancer.

## Le DDT

Le dichlorodiphényltrichloroéthane fut surnommé « the savior of mankind » (le sauveur de l'humanité). Il a des propriétés insecticides puissantes. Il a permis d'éviter quelques épidémies, comme à Naples, durant la période allant de décembre 1943 à janvier 1944, où une épidémie de typhus a été enrayée grâce au traitement de 1.300.000 napolitains.

Le **DDT** (ou **dichlorodiphényltrichloroéthane**) est un produit chimique organo-chloré synthétisé en 1874 mais dont les propriétés insecticides et acaricides n'ont été découvertes par **Paul Hermann Müller** qu'à la fin des années 1930. Il recevra le Prix Nobel en 1948 pour la découverte de ces propriétés. À partir de la Seconde Guerre mondiale, il est rapidement devenu l'insecticide moderne le plus utilisé, avec beaucoup de succès aussi bien militairement que civilement, dans les champs, dans les maisons et pour la lutte contre divers arthropodes vecteurs de maladie (ex. : paludisme, typhus exanthématique, peste bubonique), et également comme insecticide agricole.

En 1962, la biologiste américaine Rachel Carson publia le livre *Printemps silencieux* (*Silent Spring*) accusant le DDT d'être cancérigène et toxique pour la reproduction (empêchant la bonne reproduction des oiseaux en amincissant la coquille de leurs œufs). Ce livre créa un véritable tollé et fut à l'origine de divers mouvements écologiques. Il a encouragé des évaluations éco-toxicologiques qui ont conduit — à partir des années 1970 — à peu à peu interdire le DDT dans certains pays. Ailleurs, son utilisation s'est poursuivie pour combattre des vecteurs de maladie, mais elle reste controversée (en tant que polluant organique persistant [POP], et pour ses effets écosystémiques).

Le DDT a contribué à l'éradication complète de la malaria en Europe et en Amérique du Nord, bien que des mesures d'hygiène prises au début du XXe siècle et l'augmentation du niveau de vie aient déjà permis une quasi-disparition dans les pays développés.

En 1955, l'OMS lance un programme mondial d'éradication du paludisme reposant principalement sur l'utilisation du DDT. Bien que le programme ait été un succès (en 1966 près d'un milliard de personnes ne se trouvait plus dans des zones à fort risque), des résistances au DDT se sont répandues chez certains insectes, les premières datant de 1953 en Grèce. Des résistances sont identifiées dès la fin des années 1960 en Afrique sub-saharienne, en Haute Volta ou au Togo. En outre, la campagne d'éradication se montre moins efficace dans les régions tropicales à cause du cycle de vie continu des moustiques. Le programme n'est pas du tout suivi en Afrique subsaharienne pour ces raisons, avec pour conséquence une absence de diminution de la mortalité. Ces régions restent actuellement les plus soumises au paludisme, surtout depuis l'apparition de souches résistantes aux médicaments et la propagation du *Plasmodium falciparum*. L'ensemble de ces raisons conduira l'OMS à abandonner sa campagne d'éradication et à mettre en place une nouvelle stratégie, fondée sur le plus long terme, à partir de 1969. Ce changement de stratégie a entraîné à certains endroits une diminution temporaire de l'utilisation de DDT. L'échec de la campagne a aussi entraîné une diminution des fonds alloués par l'USAID ou l'UNICEF à la lutte contre le paludisme.

De nos jours, le DDT est toujours utilisé dans les pays – principalement tropicaux – pour lutter contre le paludisme et le typhus (et de manière générale, toute maladie transmise par des moustiques). Son utilisation est principalement limitée à l'intérieur des

bâtiments, par son inclusion dans des produits ménagers, et des pulvérisations sélectives, ce qui limite considérablement les dommages. Quoiqu'il en soit, l'utilisation du DDT pour la lutte contre le paludisme n'a jamais cessé. Dans les années 1990, de nombreux pays étaient victimes d'espèces de moustiques présentant des résistances au DDT, ce qui témoigne d'une utilisation de l'insecticide (Afrique du Sud, Arabie saoudite, Bénin, Burkina Faso, Cameroun, République centrafricaine, Congo, Éthiopie, Ghana, Île Maurice, Liberia, Niger, Nigeria, Sénégal, Soudan, Swaziland, Tanzania, Togo, Zaïre). Mis à part l'Afrique subsaharienne, confrontée à des problèmes de résistance de la part des moustiques, l'incidence globale de la maladie tend à baisser.

### **Impact sur l'environnement**

Aux États-Unis, tous les échantillons humains de sang et de tissus graisseux pris au début des années 1970 présentent des niveaux détectables de DDT. Une étude ultérieure d'échantillons de sang pris dans la seconde moitié des années 1970 (soit après l'interdiction aux États-Unis) montrent une concentration plus faible, mais le DDT et ses métabolites restaient à des concentrations significatives.

Le DDT est un composé organochloré. Il a été démontré que certains composés organochlorés avaient un faible effet œstrogénique, c'est-à-dire se montraient suffisamment semblables à certains œstrogènes d'un point de vue chimique pour déclencher une réponse hormonale chez les animaux contaminés.

Selon le rapport de l'agence européenne de l'environnement citant plusieurs études publiées dans les années 2000, l'exposition *in utero* au DDT est liée à des problèmes de développement psychomoteurs durant l'enfance. Une étude publiée en 2018 montre un lien entre présence de métabolites du DDT dans le sang de femmes enceintes en Finlande et prévalence de l'autisme chez leurs enfants .

Selon un article récapitulatif du *Lancet* : « Bien que le DDT ne soit de façon générale pas toxique pour les humains et interdit pour des raisons principalement écologiques, les recherches ultérieures ont révélé qu'une exposition de DDT correspondant à des concentrations requises pour la lutte contre le paludisme pourraient causer des naissances prématurées, ce qui annulerait les bénéfices la baisse de mortalité infantile. (...) Le DDT peut être utile dans la lutte contre le paludisme mais la preuve de ses effets néfastes sur la santé humaine nécessite des recherches adéquates pour juger s'il apporte plus de bénéfices que de risques ».

Bien que les effets toxiques aigus soient rares, les études toxicologiques lui prêtent des propriétés de perturbateur endocrinien. Les données sur l'homme indiquent également un effet de délétion de la spermatogenèse , sur la menstruation, la durée gestationnelle, et la durée de la lactation. Focaliser la recherche sur la santé reproductive et le développement humain semble donc approprié.

### **Evocation des Prs Jean-Pierre Bourguignon et Anne-Simone Parent**

Voir diapositive.

## **5. Conclusion**

J'espère que cette conférence vous aura permis de mieux comprendre les immenses progrès de la science biomédicale autour de la 2<sup>de</sup> Guerre Mondiale. En terme de bénéfice médicale majeur, c'est la découverte de la pénicilline qui arrive en premier car elle a permis de sauver et elle sauve toujours des millions de personnes dans le monde. La découverte de la pénicilline a été considérée comme la plus importante du millénaire à l'approche de l'an 2000 par au moins 3 grands magazines suédois. Il est impossible de savoir combien de vies cette découverte a sauvées, mais certains de ces magazines ont donné un chiffre de près de 200 millions.

Elle a de plus ouvert un champ infini pour le développement de nouveaux antibiotiques toujours plus puissants. Il est toutefois incontestable que la résistance aux antibiotiques est aujourd'hui un enjeu primordial pour la santé publique.

En dépit de ces progrès incontestables de la science biomédicale à cette époque, il importe néanmoins de rappeler que cette science a été totalement impuissante face à la folie de l'homme et au Mal Absolu qui ont été responsables de la mort de plus de six millions de personnes. La 2<sup>de</sup> Guerre Mondiale, c'est aussi, n'en déplaise aux négationnistes et aux partisans de tout poil du « détail de l'histoire », la Shoah et l'Holocauste que le procès de Nuremberg va qualifier, pour la première fois dans l'histoire du droit international, de « Génocide » et de « Crime contre l'Humanité ».

### **Sources bibliographiques :**

- *Histoire de la science biomédicale* – Vincent Geenen, ULiège, Faculté de Médecine.
- *Wikipedia*.