

**de DUVE**, *Christian*, René, Marie, Joseph, est né le 2 octobre 1917 à Thames-Ditton, au Sud de l'Angleterre, où sa famille avait trouvé refuge. Il est ainsi le cinquième d'une famille de sept enfants. Son père appartient à la bourgeoisie d'affaire cultivée d'Anvers, métropole ouverte au monde d'une Belgique très prospère : un terrain fertile pour la confiance en soi, les audaces de la pensée et une carrière internationale. Grâce à une solide formation classique gréco-latine inculquée par les pères jésuites, il cultive très tôt les idées claires et l'expression précise et nuancée, les visions d'ensemble et la précision des concepts, ce qui le conduira à décrire des systèmes biologiques organisés tout en forgeant les mots nouveaux que cette description nécessite : lysosomes, peroxysomes, endocytose, autophagie... ou « plasticosphère » (1970; menace de la pollution terrestre par les polymères non biodégradables). Très bon élève, C. de Duve termine ses humanités à 16 ans. Exposé au plus tôt à l'anglais et instruit par sa mère d'origine allemande, il bénéficie au Collège Notre-Dame d'une éducation dans les deux langues nationales; y ajoutant plus tard le suédois, il s'exprimera dans au moins cinq langues (« On est autant de fois homme qu'on parle de langues différentes », Goethe). Il acquiert aussi la maîtrise du piano et cultivera toujours l'amour de la musique, encore une autre langue. La pratique du scoutisme instille l'éthique de la responsabilité sociétale (telle la création en 1974 d'un institut de recherche de type nouveau) et insiste sur la place de l'homme dans la nature. C. de Duve reviendra en fin de carrière sur l'origine de la vie et son inéluctable apparition dans l'espace-temps cosmique, tout en rejetant la tentation de la religiosité.

En 1934, C. de Duve entre à l'Université catholique de Louvain (UCL) où il obtiendra brillamment son doctorat en médecine (1941). Au départ, il est séduit autant par l'image romantique de « l'homme en blanc se penchant sur l'humanité souffrante », que par l'attrait intellectuel d'un métier exigeant connaissances, jugement et perspicacité. A cette époque, la médecine est peu

scientifique, encore moins moléculaire. Le programme d'études, beaucoup moins lourd et spécialisé qu'aujourd'hui, laisse beaucoup de liberté. Sa facilité à apprendre et sa curiosité de comprendre l'amènent, presque par hasard, à fréquenter comme étudiant-chercheur le laboratoire de physiologie dirigé par Joseph Prosper Bouckaert. Pour le bonheur de C. de Duve, c'est le meilleur laboratoire de recherche de la faculté, où l'on applique entre autres une méthodologie rigoureuse à l'étude de la régulation de la glycémie. Si l'insuline est déjà entrée en thérapeutique, la régulation de la glycémie par le foie reste mal comprise près d'un siècle après l'*Introduction à la Médecine Experimentale* de Claude Bernard, livre fondateur qui marque notre étudiant. C. de Duve conclut qu'il ne sera pas médecin, mais chercheur. Joseph Maisin lui offre alors un poste d'assistant en cancérologie, qui évite la réquisition allemande, tout en lui permettant de se consacrer entièrement à sa formation scientifique (1941-1944), qu'il poursuivra comme aspirant du FNRS (1944-1946). C. de Duve obtient sa licence en sciences chimiques et défend une remarquable thèse d'agrégation de l'enseignement supérieur sur le mécanisme de l'action de l'insuline (1946). En 1943, il s'était marié avec Jeanine (Ninon) Herman, originaire de Saint-Trond qui lui donnera quatre enfants : Thierry, Anne, Françoise et Alain. Ninon est très douée pour la peinture et l'art accompagnera ce couple durant toute leur vie.

En 1946, C. de Duve se rend pour 18 mois à Stockholm au Medical Nobel Institute, où il se perfectionne en biochimie enzymatique auprès de Hugo Theorell, futur prix Nobel de physiologie ou médecine (1955), et apprend la caractérisation de la taille des protéines par ultracentrifugation (le « coefficient Svedberg »). La centrifugation jouera un grand rôle dans sa carrière. S'ensuit un second séjour de six mois à Saint-Louis (Missouri, USA), dans le laboratoire de Carl Cori et Gerty Cori-Radnitz (co-lauréats Nobel dès 1947 pour la découverte du processus de conversion catalytique du glycogène, centrale dans la régulation de la glycémie). Il y

collabore aussi avec le jeune Earl W. Sutherland, futur père de l'AMP-cyclique et lauréat du Nobel en 1971. Devant le croisement de tant de destins-Nobel, peut-on encore parler de hasard ?

Rentré en Belgique en 1947, C. de Duve est tout de suite nommé chargé de cours puis d'emblée professeur ordinaire (1951) à la Faculté de médecine de l'UCL où il crée le laboratoire de chimie physiologique. Toujours désireux de comprendre le contrôle de la glycémie, il y attire une brillante équipe de jeunes collaborateurs. Parmi ceux-ci, Géry Hers poursuivra toute sa vie l'étude du métabolisme des sucres et décrira la première maladie lysosomiale par accumulation de glycogène. Jacques Berthet et Henri Beaufay, rejoints par Robert Wattiaux et Pierre Baudhuin, accompagneront leur mentor vers un perfectionnement inégalé du fractionnement subcellulaire analytique, grâce auquel de Duve découvrira les lysosomes puis les peroxysomes.

La découverte des lysosomes est exemplaire de la démarche deduvienne. La problématique de départ consiste à caractériser l'enzyme hépatique libérant le glucose à partir d'un précurseur phosphorylé issu du glycogène. La jeune équipe identifie ainsi la glucose 6-phosphatase et montre son association aux membranes de petites vésicules produites lors de l'homogénéisation du foie, les microsomes. Ce travail s'appuie sur la centrifugation différentielle préparative, séparant les particules selon leur taille. La phosphatase acide, autre enzyme dont la fonction est mal comprise et qui ne sédimente pas avec les microsomes, est utilisée comme contrôle de spécificité. La règle est d'isoler les homogénats de foie en milieu isotonique pour préserver l'intégrité des particules subcellulaires, et de mesurer les activités dans des préparations aussi fraîches que possible, car les enzymes perdent leur activité au cours du temps. Le hasard qui, selon Louis Pasteur, ne favorise que les esprits préparés, offre alors à C. de Duve l'occasion d'un changement radical dans sa ligne de recherche.

Autour de Noël 1949, des mesures répétées de la phosphatase acide montrent une augmentation paradoxale de son activité suite au vieillissement des préparations. Cette

propriété s'applique à d'autres hydrolases partageant une activité optimale inhabituelle à pH acide. L'explication d'une « latence » des préparations fraîches au substrat utilisé pour le dosage et, inversement, de la perte de latence par leur vieillissement, est d'abord testée par des méthodes brutales telles que broyage, congélation-décongélation, choc hypotonique dans l'eau pure ou ajout de détergent. Toutes ces méthodes augmentent l'activité des hydrolases acides dans exactement les mêmes proportions. C. de Duve avance l'hypothèse que les enzymes lytiques (lyso-) sont rassemblées dans des petits sacs (-somes) entourés d'une membrane fragile (responsable de la latence) et au contenu acidifié (optimalisant leur activité) : le concept de lysosome est né. Pour prouver l'existence des lysosomes, encore fallait-il les isoler ! Dans ce but, l'équipe tire parti de l'ultracentrifugation dans des champs centrifuges croissants, ou centrifugation différentielle analytique. Un travail systématique sur un large panel d'enzymes du foie est rapporté dans la série de 18 articles publiés dans le *Biochemical Journal* sous le titre générique « *Tissue fractionation studies* ». Ces publications soulignent le profil de distribution unique des hydrolases présumées lysosomiales, bien distinct de celui des marqueurs enzymatiques des mitochondries, particules proches du micromètre donc visibles au microscope, et des marqueurs des microsomes, particules invisibles car 10 fois plus petites (voir par exemple de Duve et coll., 1955). La combinaison avec l'équilibration de fractions *enrichies* en lysosomes dans des gradients de densité permettra à Robert Wattiaux d'obtenir des préparations de lysosomes *purs*. Ceux-ci pourront enfin être visualisés sur le premier microscope électronique installé en Belgique, parrainé conjointement par l'UCL et l'ULB, ce qui souligne combien C. de Duve transcende les barrières disciplinaires (chimie vs microscopie) et politiques d'alors (cléricaux vs anticléricaux). Ce microscope et une plaque commémorative sont toujours visibles dans le hall de l'Institut de Duve. L'application de méthodes cytochimiques à la microscopie électronique dans les mains d'Alex Novikoff et de Marilyn Farquhar montrera enfin l'équivalence *in situ* avec les

corpuscules denses, structures connues mais non comprises. Ainsi, la découverte des lysosomes est née (i) de la curiosité à comprendre une observation fortuite (l'augmentation paradoxale de l'activité avec le vieillissement); (ii) de l'audace à quitter la ligne de recherche initiale (la régulation de la glycémie); et (iii) du courage à entreprendre une analyse systématique des profils de distribution d'une multitude d'enzymes-marqueuses en « explorant les cellules avec une ultracentrifugeuse », c.-à-d. par une approche purement biochimique (pour une revue, voir de Duve, 1975). Les mêmes méthodes de centrifugation conduiront à l'identification d'un autre type d'organite impliqué dans un éventail varié de réactions incluant l'oxydo-réduction, dès lors appelés peroxysomes. La découverte des lysosomes et des peroxysomes vaudra à son inventeur une grande notoriété, consacrée dès 1960 par le prix Francqui, considéré à l'époque comme le « prix Nobel belge ».

L'étape suivante est la définition du cadre conceptuel et l'exploration systématique des implications physiopathologiques des lysosomes, sur lesquels de Duve se focalise. S'appuyant sur le terme « phagocytose » créé par Metchnikoff, de Duve crée le terme « endocytose », et celui complémentaire d'« exocytose » pour l'appareil sécrétoire sur lequel se concentre George Palade. Dans une synthèse séminale publiée dans une revue de physiologie, C. de Duve et R. Wattiaux (1966) s'attachent à la signification fonctionnelle des lysosomes en les inscrivant dans un appareil vésiculaire complexe par lequel la cellule capte puis dégrade des protéines (pinocytose) ou des particules étrangères (phagocytose), ou séquestre puis digère des protéines ou organites autologues (autophagie). Cette revue annonce aussi la spécificité de la capture endocytaire grâce à des récepteurs de la surface cellulaire, une propriété exploitée par Joseph Goldstein et Michael Brown (co-lauréats Nobel en 1985) dans leur étude de l'épuration des lipoprotéines de faible densité (LDL) contribuant à l'homéostasie du cholestérol (pour une revue, voir Brown & Goldstein, 1986). L'autophagie émergera plus tard comme un mécanisme essentiel de survie cellulaire, impliqué dans de multiples processus pathologiques tels que le vieillissement, les

maladies neurodégénératives ou le cancer, ainsi que l'inflammation, les infections et l'immunité. L'importance de l'autophagie conduira à un autre prix Nobel, attribué à Yoshinori Ohsumi en 2016 (voir l'hommage par Mizushima, 2017). Peut-être la seule fonction des lysosomes à laquelle de Duve n'avait pas pensé est leur position centrale dans la régulation générale du métabolisme cellulaire, en offrant par leur membrane une plateforme stratégique à la machinerie mTOR. de Duve s'intéresse aussi aux pathologies des lysosomes, et c'est dans son laboratoire que Géry Hers identifie et explique la première des quelque 50 maladies lysosomiales héréditaires, par déficit enzymatique de la maltase acide, seule capable de dépolymériser le glycogène sans intermédiaire phosphorylé, lorsque ce gros polymère est séquestré dans les lysosomes par autophagie.

Fort d'une solide réputation internationale, Christian de Duve intègre aussi le prestigieux Rockefeller Institute de New York (aujourd'hui Rockefeller University), où il dispensera le cours de cytologie biochimique tout en animant deux équipes de recherche, de part et d'autre de l'Atlantique (UCL et Rockefeller). Il retrouve à cet institut son compatriote, Albert Claude, pionnier de la centrifugation des particules subcellulaires et de la microscopie électronique. Cette seconde discipline est particulièrement développée dès 1946 par George Palade, disciple d'A. Claude d'origine roumaine. L'année 1974 marque l'apogée de la carrière publique de Christian de Duve, par l'attribution du prix Nobel de médecine ou physiologie, partagé avec A. Claude et G. Palade « pour leurs découvertes sur l'organisation structurale et fonctionnelle de la cellule », c.-à-d. la fondation de la biologie cellulaire et moléculaire moderne. La notion même de compartiments en série distincts pose la question des motifs de reconnaissance et des machineries d'adressage, étudiés au Rockefeller Institute par leur successeur, Günther Blobel (prix Nobel 1999).

La même année 1974, Christian de Duve fonde, sur le site de l'UCL à Woluwe-Saint-Lambert, l'International Institute of Cellular and Molecular Pathology (ICP), connu aujourd'hui comme Institut de Duve. Le logo de

l'Institut, fusionnant le caducée d'Hippocrate avec la double hélice de l'ADN, et sa devise « Mieux comprendre pour mieux guérir » soulignent l'importance de réunir des professionnels de la biologie cellulaire et moléculaire avec des médecins ; et la double mission d'une recherche fondamentale absolument libre, donc ouverte sur l'imprévu – ce qui est la condition de la découverte –, couplée à l'obligation d'en valoriser les enseignements en faveur de la santé. L'esprit de cette création témoigne de la vision et de l'audace de son fondateur. C. de Duve convainc aisément les responsables des laboratoires d'immunologie (Joseph Heremans), d'endocrinologie (Michel de Visscher) et de virologie (Carlo Cocito), tous médecins, de réunir leur équipe avec celle du laboratoire de chimie physiologique. Il arrache aussi l'accord des autorités universitaires de réserver 30 % d'espace vierge pour l'accueil d'équipes étrangères et/ou de disciplines nouvelles restant à recruter, et d'accorder une large autonomie de gestion. C. de Duve pourra ainsi accueillir Thierry Boon et son équipe, qui découvriront à l'Institut les premiers antigènes tumoraux, point de départ de l'immunothérapie du cancer, couronnée en 2018 par l'attribution du prix Nobel à James Allison et Tasaku Honjo.

Dans la dernière partie de sa vie, Christian de Duve s'autorise la vulgarisation scientifique puis la réflexion philosophique. D'abord vulgarisateur de très grand talent sur l'organisation structurelle et fonctionnelle des cellules avec *A guided tour of the living cell* (C. de Duve, 1984), il élargit son champ de réflexion pour transmettre au grand public l'état des connaissances sur les origines de la vie dans le cosmos. C. de Duve pourfend le créationnisme en montrant, par les seules lois de la chimie, la production nécessaire des molécules de la vie puis la probabilité absolue de leur organisation en structures vivantes de complexité croissante, grâce à la multiplicité d'occurrences du hasard et la sélection darwinienne. Tout en combattant avec vigueur la théorie désastreuse du « dessein intelligent », il récuse ainsi la vision réductrice de Jacques Monod selon laquelle « la vie est trop complexe pour pouvoir jamais se produire ailleurs dans l'univers » en rétorquant : « Non, si la vie est une évolution avec des milliards

d'années pour elle ». En effet, de Duve a intégré les leçons de la chimie pré-biotique, les observations sur les premières formes de vie sur terre et sur les conditions compatibles avec l'émergence de la vie dans le cosmos, ainsi que la logique et le potentiel de la sélection darwinienne au terme de myriades d'occasions. Il soutient de façon convaincante que la vie n'est pas un événement fortuit totalement improbable, donc irreproductible. Au contraire, parce qu'elle obéit aux lois de la chimie, la vie doit par nécessité émerger, puis évoluer, lorsque les conditions adéquates sont rassemblées, ce qui doit inévitablement se répéter compte tenu de la durée immense de temps et la multiplicité des galaxies de notre univers : « *Life is a cosmic imperative* » (C. de Duve, 1995). Il suggère incidemment un rôle décisif de l'endocytose dans la transition entre les cellules procaryotes (bactéries) et eucaryotes, en offrant à ces dernières le double avantage du cannibalisme (phagocytose et digestion) et de l'esclavagisme (phagocytose et séquestration endosymbionte des ancêtres des mitochondries).

Il partage ensuite ses inquiétudes sur l'inadéquation de nos déterminismes ancestraux poussant à une compétition et une rapacité à courte vue face à l'accélération des dégâts de l'anthropocène (C. de Duve, 2009). Il s'autorise enfin des réflexions philosophiques sur les voies de la sagesse humaine, révélant un penseur libre, affranchi des structures (C. de Duve, 2013). Atteint d'une maladie incurable, de Duve décide de mourir par euthanasie, dans les conditions autorisées par la loi belge; et d'en parler librement dans la presse, estimant que son crédit moral faciliterait cette disposition pour d'autres après lui. Il s'éteint le 4 mai 2013 dans sa maison familiale de Nethen.

Cette notice aura tenté de faire ressortir certaines caractéristiques fondant l'originalité de l'oeuvre de Christian de Duve : (i) contre le vitalisme, le rôle central de la chimie et de ses lois ; (ii) la fondation biochimique de la physiologie, culminant dans l'identification d'un organite subcellulaire par sa fonction (le lysosome dans des extraits cellulaires) avant même qu'il soit reconnu (en microscopie électronique); (iii) l'importance des quantifications absolues (unités et bilans) et des

contrôles (la phosphatase acide pour la glucose 6-phosphatase); (iv) l'accueil de la sérendipité (activation paradoxale de ce contrôle, expliquée par perte de latence membranaire); (v) la systématisation du concept de compartimentation enzymatique (« toutes les hydrolases acides sont dans les lysosomes »), étendue aux peroxysomes et aux glycosomes; (vi) la réflexion fonctionnelle sur l'appareil digestif intracellulaire, axée sur le contrôle de l'accès à un compartiment fermé de substrats exogènes (endocytose) ou endogènes (autophagie), et leurs multiples implications; puis, avec plus de hauteur, (vii) la réflexion stratégique, basée sur sa propre expérience, des meilleures conditions de la recherche scientifique, et du couple liberté-responsabilité chez le chercheur; (viii) la réflexion pédagogique et citoyenne, justifiant un investissement majeur dans la vulgarisation de haut niveau; (ix) la réflexion philosophique enfin, hygiène mentale nécessaire et à partager.

Visionnaire et fortement impliqué dans la société belge et internationale, Christian de Duve aura connu un énorme retentissement, scientifique et humain. Cette notice a ainsi montré les fécondations scientifiques croisées avec tant d'autres lauréats Nobel. Citons aussi un engagement politique (pour le maintien d'une politique scientifique fédérale), humaniste (appel des Nobel en soutien au panchen-lama), philosophique et littéraire (Association pour la sauvegarde et l'expansion de la langue française). C. de Duve aura été membre de l'Académie royale des sciences, lettres et beaux-arts et de l'Académie royale de médecine de Belgique, ainsi que de leurs homologues néerlandophones. De nombreuses académies et sociétés scientifiques étrangères (USA, France, Allemagne, Grèce, Vatican) l'ont accueilli en leur sein. Décoré des plus hautes distinctions belges (grand-croix de l'ordre de Léopold II, commandeur de l'ordre de la Couronne et officier de l'ordre de Léopold), il a été élevé au rang de vicomte par le roi Baudouin en 1989.

## **Références bibliographiques**

### ***Quelques publications scientifiques***

C. de Duve, C. Pressman, R. Gianetto, R. Wattiaux & F. Appelmans, *Tissue fractionation studies – VI. Intracellular distribution patterns in rat-liver tissue*, *Biochem. J.*, 1955, vol.60, pp.604-617. – C. de Duve & R. Wattiaux, *Functions of lysosomes*, *Annu. Rev. Physiol.*, 1966, vol.28, pp.435-492. – C. de Duve, *Exploring cells with a centrifuge*, *Science*, 1975, vol.189, pp.186-194. – M.S. Brown & J.L. Goldstein, *A receptor-mediated pathway for cholesterol homeostasis*, *Science*, 1986, vol.232, pp.34-47. – N. Mizushima, *The exponential growth of autophagy-related research: from the humble yeast to the Nobel Prize*, *FEBS Lett.*, 2017, vol.591, pp.681-689.

### ***Quelques livres***

C. de Duve, *A guided tour of the living cell*, New York Scientific American Books, 1984, 423 p. – C. de Duve, *Vital dust: Life as a cosmic imperative*, New York Basic Books, 1995, 362 p. – C. de Duve, *Génétique du péché originel: Le poids du passé sur l'avenir de la vie*, Paris Odile Jacob, 2009, 237 p. – C. de Duve, *Sept vies en une, Mémoires d'un prix Nobel*, Paris Odile Jacob, 2009, 336 p.

### **Remerciements**

Cette revue doit beaucoup à de nombreuses conversations avec C. de Duve et est inspirée d'un hommage publié par l'auteur en 2007 (*J. Cell. Mol. Med.*, vol.11, pp.902-905). Il remercie particulièrement Emile Van Schaftingen, Louis Hue, Stefan Constantinescu, Isabelle de Duve et Nathalie Krack pour leur relecture et leurs suggestions constructives. On trouvera sur Wikipedia la liste complète des livres de vulgarisation signés par C. de Duve. Trois films accessibles sur internet méritent d'être cités :

<https://youtu.be/Ia0qdO20mdk>,

<https://youtu.be/93fsXNJFBBM> et

<https://youtu.be/YcDIAaTIO3w>.

Pour plus d'informations sur l'Institut de Duve :

<https://www.deduveinstitute.be/fr/>

Pierre Courtoy