

Félix d'Herelle, découvreur des bactériophages et inventeur de la phagothérapie

par Alain DUBLANCHET*

RÉSUMÉ

Félix d'Herelle (1873-1949) a été un biologiste exceptionnel. Sa découverte des bactériophages aura marqué le XX^e siècle, tant en biologie qu'en médecine, et elle apparaît fondamentale aujourd'hui. Mais la filiation et la formation, mal connues du personnage, ont probablement contribué à le rendre injustement mésestimé par la communauté scientifique. Il a consacré sa vie à défendre ses idées et a parcouru le monde. De nos jours, il est encore pratiquement inconnu du grand public, alors qu'il a découvert les bactériophages il y a plus de cent ans, en 1917, et développé dès 1919 la phagothérapie utilisant ces virus de bactéries pour traiter les maladies infectieuses bactériennes. Pendant les deux décennies qui ont suivi, une grande partie de la communauté scientifique a contesté sa découverte et discrédité son application thérapeutique. Si le développement de la biologie moléculaire et la génétique moderne s'est appuyé sur les bactériophages, aujourd'hui, la phagothérapie apparaît comme une réponse aboutie au problème majeur de l'antibiorésistance.

MOTS-CLÉS :

Félix d'Herelle, bactériophage, phagothérapie, dysenterie, choléra, Prix Nobel.

INTRODUCTION

Félix d'Herelle¹ (1873-1949), est un biologiste franco-canadien autodidacte qui s'est immiscé dès 1902 dans la communauté scientifique, d'abord comme ingénieur-chimiste puis planteur et entomologiste. Mais depuis un siècle, son nom est essentiellement attaché à une découverte majeure, faite en 1917, concernant les bactériophages et leur application médicale à la fin de la Première Guerre mondiale pour traiter les maladies infectieuses d'origine bactérienne. À partir de ce moment et durant toute sa vie, Félix d'Herelle a parcouru le monde pour promouvoir ses travaux. Proposé pendant dix années au comité Nobel, il n'a jamais été retenu tant sa découverte a été contestée par d'éminents biologistes contemporains, notamment

Jules Bordet. Aujourd'hui encore, aussi bien parmi les biologistes et les médecins que le grand public, la perception de Félix d'Herelle est relativement confuse, voire souvent mauvaise. Elle provient en grande partie du caractère de sa personne qui a entretenu le secret sur ses véritables origines et provoqué des querelles sur ses théories considérées comme iconoclastes. Son attitude intransigeante et ses relations conflictuelles ont aussi contribué à nourrir une connaissance imprécise et en partie inexacte de la personne et de ses travaux.

*Médecin biologiste honoraire des hôpitaux

¹d'Hérelle ou d'Herelle ? Un débat répandu sur l'écriture exacte du nom reste ouvert. Pour ma part, après avoir constaté que son propriétaire n'apposait pas d'accent sur sa signature manuscrite, je n'en mets pas.

LES ANNÉES DE JEUNESSE (1873-1894)

Dans certaines biographies récentes, il est encore soutenu que Félix d'Herelle serait né au Canada. Mais à l'occasion d'un contact avec l'un de ses descendants directs, j'ai appris qu'il était né à Paris et que son patronyme initial n'était pas d'Herelle, mais Haerens. Avec cette révélation et prenant pour point de départ un extrait de naissance, il m'a été possible de découvrir une grande partie méconnue de la biographie du personnage. Bien qu'anecdotique, il n'est pas sans intérêt de connaître ces faits qui, dans une certaine mesure, permettent de saisir sa personnalité. En 2003, dans un article intitulé «*La vraie vie de Félix d'Herelle avant la découverte du bactériophage*» (1), j'ai rapporté qu'il était né le 25 avril 1873, au 47 rue de Berri dans le VIII^e arrondissement de Paris, qu'il avait été déclaré sous les prénoms de Hubert, Augustin et Félix à la mairie de ce même arrondissement comme le «*...fils de père non dénommé et d'Augustine Josèphe Haerens, rentière, vingt-quatre ans*», et qu'il avait été baptisé à l'église Saint-Philippe-du-Roule huit jours après avec le patronyme de sa mère. Toujours sous ce nom, il étudie à Paris, d'abord à l'école Monge (aujourd'hui lycée Condorcet) jusqu'en décembre 1886, puis au lycée Louis-le-Grand du 16 janvier 1887 jusqu'à la fin de l'année scolaire 1888-89 durant laquelle il est en classe de 4^e. La consultation des archives du lycée révèle des résultats médiocres. De 1886 à 1889, il habite dans le VI^e arrondissement de Paris, rue d'Assas (n°118). Il semble qu'il ait mis fin à ses fréquentations scolaires dès l'âge de 16 ans.

À ce jour, seule l'autobiographie² rédigée par Félix d'Herelle à la fin de sa vie (2) évoque une «errance», notamment alors qu'il n'avait que 15 ans, à bicyclette dans l'est de la France et dans différents pays européens (Allemagne [région de Cologne], Luxembourg, Belgique, etc.) ([2] pages 8 et 9). Il s'attarde sur sa visite à l'abbaye de Saint-Hubert en Belgique où l'on guérissait la rage : «*Cette expérience eut une influence décisive sur le cours de ma vie : elle m'orienta vers la médecine, vers la microbiologie.*». Il raconte aussi qu'un an plus tard, lors de son voyage maritime de trois mois vers Buenos Aires, des cas de fièvre jaune surviennent sur le paquebot et causent la mort d'une vingtaine de passagers ([2] page 12). Il affirme alors : «*C'était ma première prise de contact, passive celle-là, avec une des maladies épidémiques que je devais bientôt pourchasser à travers le monde*» puis, plus loin, qu'«*Il est probable que j'avais, de naissance, la qualité première requise pour faire un bon chasseur de microbes ; la plupart des passagers vivaient dans l'angoisse : j'étais*

parfaitement calme, ne pensant même pas que je pusse être atteint. Un tel sentiment de sécurité en face d'un danger est, pour ma part, la conséquence d'un optimisme invétéré.». Les années suivantes, il continue à parcourir le monde pour son plaisir, en Angleterre, Allemagne, Turquie, Grèce, Italie, Suisse ([2] pages 13-20). Mais d'Herelle n'évoque à aucun moment son engagement militaire volontaire pour quatre ans, le 6 octobre 1893 (Figure 1). Cependant, une trace de son conseil de révision et de ses services militaires, accessible dans les Archives de Paris (3), signale ce fait. À cette époque, il habite toujours à Paris, mais dans le XI^e arrondissement (24 boulevard Beaumarchais). Il ne restera sous les drapeaux qu'un peu plus d'un an et désertera, pour des raisons inconnues, le 25 novembre 1894. À partir de ce moment, nous ne savons ni où ni quelles sont ses activités pendant deux ans et demi. Pour échapper au tribunal militaire, on peut supposer que sa désertion l'a contraint à la clandestinité. Il se serait probablement réfugié en Belgique comme le suggère un agenda personnel conservé dans les archives de l'Institut Pasteur de Paris (4). Quoi qu'il en soit, il débarque au Québec le 17 juillet 1897.

AU QUÉBEC (1897-1901), HAERENS DEVIENT D'HERELLE

Au Québec, se prépare-t-il à une existence de chercheur ? Il semble lire beaucoup d'ouvrages scientifiques. Il écrit, à la page 20 de son autobiographie (2) : «*Je pensais d'ailleurs toujours à la bactériologie, aussi, dès mon arrivée, me montai-je un laboratoire et commençai à m'exercer, tout seul, car en ce temps-là, nous n'étions que deux Canadiens français à nous intéresser aux microbes, le Docteur Bernier, qui fut ensuite le premier professeur en cette matière à l'Université de Montréal, et moi.*». Il dit encore consulter régulièrement des revues de microbiologie comme les *Annales de l'Institut Pasteur*, les *Comptes Rendus de la Société de Biologie*, le *Zentralblatt für Bakteriologie*. Il a installé un petit laboratoire pour s'entraîner. A-t-il demandé auprès d'une autorité locale (probablement un ami de son père biologique, Henri-Gustave Joly Lotbinière, Français alors ministre québécois) l'autorisation de produire de l'alcool à partir du surplus de sirop d'érable ? Il le tentera avec succès, semble-t-il, mais sans pousser sérieusement jusqu'à

²Le lecteur peut accéder au manuscrit original de l'autobiographie (Les pérégrinations d'un bactériologiste) conservée dans le fonds d'Herelle dans les archives de l'Institut Pasteur à Paris. Dans cet article, je fais référence au livre publié à partir du manuscrit original.

Nom : <i>Haerens</i>		Numéro matricule du recrutement : <i>3059</i>														
Prénoms : <i>Hubert, Augustin Félix</i> Surnom :		Classe de mobilisation : <i>1892</i>														
<p align="center">ÉTAT CIVIL.</p> Né le <i>25 Avril 1873</i> , à <i>Paris</i> , canton de <i>15^{ème} arrondissement</i> , département de <i>la Seine</i> , résidant à <i>Paris 15^{ème} arrondissement</i> , canton de _____, département de <i>la Seine</i> , profession d' <i>étudiant</i> fils de <i>Monsieur Joseph Haerens</i> et de _____, domiciliés à <i>Caulan d'Arden 114</i> , canton de <i>15^{ème} arrondissement</i> , département de <i>la Seine</i>		<p align="center">SIGNALEMENT.</p> Cheveux <i>bruns</i> , sourcils <i>châtains</i> yeux <i>bruns</i> , front <i>ordinaire</i> nez <i>droit</i> , bouche <i>ordinaire</i> menton <i>ovale</i> , visage <i>oval</i> Taille : 1 m. <i>67</i> cent. Taille rectifiée : 1 m. _____ cent.														
N° <i>324</i> de tirage dans le canton de <i>15^{ème} arrondissement</i>		Degré d'instruction : générale (1) - <i>3</i> militaire (2) - _____														
<p align="center">DÉCISION DU CONSEIL DE REVISION ET MOTIFS. (Indiquer la nature des dispenses, sursis, etc.)</p> <p align="center"><i>Engagé volontaire</i></p>																
Compris dans la <i>4^e</i> partie de la liste du recrutement cantonal (_____ * portion).																
<p align="center">DÉTAIL DES SERVICES ET MUTATIONS DIVERSES. (Campagnes, blessures, actions d'éclat, décorations, etc.)</p> <p><i>Engagé volontaire pour quatre ans le 6 octobre 1893 à Paris 15^{ème} arrondissement pour le 8^{ème} Régiment d'artillerie. Arrivé au camp le 2^{ème} canonier le 13 d'oct. N. 116 3872. Devenu le 2 novembre 1894</i></p>																
<p align="center">LOCALITÉS SUCCESSIVES HABITÉES PAR SUITE DE CHANGEMENT DE DOMICILE OU DE RÉSIDENCE.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Dates.</th> <th>Communes.</th> <th>Subdivisions de régions.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td> </td> <td> </td> <td> </td> </tr> </tbody> </table>		Dates.	Communes.	Subdivisions de régions.				<p align="center">INDICATION DES CORPS AUXQUELS LES JEUNES GENS SONT AFFECTÉS (3).</p> <table border="1"> <tbody> <tr> <td>Dans l'armée active.</td> <td><i>8^{ème} Rég^t d'artillerie 39^{ème} d. a.</i></td> <td rowspan="3">K 2510 au répertoire du corps.</td> </tr> <tr> <td>Dans la disponibilité ou dans la réserve de l'armée active.</td> <td> </td> </tr> <tr> <td>Dans l'armée territoriale et dans sa réserve.</td> <td> </td> </tr> </tbody> </table>		Dans l'armée active.	<i>8^{ème} Rég^t d'artillerie 39^{ème} d. a.</i>	K 2510 au répertoire du corps.	Dans la disponibilité ou dans la réserve de l'armée active.		Dans l'armée territoriale et dans sa réserve.	
Dates.	Communes.	Subdivisions de régions.														
Dans l'armée active.	<i>8^{ème} Rég^t d'artillerie 39^{ème} d. a.</i>	K 2510 au répertoire du corps.														
Dans la disponibilité ou dans la réserve de l'armée active.																
Dans l'armée territoriale et dans sa réserve.																
Passé dans la _____ de l'armée active le _____		<p align="center">LOCALITÉS SUCCESSIVES HABITÉES PAR SUITE DE CHANGEMENT DE DOMICILE OU DE RÉSIDENCE.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Dates.</th> <th>Communes.</th> <th>Subdivisions de régions.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td> </td> <td> </td> <td> </td> </tr> </tbody> </table>		Dates.	Communes.	Subdivisions de régions.										
Dates.	Communes.	Subdivisions de régions.														

Fig. 1 - Page du registre militaire concernant Félix d'Herelle (Archives de Paris [3]).

une exploitation commerciale. Il accompagne une mission géologique au Labrador à la recherche d'or dans les sédiments alluviaux. C'est alors qu'il commence, entre janvier et mars 1899, à publier sous la signature de F. Haerens ou F. Hoerens, d'abord dans un périodique local «*La Patrie*» (5), trois curieux articles : «*Comment le monde finira-t-il ? Quatorze fins du monde*» (14 janvier) «*Un projet impossible, l'électricité transmise à travers l'espace*» (18 février) et encore «*Utilisation industrielle de la sciure de bois*» (4 mars). La même année, il dépose un premier brevet technique sous le nom de Félix Hoerens, résident à Saint-François au Québec.

Enfin, il adresse, cette fois sous le nom de Félix d'Herelle, une lettre à l'Académie nationale de médecine (6) concernant un procédé de stérilisation du lait. Il se présente alors chimiste à Longueuil (Canada).

Ces documents, quelque peu variables quant aux signatures, annoncent le changement progressif de son patronyme alors que son frère Daniel et sa mère l'ont rejoint au Canada. C'est dans les registres d'actes notariés, où il est fait mention d'une transaction relative à l'achat de terrains à Longueuil pour la construction d'une chocolaterie (7), que l'on observe plus précisément l'évolution : le 17 août 1899 Félix et Daniel Haerens d'Hérelle,

le 22 mars 1900 Hubert (Félix) Haerens d'Herelle (chimiste) et enfin 12 mars 1901 Félix d'Herelle fils d'Augustine Haerens. À cette époque, occupé par l'opération de distillation du sirop d'érable évoquée ci-dessus, Félix cède à son frère Daniel la chocolaterie qu'ils ont construite. Mais les affaires vont mal, la distillation est interrompue, la chocolaterie fait rapidement faillite, la famille est ruinée, la femme de Félix donne naissance, le 2 mars 1901, à un garçon qui décède huit jours plus tard. De cette époque, Félix d'Herelle relate, page 33 de son autobiographie (2), qu'« *Une mésaventure m'advint donc, alors que j'avais vingt-sept ans, une spéculation malheureuse à laquelle je fus poussé, un peu malgré moi, pour des raisons familiales, et tout ce que mes parents m'avaient laissé fût perdu. [...] Pourtant, j'avais une femme et deux enfants, il fallait travailler. J'avais à résoudre un difficile problème d'adopter une profession qui m'intéressât, qui me permit à la fois de gagner ma vie et de voyager [...]. Ce qui décida de mon avenir, ce fut en définitive la conversation entendue par hasard au sujet de la rage, dix ans plus tôt ; depuis lors, la microbiologie m'avait intéressé, j'étais devenu microbiologiste amateur, je serais dorénavant microbiologiste de profession* ».

Par une annonce parue dans un journal, Félix d'Herelle apprend que le Guatemala recrute un biologiste. L'emploi proposé par le gouvernement guatémaltèque est celui de professeur de bactériologie à l'Hôpital général de la ville de Guatemala. Le 28 avril 1901, il part avec sa femme et ses deux enfants en bas âge ! Son séjour au Québec n'a duré que 4 ans ! Mais pendant cette période, il a changé d'identité, obtenu un passeport canadien et s'est engagé dans la voie de la microbiologie.

EN AMÉRIQUE LATINE (1901-1911), D'HERELLE EST PLANTEUR ET CHASSEUR DE SAUTERELLES

Les douze années suivantes, Félix d'Herelle vit avec sa famille et travaille officiellement en Amérique latine : six ans au Guatemala, puis quatre au Mexique et enfin deux ans en Argentine où il est invité par le gouvernement pour la lutte biologique contre les insectes parasites nuisibles des cultures.

A) Au Guatemala (1901-1907), d'Herelle produit de l'alcool de banane

Après un long et difficile périple, d'abord par bateau via New York, La Nouvelle-Orléans et Puerto

Barrios, puis en train jusqu'à El Rancho et pour terminer à dos de mules, la famille arrive à la capitale. D'Herelle est nommé professeur de bactériologie aux côtés de René Guérin, chimiste français. À eux deux, ils constituent la seule équipe scientifique du pays. Apprenant ses compétences en la matière, le ministre de l'Agriculture lui demande, en 1902, d'étudier la possibilité d'obtenir de l'alcool à partir de la fermentation de la banane. Le résultat de cette recherche est récompensé par une médaille d'or à l'exposition universelle de Saint-Louis en 1904, avec un produit qu'il appelle « banana whiskey ». En plus de ses activités d'enseignant, il s'occupe aussi du contrôle des épidémies de fièvre jaune de 1903 et 1904. Présent sur de nombreux fronts, il écrit plusieurs articles qui paraissent dans le *Journal d'Agriculture Tropicale* ou le *Bulletin de la Société mycologique de France*, se déclarant à l'occasion ingénieur chimiste, Félix d'Herelle travaille officiellement au Guatemala jusqu'en décembre 1907. En janvier 1908, il part pour le Mexique.

B) Au Mexique (1908-1911), d'Herelle chasse les sauterelles

Officiellement sollicité, Félix d'Herelle passe trois mois à Mexico puis trois ans à Mérida (Yucatán) pour travailler pour le Secrétariat du développement mexicain, entretenant des relations étroites avec les médecins et les bactériologistes locaux et étrangers de ces deux villes. Sollicité pour résoudre un problème lié aux invasions de sauterelles qui détruisent les cultures, il observe au Yucatán qu'une bactérie (*Coccobacillus acridiorum*, sp. nov.) provoque la mort de ces insectes après une diarrhée sanglante. En l'espace de deux ans, d'Herelle met ainsi fin aux invasions récurrentes depuis de nombreuses années. Plusieurs articles, dont deux parus en 1911 et 1912 dans les *comptes rendus de l'Académie des Sciences Paris* (8,9) et deux autres en 1914 dans les *Annales de l'Institut Pasteur* (10,11), lui confèrent une renommée internationale. Jusqu'en 1915, il décrit, dans plusieurs autres articles, ses campagnes contre les invasions de sauterelles. Même la revue *La Science et La Vie* (ancêtre de *Science et Vie*) lui accorde une dizaine de pages dans son numéro de juillet 1914 (Figure 2) (12). Durant son séjour mexicain, Félix d'Herelle revient une première fois en France en 1909, pour travailler d'avril à novembre comme assistant à l'Institut Pasteur de Paris. Il est alors porteur d'un passeport canadien où est inscrit le nom d'Herelle. Entre 1909 et 1912, il publie plusieurs articles dans différentes revues, notamment dans le *Journal d'Agriculture tropicale*. En 1912,

il dépose le brevet d'un appareil pour la culture des microbes et ferments purs (13).

C) En Argentine (1912-1913), d'Herelle combat encore les sauterelles

Le gouvernement de la république d'Argentine a demandé à Félix d'Herelle d'appliquer son coccobacille utilisé au Mexique pour combattre les sauterelles ravageant chaque année une partie du pays. Après avoir exalté la virulence du bacille par des passages sur des sauterelles locales, il commence ses expériences fin décembre 1911, d'abord en laboratoire sur des sauterelles élevées dans des cages, puis sur le terrain. Par prudence, le gouvernement argentin limite initialement l'expérience à la province de Santé Fe puis, devant les succès obtenus, décide l'infestation de tous les territoires envahis par les sauterelles. D'après une note de Félix

d'Herelle, les résultats sont concluants (9). Avant son départ pour l'Argentine, il retourne en France quelques mois en 1911, et encore une fois, de mai à octobre 1912.

LE RETOUR EN FRANCE (1914-1919) ET LA DÉCOUVERTE DU BACTÉRIOPHAGE

À partir de 1913, Félix d'Herelle est employé à l'Institut Pasteur de Paris, tout en effectuant de courtes missions en Algérie (10,11), en Turquie, en Tunisie (14) et en Corse pour appliquer sa destruction biologique des sauterelles. Au cours d'une mission en Corse le 25 juillet 1914, il est à Vizzavona (hameau de la commune de Vivario en Haute-Corse) quand il est rappelé à Paris lors de la déclaration de la Grande Guerre. Dans son autobiographie (2), pages 115-116, on peut lire :

« J'avais quarante et un ans, c'est-à-dire que j'étais exempt de toute obligation militaire (quarante ans fut l'âge limite en Canada pendant cette guerre) ; j'offris toutefois mes services, il me fut répondu que je ne pouvais être à un meilleur endroit qu'à l'Institut Pasteur : j'y restai pendant toute la durée de la guerre comme chef du laboratoire des Vaccins ».

Pendant la guerre, il retourne en Tunisie « chasser » les sauterelles pendant 4 mois, de mars à juillet 1915 ([2] pages 115-127).

Exempté d'obligation militaire pendant la guerre, Félix d'Herelle est donc recruté comme chef de laboratoire à l'Institut Pasteur et, avec l'aide de sa femme et l'une de ses filles, il prépare des sérums antitétanique et antidiptérique. Travailleur acharné, Félix d'Herelle est également chargé de s'occuper des soldats malades de dysenterie bacillaire. Il cultive leurs selles et constate que celles issues de ceux en voie de guérison développent, au contraire de celles provenant des malades qui périront, des « taches claires » *in vitro*. Il en déduit que la pathogénie et la pathologie de la dysenterie bacillaire sont dominées par deux facteurs opérant en sens contraire : le bacille dysentérique, agent pathogène, et un principe filtrant qui accompagne la guérison. Il déclarera plus tard qu'il avait déjà observé ces mêmes « taches claires » sur les cultures du coccobacille utilisé pour combattre les sauterelles... Quoi qu'il en soit, Félix d'Herelle publie en 1917 une note (15) dans laquelle il affirme, avec une clairvoyance étonnante, qu'il s'agit d'une particule, « véritable microbe d'immunité », parasite « strictement spécifique » qu'il appelle bactériophage, antagoniste du bacille pathogène. Il soutient que le bactériophage est l'agent naturel de la guérison,

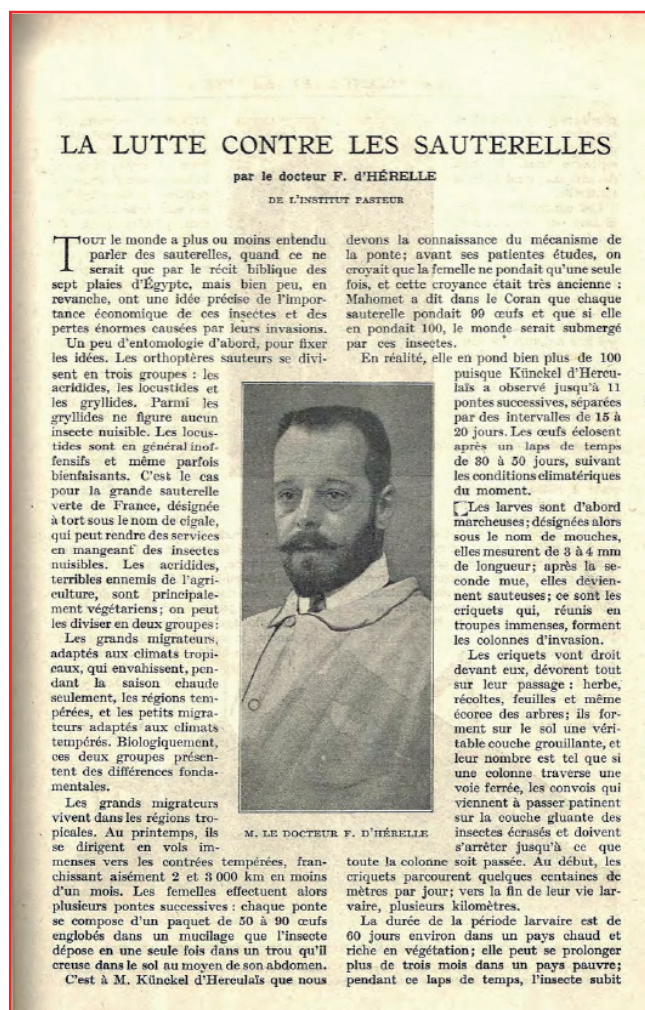


Fig. 2 - Première page de l'article de Félix d'Herelle paru en juillet 1914 dans *La Science et la Vie* (12). Il est alors considéré comme étant membre « de l'Institut Pasteur ».

responsable de la véritable immunité, s'opposant ainsi à l'immunité humorale décrite par Jules Bordet quelques années plus tôt. En 1919, après avoir étudié sur le terrain l'épidémiologie d'une maladie animale, la typhose aviaire provoquée par une salmonelle, il décrit encore plus clairement le phénomène de la guérison provoquée par le bactériophage (16,17) et introduit la notion d'«*immunité transmissible*» ou de «*guérison contagieuse*». Il montre, en effet, que la guérison des individus dans une collectivité s'accompagne d'une dispersion des bactériophages dans l'environnement, ce qui assure une protection des individus sains.

Dès 1919, de premiers essais de traitement sont effectués chez des poules et cinq enfants souffrant de dysenterie bacillaire à l'hôpital parisien des Enfants malades. Il démontre ainsi brillamment que l'administration de bactériophages permet le traitement curatif de certaines maladies intestinales d'origine bactérienne, posant de cette façon le principe de la phagothérapie. Après avoir découvert le bactériophage en 1917, en deux ans seulement, Félix d'Herelle décrit les principales caractéristiques de cette nouvelle entité et développe le moyen de l'isoler, de le purifier, d'en faire le principal agent de la guérison de certaines maladies et d'expliquer l'histoire naturelle d'épidémies bactériennes. La guerre vient juste de se terminer et ces essais thérapeutiques ne sont pas portés immédiatement à la connaissance du monde scientifique. Les résultats de ces travaux ne sont publiés que deux ans plus tard, en 1921, avec une synthèse présentée dans un premier livre, *Le bactériophage : son rôle dans l'immunité* (18). Mais n'anticipons pas, car Félix d'Herelle, libéré de son travail à l'Institut Pasteur, va avoir un large terrain d'observation et d'expérimentation bien loin de Paris.

LA MISSION EN INDOCHINE (1920-1921)

À la fin de l'année 1919, Alexandre Yersin, directeur des Instituts Pasteur d'Indochine, vient faire, selon ses habitudes, un court séjour à Paris. Félix d'Herelle a suscité une rencontre pour lui demander quelques renseignements sur les épizooties variées qui sévissent dans ces contrées orientales : choléra, peste, etc. Yersin lui dit que, dans un tel contexte, il manque des bactériologistes pour faire des recherches, notamment sur le barbone (pasteurellose) qui décime les buffles utilisés dans les rizières. Sans ambages, Félix d'Herelle propose alors ses services et il est convenu qu'il passera l'année 1919 en Indochine, chargé de mission par

le Gouvernement général. Nous sommes à la fin de l'année et, sans sa famille, il embarque pour Saïgon dès le mois de janvier suivant à Marseille sur le courrier d'Extrême-Orient qui met un mois pour rejoindre sa destination. Il s'installe dans l'appartement que Yersin occupait quand il séjournait à l'Institut.

Dès son arrivée, Félix d'Herelle apprend qu'une épidémie de choléra sévit et il recherche aussitôt le vibrion cholérique et un bactériophage virulent dans les selles des malades qu'on lui signale. À sa grande déception, il n'en trouve pas. Mais il n'est pas en Indochine pour ce motif. La question qui intéresse le Gouvernement et pour laquelle il est venu est le barbone du buffle. Il agit avec une grande indépendance, ce qui déplaît à Yersin. Au cours de son séjour en Indochine, l'autre maladie qui motive Félix d'Herelle est la peste. Cet intérêt le conduit à l'Institut Pasteur de Nha Trang où il passe une dizaine de jours dans un «*calme paradis terrestre*». En Indochine depuis une année, il revient à Paris, à l'Institut de Pasteur où il est reçu «*fraîchement*» par Albert Calmette devenu entre-temps sous-directeur et qui, écrit-il dans son autobiographie ([2] page 193), «*fut un ennemi déclaré qui l'a poursuivi de sa haine pendant tout le reste de sa vie*». Yersin a appris que Félix d'Herelle répand une opinion dans laquelle il dit que «*le BCG*» est un mauvais vaccin et qu'il peut même être dangereux. Le résultat est que le laboratoire pasteurien, que Félix d'Herelle a abandonné pendant un an, a été attribué à un autre et c'est Edouard Pożerski qui l'héberge dans son petit laboratoire. Il y rencontre George Eliava, qui travaille déjà sur le bactériophage. Le chercheur soviétique, venu de Géorgie, devient son élève avec lequel il publie deux articles (19,20). Au début des années 1920, George Eliava apprend la découverte des bactériophages par Félix d'Herelle. À cette époque, si les pasteuriens n'acceptent pas la nature vivante des bactériophages, au contraire, George Eliava, de son côté, observe que *Vibrio cholerae* disparaît spontanément dans les tubes et il est particulièrement intéressé par ce phénomène. Cet intérêt le conduit à rencontrer Félix d'Herelle à l'Institut Pasteur à plusieurs reprises en 1921-1922, entre 1925 et 1927, et encore en 1930-1931 pour faire des recherches personnelles et publier quelques d'articles sur les bactériophages à son retour en Géorgie. Une lettre de George Eliava adressée de Tiflis en Géorgie à Félix d'Herelle au début de l'année 1922, en réponse à un courrier de ce dernier, indique clairement qu'ils cherchaient ensemble un effet indésirable au BCG d'Albert Calmette.

Félix d'Herelle, n'ayant plus de laboratoire à l'Institut Pasteur, va travailler chaque matin, au laboratoire

du Cancer, à Villejuif, alors dirigé par le Professeur Gustave Roussy. Il y étudie le rapport des bactéries et des bactériophages avec les tumeurs (21,22). Le reste du temps, il se consacre à finir la rédaction de son livre, achevée en juin, qu'il présente à Émile Roux, en s'assurant de l'absence de Calmette dont il redoute la réaction. Le livre de synthèse déjà évoqué paraît en octobre sous le titre : *Le bactériophage : son rôle dans l'Immunité* (18).

LA NATURE DU BACTÉRIOPHAGE ET LA PRIORITÉ DE SA DÉCOUVERTE, DEUX SUJETS DE POLÉMIQUES

Au début des années 1920, deux polémiques se sont installées et développées pendant une décennie. L'une concerne la nature corpusculaire du phénomène décrit par Félix d'Herelle en 1917 (15) ; l'autre, l'attribution de la priorité du phénomène de la lyse bactérienne transmissible décrite par l'Anglais Frederick Twort (1877-1950) deux années plus tôt dans le *Lancet* (23). Le chef de file de ces polémistes est Jules Bordet, qui a reçu le prix Nobel de physiologie/médecine en 1919 pour sa contribution en immunologie.

La contestation sur la priorité de la découverte, déclenchée par l'assistant de Jules Bordet qui dirige l'Institut Pasteur de Bruxelles, André Gratia, est ouverte en 1921 par une note signée par deux pasteuriens (24) et dans laquelle ils récusent aussi l'interprétation du phénomène observé par Félix d'Herelle. Pour eux, il s'agirait d'une autolyse et non pas, comme l'affirme Félix d'Herelle, d'un virus, «*microbe de microbe*», qu'il a nommé bactériophage. Selon les deux auteurs, Twort a décrit antérieurement à d'Herelle le phénomène de lyse transmissible, la bactériophagie. Ces polémiques sont largement débattues pendant une décennie jusqu'à ce que les protagonistes demandent à Paul Flu et Émile Renaux en 1932 (25) de résoudre le différend. Durant des années, et même encore aujourd'hui, on évoque souvent le «*phénomène de Twort-d'Herelle*» pour désigner ces deux «*découvertes*». La controverse n'est toujours pas définitivement éteinte, bien que l'on puisse attribuer la première description de la bactériophagie ou bactérioclasie à Frederick Twort en 1915 et sa bonne interprétation à Félix d'Herelle en 1917 (26,27). L'interprétation enzymatique, erronée, est soutenue plusieurs années par Jules Bordet, ce qui entretient le litige. Il faut attendre l'invention du microscope électronique par Ernst Ruska, au début des années 30, pour visualiser les particules bactériophages.

Cette querelle eut une curieuse répercussion dans le domaine littéraire et cinématographique, car en 1925 paraît un roman intitulé *Martin Arrowsmith* (28) avec pour personnage principal un biologiste qui, par certains points, s'inspire de Félix d'Herelle. Dans le roman, le biologiste Martin Arrowsmith découvre un «*principe X*» en tout point comparable au bactériophage. Il l'utilise pour traiter des patients et appelle ce traitement «*phageotherapy*» (sic). Il apprend qu'une année avant lui, Félix d'Herelle a décrit et publié sa découverte. L'écrivain, Sinclair Lewis, pour écrire son roman, a sollicité Paul de Kruif, un jeune bactériologiste américain sorti de l'Institut Rockefeller de recherche médicale (29). On lit encore dans le roman que Jules Bordet conteste l'interprétation du bactériophage et «*affirme qu'il s'agit d'une enzyme ?*» Bref, le roman s'appuie sur la réalité scientifique. En 1931, John Ford, s'en inspirant, réalise un film qui connaît un grand succès. Frederick Twort est froissé par cette allusion qui fait la part belle à son rival, au point d'écrire une lettre à Sinclair Lewis en 1925 et à Albert Calmette en 1932 pour protester et s'en plaindre.

L'HOSPITALITÉ DE LA HOLLANDE (1921-1922) À L'ÉGARD DE D'HERELLE

Un groupe de trois professeurs, délégués par l'Université de Leyde, offre à Félix d'Herelle un laboratoire qui vient d'être aménagé et une rétribution confortable. C'est le professeur Paul Christiaan Flu, directeur de l'Institut de Pathologie Tropicale, qui l'accueille. Il a pour assistant, et pendant deux années, Cornelis Johannes Schuurman qui prépare alors une thèse sur la bactériophagie soutenue en 1925 «*De bacteriophagaag ; en ultramicrobe*». Là, Félix d'Herelle se sent à sa place puisque, se plaît-il à dire, ni la nationalité ni les doctorats n'entrent ici en ligne de compte. «*Un jeune chercheur ayant à son actif de belles découvertes y sera toujours préféré à celui qui n'a que de brillants diplômes*», adresse-t-il à ses collègues qui ne comprennent pas que les «*parchemins, primes à la mémoire, ne suffisent pas pour faire un professeur*». Ayant l'occasion de rencontrer Albert Einstein, il se plaît à rapporter les paroles de celui-ci : «*Votre démonstration me semble définitive et je ne puis comprendre qu'il y ait des biologistes qui ne la comprennent pas*». Félix d'Herelle et sa famille logent à une quinzaine de kilomètres de Leyde, au bord de la mer du Nord, dans la station balnéaire de Noordwijk. Storm van Leeuwen, professeur de pharmacodynamie, habite aussi toute l'année au bord de la mer, et, comme il possède une automobile, il propose à son voisin

de faire quotidiennement la route avec lui pour aller travailler à Leyde, tout en conversant agréablement. Pendant l'été 1923, les deux collègues font même un voyage en Suisse, largement décrit dans l'autobiographie. L'université de Leyde lui décerne, coup sur coup, le doctorat *honoris causa* ainsi que la Médaille Leeuwenhoek décernée seulement tous les dix ans par l'Académie des sciences d'Amsterdam et que d'Herelle partage fièrement avec deux illustres « confrères », Robert Koch (1885) et Louis Pasteur (1895). Voilà deux ans qu'il est à Leyde, quand il apprend par hasard, par la lecture d'un avis publié dans des journaux médicaux, que le directeur du Service bactériologique du Conseil Sanitaire international d'Égypte est atteint par la limite d'âge et que le poste d'Alexandrie est mis au concours.

LE SERVICE EN ÉGYPTÉ (1924-1926)

Le 3 octobre 1923, de Leyde, Félix d'Herelle écrit au professeur Émile Roux, directeur de l'Institut Pasteur, la lettre suivante :

« La mission dont je suis chargé à l'Université de Leyde expire en juillet prochain, et je ne pense pas qu'elle puisse être prolongée ; vu l'état des finances, le Conseil des ministres vient en effet de prendre deux décisions : tous les traitements sont réduits de 20% et les vacances qui se produisent à l'avenir (même pour les chaires de professeur) ne seront plus remplies, jusqu'à ce que la situation présente se soit améliorée. Quand le sera-t-elle ?

Je vous demanderais de me dire très franchement si vous pensez qu'à ce moment je puisse avoir un laboratoire à l'Institut, de manière à pouvoir continuer mes recherches. Dans la négative, peut-être voudriez-vous m'aider à en trouver un.

Un ami, l'ophtalmologiste Mc Callan du Caire, m'a avisé dernièrement que M Rendiroipoulo, Directeur du laboratoire de bactériologie du service quarantenaire d'Égypte était sur le point de prendre sa retraite. Le titulaire de cet emploi est désigné par un Comité siégeant à Alexandrie, qui réunit les délégués de différentes puissances : je vous serais reconnaissant si vous vouliez écrire un mot au délégué français lui demandant si sa voix n'est pas engagée, de soutenir ma candidature ».

Dans son autobiographie, d'Herelle écrit : *« L'Égypte, un pays où sévissait la peste à l'état endémique ; un emploi qui me procurerait des occasions continues de m'occuper d'épidémies, c'était bien pour moi la place rêvée ! J'envoyai mon dossier, car il fallait être docteur en médecine de par les règlements*

internationaux, c'était bien la première fois dans ma vie que des parchemins me servaient à quelque chose ! Peu après je reçus avis que le Conseil m'avait désigné ; il me demandait de faire diligence, car le retour du pèlerinage de La Mecque était proche et sa surveillance m'incombait ».

Mais Félix d'Herelle n'était pas docteur en médecine. Comment aurait-il pu l'être, ainsi que je l'ai argumenté dans un article déjà cité (1) ? À l'appui de cela, le 14 septembre 1928, rédigé sur une lettre à en-tête du service Quarantenaire d'Égypte, Émile Lagrange écrit à Albert Calmette (30) ces mots troublants :

« Votre dernière lettre me souhaitait très aimablement de prendre la succession de d'Hérelle. [...] J'ai lu les curieux renseignements que vous me donnez sur d'Hérelle. Certes, on s'aperçoit vite que cet esprit, d'ailleurs remarquable, a un goût prononcé pour le charlatanisme. Mais de là à croire que d'Hérelle n'est pas médecin, il y a loin.

J'avais, il est vrai, entendu parler plus d'une fois circuler ce bruit, mais venant de vous, et affirmé d'une façon aussi catégorique, cela me paraît vraiment extraordinaire. Pour entrer ici comme chef de service bactériologique, (place qui a été créée et supprimée à son départ), il a dû montrer patte blanche devant un comité de médecins et du fait qu'ils sont de simples praticiens et de 2^e ordre pour beaucoup s'en tiennent que davantage au parchemin traditionnel. Si d'Hérelle n'est pas médecin, il a dû en commettre un faux. »

En guise de parchemin, avait-il exhibé ceux de Leyde qui l'avaient nommé docteur *honoris causa* ? La recommandation d'Émile Roux a-t-elle suffi ?

« Ils m'ont donné les deux plus rares marques d'estime dont ils disposaient : le doctorat en médecine, honoris causa, de l'Université de Leyde et la Médaille Leeuwenhoek ».

Quoi qu'il en soit, Félix d'Herelle arrive en Égypte début mai 1924, rencontre le Conseil sanitaire, puis se rend plus au sud, à El-Tor (au bord du golfe de Suez) où il est chargé de contrôler l'éventuelle survenue de cas de peste et de choléra chez les pèlerins allant ou revenant de la Mecque à l'occasion du ramadan. Ce premier séjour à El-Tor dure quarante jours au cours desquels il n'observe aucune épidémie autre que celles, fréquentes, de dysenterie.

En dehors de cette surveillance, il a à réorganiser le service de bactériologie à Alexandrie et des laboratoires de Suez et de Port-Saïd. Durant les trois années passées en Égypte, entrecoupées de congés

de trois mois en France pendant les mois d'été, il n'a la chance d'étudier ces maladies qu'il n'a croisées qu'une fois, en juillet 1925, quatre cas de peste bubonique. Félix d'Herelle les traite avec le bactériophage « anti-pesteux » qu'il a isolé en Indochine, inoculé directement dans les bubons. C'est pour lui l'occasion d'une publication dans *La Presse Médicale* (31), à l'important retentissement dans le monde médical. C'est la seconde fois que Félix d'Herelle pratique des traitements humains. Dans cette publication, le terme de « phagothérapie », désignant le traitement des infections bactériennes par des bactériophages, apparaît pour la première fois, semble-t-il. Comme nous l'avons signalé, on retrouve ce même terme quelque peu déformé (*phageotherapy*) dans le roman de Sinclair Lewis paru cette même année. Il l'est une nouvelle fois, en 1926, dans la conclusion d'un nouvel ouvrage de synthèse : «... la phagothérapie commence à entrer dans la pratique courante...» (32). Félix d'Herelle, sans doute connu par ses succès dans le traitement de la peste, est invité en Inde, où la maladie sévit, par le médecin lieutenant-colonel Morisson exerçant à l'*Indian Medical Service* de Bombay. Il est particulièrement éprouvé par toutes ces années au cours desquelles il a dû « se battre » pour faire admettre son point de vue face au monde scientifique entier. Malgré son opiniâtreté, ses recherches avaient été entravées et c'est avec soulagement qu'il saisit la possibilité qui lui est offerte de s'en échapper et de s'éloigner.

LE CHOLÉRA EN INDE (1926-1927)

En avril 1926, arrivant à Bombay, Félix d'Herelle apprend que son hôte a été nommé à Calcutta et qu'il a mis à son service, le major Malone et le docteur Lahiri. C'est après un voyage éprouvant de quarante-cinq heures en train qu'ils se rencontrent. Installé dans le laboratoire mis à sa disposition à l'école de médecine tropicale, Félix d'Herelle se met au travail dès le 28 avril, analysant les recensements mis à sa disposition. Il constate que les cas de choléra déclarés sont accueillis dans trois hôpitaux dont le niveau d'hygiène est différent : l'un luxueux pour les Européens et les Indiens fortunés, un autre bien organisé et bien tenu, et un troisième à l'hygiène déplorable. Paradoxalement, dans ce dernier, la mortalité par choléra est bien inférieure aux deux autres, ce que Félix d'Herelle attribue tout de suite à la « condition naturelle de la guérison » comme il l'avait autrefois observé dans les poulaillers où des volatiles guéris libéraient dans leurs déjections des bactériophages virulents guérisseurs. Dans les

salles communes à l'hygiène déplorable, les bactériophages émis par les convalescents assurent un traitement efficace pour les nouveaux malades voisins de la salle commune. Poursuivant son étude sur le terrain, il constate que la mortalité diminue dans le temps au fur et à mesure que l'épidémie progresse. Il remarque que cette évolution est le contraire de celle observée *in vitro* par passages itératifs qui, généralement, exaltent la virulence de la bactérie. C'est ce que Félix d'Herelle appellera un paradoxe.

Jusqu'au 20 juin suivant, il réalise une étude prospective en examinant les selles de 23 malades successivement admis pour choléra. Sept d'entre eux décèdent et n'ont pas de bactériophages anti-cholériques dans leurs fèces, ou bien ceux-ci sont faiblement virulents, tandis que les patients qui guérissent en ont. Fort de ces résultats, en novembre, un premier article signé avec Morisson paraît (33). Entre-temps, les deux compères se rendent au Penjab afin de traiter une épidémie de choléra en plein développement. Les résultats positifs sont largement publiés et les principes de la phagoprophylaxie développés selon deux méthodes : individuelle par ingestion de bactériophages ou collective par leur ensemencement dans les puits des villages.

LE LABORATOIRE DU BACTÉRIOPHAGE

Au cours des deux ou trois années avant 1928, plusieurs industriels, en Allemagne, aux États-Unis d'Amérique et en France, se mettent à produire et à commercialiser des bactériophages thérapeutiques. Félix d'Herelle s'en procure pour les évaluer et conclut qu'aucun n'a d'activité thérapeutique satisfaisante. Une firme pharmaceutique parisienne, Robert et Carrière, propose alors de fournir des bactériophages thérapeutiques en se réservant le droit exclusif de la vente. Le gendre de Félix d'Herelle, le pharmacien Hubert Mazure, est promu gérant de l'entreprise ; Félix d'Herelle, désigné directeur scientifique, est chargé de veiller à la qualité des produits. Il installe le Laboratoire du Bactériophage à Paris (XV^e arrondissement), rue Olivier-de-Serres (n°75), puis part pour les États-Unis. Six suspensions de bactériophages thérapeutiques y sont commercialisées jusqu'au milieu des années 1970 (Figure 3).

Entre-temps, un différend oppose le laboratoire et Félix d'Herelle :

« Dans le contrat que j'avais signé, j'avais exigé l'insertion d'une clause interdisant toute réclame qui n'aurait pas eu, au préalable, mon approbation : la raison, tout le monde la comprendra. Un an ne

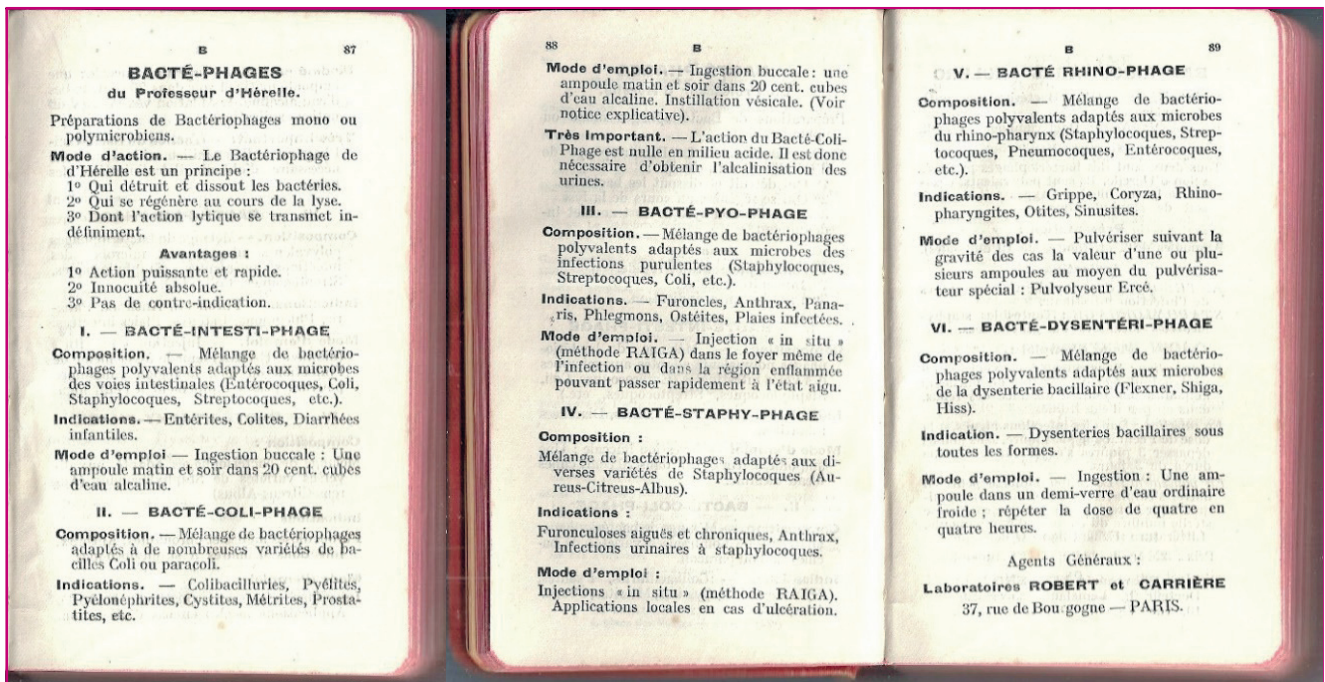


Fig. 3 - Dictionnaire Vidal, 1931, pages 87-89. Six préparations thérapeutiques sont proposées pour différentes infections bactériennes (document personnel).

s'était pas écoulé que la clause était violée et que, tant en France qu'à l'étranger, des annonces apparaurent dont par suite de leur exagération, la teneur était de nature à me discréditer en tant qu'homme de science. J'attaquai en justice, le premier tribunal me donna tort. Je fis appel, certain que de véritables juges devaient avoir le sens de l'honneur et que d'ailleurs le code était formel à cet égard, que "les contrats sont la loi des parties", une clause ayant été manifestement violée, j'avais droit à des réparations. Je me trompais».

PROTOBIOLOGIE À L'UNIVERSITÉ DE YALE (1928-1933)

À la fin de son séjour en Inde, il a été sollicité comme professeur à l'école de médecine de l'Université de Yale (New Haven, Connecticut). Une nouvelle chaire, de protobiologie, y a été créée pour lui. Aussitôt débarqué à New York, il part pour la Californie. Il réside une quinzaine de jours à Palo Alto, hôte du professeur Schultz qu'il a connu dans son laboratoire à Alexandrie pour l'initier à la technique de la bactériophagie. Félix d'Herelle donne une série de cinq conférences à San Francisco et une dernière à Seattle. Les conférences terminées, Schultz lui fait visiter la région. Attendu le 1^{er} juillet 1928, il ne se présente à l'Université de Yale qu'en novembre, alors

qu'on lui a offert un appointement de 10 000 dollars par année (équivalent environ à 150 000 dollars actuels). Affecté de divers troubles pathologiques, séquelles de maladies tropicales contractées lors de ses pérégrinations, Félix montre une grande irrégularité dans sa présence à la faculté. Il est aussi préoccupé par la controverse qui l'oppose toujours et encore à Jules Bordet, André Gratia et Frederick Twort. Il effectue des allers-retours vers la France pour s'occuper du Laboratoire du Bactériophage et semble négliger son enseignement. En 1930, Félix d'Herelle est invité à Montréal par l'Institut scientifique franco-canadien, pour une série de «leçons», les 17, 18 et 19 février.

Une polémique s'engagera ultérieurement concernant l'intérêt de la phagothérapie après qu'une revue a été réalisée à la demande de l'*American Medical Association*. Dans ce rapport, Eaton et Bayne-Jones (34) concluent que les fondements scientifiques de la biologie des phages sont contestables et leur commercialisation prématurée. Mais, ainsi que le souligne Young lors d'une conférence organisée en 2017 par la *Food and Drug Administration* (35), outre que le rapport n'analyse pas les études européennes, il comporte aussi un biais majeur à l'encontre de la théorie des phages, car Bayne-Jones vient d'occuper à Yale le poste de bactériologiste laissé vacant par Félix d'Herelle en 1933.

Par trop de désinvolture, Félix d'Herelle a-t-il déçu les éminents confrères de l'université américaine ? Sa nomination n'est pas renouvelée et, en juin 1933, Félix d'Herelle quitte la chaire de proto-biologie qui ne sera pas maintenue. Pendant ces cinq années, il a assisté à la fin de la grande prospérité américaine, à la crise de 1929 avec son cortège de misère et de souffrance. Souhaitant alors se rendre compte de l'édification de la situation dans un pays socialiste, il accepte l'invitation du gouvernement géorgien, transmise par son ami et ancien élève de l'Institut Pasteur à Paris, George Eliava.

LES SÉJOURS EN URSS (1933-1935)

Félix d'Herelle arrive à Tiflis (nom donné alors à Tbilissi, capitale de la Géorgie, en russe) pour un premier séjour au mois de novembre 1933. Pendant six mois, jusqu'en avril de l'année suivante, il reste inactif, car le laboratoire est en pleine transformation. Il se contente d'observer, de réfléchir à ses futurs travaux et commence à écrire un ouvrage de synthèse sur les bactériophages et les applications médicales que traduit George Eliava et qui sera dédicacé, selon l'usage, à Staline. Il ne sera publié en français qu'en 1938 (36).

De retour à Tiflis au début d'octobre 1934, il constate que les conditions de vie évoluent rapidement vers une ère de bien-être, contrairement à ce qui se passe dans « tous les autres pays du monde ». Il participe au Congrès de Microbiologie de Leningrad et réside quelques jours à Moscou. Dans son autobiographie, ces visites confortèrent son impression très favorable sur le pays, notamment en matière de santé et d'hygiène.

Soutenu par Félix d'Herelle, George Eliava organise à Tiflis le premier laboratoire soviétique pour l'étude des bactériophages, transformé en 1923 en Institut des bactériophages qui porte aujourd'hui le nom d'Eliava. Le rêve des scientifiques de créer un centre international de phagothérapie en Géorgie, avec ses propres installations de production et cliniques expérimentales, commence à se concrétiser. Pendant quelques années, Félix d'Herelle fournit personnellement l'équipement et la documentation à la bibliothèque à l'Institut. Il vient travailler à Tiflis à deux reprises et à chaque fois pendant un semestre, d'octobre 1933 à avril 1934, et de novembre 1934 à mai 1935. Félix d'Herelle est à la tâche avec sa flamme habituelle du matin au soir, ne montrant jamais aucun signe de fatigue. La construction et l'installation de l'Institut se développent à cette époque ; un pavillon (« cottage français ») pour deux familles, celle de Félix d'Herelle et de George Eliava, est construit dans le parc de l'Institut. Apparemment, Félix d'Herelle a l'intention d'aller souvent en Géorgie. Cependant, désappointement ou pressentiment, il n'y retournera plus.

Son admiration pour les avancées sociales en URSS transparaît dans une lettre (37) qu'il adresse à l'écrivain André Gide, le 26 novembre 1936, après qu'il a lu son récit de voyage *Retour de l'URSS*. Il lui fait la leçon : « Vous êtes littérateur, je suis homme de laboratoire ; vous faites un petit voyage et vous en tirez le sujet d'un livre ; je vis chaque année plusieurs mois en URSS. et, malgré le désir que j'en aie, je n'ai pas encore cru pouvoir exposer mes impressions, fort différentes des vôtres... ». Il lui reproche d'avoir fait « une mauvaise action » vis-à-vis de l'URSS, face au fascisme naissant. Il signe en tant que « Professeur à l'Institut de Perfectionnement des Médecins »



Fig. 4 - Portraits de George Eliava et de Félix d'Herelle, toujours accrochés côte-à-côte sur le mur de l'amphithéâtre de l'Institut du bactériophage à Tbilissi (document personnel).

de Tiflis et Consultant Général de l'Institut du Bactériophage de l'URSS».

Mais brutalement, début 1937, George Eliava est arrêté sur ordre de Lavrenti Beria, alors premier secrétaire du Parti communiste de Géorgie, et accusé d'espionnage pour le compte du gouvernement français et d'avoir tenté de propager une épidémie. Selon certaines sources, une rivalité féminine l'aurait aussi opposé à Beria. Quoi qu'il en soit, le 9 juillet 1937, lors d'une session à huis clos de la Cour suprême de la République socialiste soviétique de Géorgie, George Eliava ainsi que sa femme, et d'autres «saboteurs», sont condamnés à mort et fusillés le 26 juillet suivant et leur fille adoptive, âgée de 24 ans, condamnée «seulement» à cinq ans d'exil. Après la mort de George Eliava, le cottage français est attribué au KGB et isolé de l'institut. Félix d'Herelle a la chance d'échapper aux répressions infligées aux étrangers ; son autobiographie ne fait pas allusion à ces événements. Le chapitre qui évoque ses activités en URSS est inachevé, et ne mentionne pas la disparition tragique de son ami géorgien. La dernière phrase «*La...*» comporte trois points de suspension comme s'il l'apprenait en pleine rédaction.

LE RETOUR DÉFINITIF EN FRANCE (1936 - 1949)

Son autobiographie, rédigée dans les années 40, comporte un dernier chapitre, seulement envisagé, dont il n'existe que le : «*Et voici l'hiver venu*». Il traduit une triste fin d'existence personnelle. Félix d'Herelle est à Paris au début de la Seconde Guerre mondiale. Après l'occupation allemande, en 1940, alors âgé de plus de soixante-dix ans, il aurait refusé d'organiser la production de médicaments bactériophages pour l'armée d'occupation. Il déménage à Vichy, 12 rue de Longchamp, où il est assigné à résidence jusqu'à la Libération en 1944. Il utilise son inactivité scientifique forcée pour rédiger un essai philosophique intitulé *La valeur de l'expérience* (38) et jamais publié, et un article dans sur le critère de la vie (39).

De retour dans son appartement parisien situé square Frédéric Vallois, près de l'Institut Pasteur, le Laboratoire du Bactériophage qu'il a créé fonctionnait toujours, mais il en a été expulsé. Sa femme Marie, qui l'a accompagné dans toutes ses pérégrinations, décède en 1947. Piètre consolation, il est honoré par l'Académie des sciences qui lui remet le prix Petit-d'Ormay. Son ancien élève Paul Hauduroy l'invite, le 11 février 1947, à faire une communication

orale à Lausanne «*Guérison naturelle et guérison expérimentale*» devant la Société Vaudoise de Médecine qui la publiera dans sa revue *in extenso* (40). Enfin, l'année suivante, le 27 novembre 1948, à l'occasion de la célébration du 30^e anniversaire de la découverte du bactériophage, il est convié à faire une conférence (la dernière) dans le grand amphithéâtre de l'Institut Pasteur, intitulée «*Le bactériophage dans la nature*». Il publie encore un livre (41) et écrit deux articles (42,43) dont le dernier paru est traduit en anglais (44). Il décède le 22 février 1949 à la suite d'un cancer du pancréas et est enterré dans le village de Saint-Mards-en-Othe dans l'Aube où il avait acquis une petite maison quelques années plus tôt. Quelques nécrologies ont reconnu tardivement ses mérites. L'année suivante disparaît Frederick Twort, son challenger, considéré comme co-auteur de la découverte des bactériophages. George Eliava a été exécuté... la phagothérapie est progressivement abandonnée au profit des antibiotiques dans les pays occidentaux où l'industrie pharmaceutique est prospère. Finalement, en France, le laboratoire du Bactériophage arrêtera son activité dans les années 70. Cependant, les choses sont restées différentes en URSS : l'Institut des bactériophages de Tbilissi, qui a fusionné après la mort de son fondateur avec l'Institut de microbiologie et d'épidémiologie, est en effet devenu et demeuré jusqu'à aujourd'hui, un centre mondial de recherche sur les phages thérapeutiques et le promoteur de la phagothérapie dans le monde. Ce sera le socle d'un renouveau...

CONCLUSION

Félix d'Hérelle est un phénomène unique dans le monde de la microbiologie, tant par sa formation autodidacte que par ses pérégrinations et sa carrière. Il a, avant son temps, appliqué une méthode écologique pour combattre les invasions de sauterelles et découvert, interprété et utilisé médicalement le bactériophage avec brio. Il aurait certainement mérité de recevoir le Prix Nobel (45,46) qui lui a échappé dix années consécutives (1924-1934) pour plusieurs raisons, dont la principale est probablement son caractère et son intransigeance. Mais le flou sur son parcours initial l'a sans aucun doute profondément desservi. L'absence de soutiens suffisamment influents, son attitude et la controverse concernant l'antériorité de la découverte du bactériophage ont déclenché des inimitiés aux plus hauts niveaux. Il est l'auteur d'un nombre considérable d'articles et a fait paraître plusieurs ouvrages de synthèse qui supportent aujourd'hui la confrontation avec les interprétations modernes.

La France, pays où il a vu le jour, où il est mort et enterré n'a toujours pas reconnu l'importance de sa contribution scientifique. Par l'arrêté du 4 mars 1976, seule une voie de 120 m porte son nom à Paris grâce aux soutiens d'un de ses plus ardents défenseurs, le chirurgien André Raiga Clémenceau qui a fait jouer ses relations. Ancien interne des hôpitaux de Paris, ce dernier a utilisé dans son activité la pha-

gothérapie durant 50 ans, de 1928 à 1978. En 1970, il a créé une société des Amis de Félix d'Herelle et une revue, *Les nouvelles Archives Hospitalières*, quasi entièrement consacrée à soutenir son maître et la phagothérapie. Enfin, un tardif et curieux honneur a été décerné par « Le Temple de la renommée médicale canadienne » (47), en 2007 à celui qui n'aura vécu dans ce pays que trois années.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- (1) Dublanchet A. La vraie vie de Félix d'Herelle avant la découverte du bactériophage. *Bulletin de l'Association des Anciens Élèves de l'Institut Pasteur* 2003 ; **45** : 80-2.
- (2) Dublanchet A. Autobiographie de Félix d'Herelle. Les pérégrinations d'un bactériologiste. *Lavoisier*, Paris ; 2017 : 347 p.
- (3) Archives de Paris. <https://archives.paris.fr/>.
- (4) Fonds d'Herelle à l'Institut Pasteur. <https://webext.pasteur.fr/archives/f-fnd.html>.
- (5) Archives nationales du Canada. <https://www.banq.qc.ca/>
- (6) d'Herelle F. Sous la présidence de M Panas, Félix d'Herelle, chimiste à Longueuil (Canada) adresse une lettre sur un procédé de stérilisation du lait. - (Commission d'hygiène de l'enfance). *Bull Acad Méd* 1899 ; **42** : 223.
- (7) LeBlanc D. La chocolaterie des frères d'Herelle. *Soc Hist Longueuil* 1989 ; **19** : 3-12.
- (8) d'Herelle F. Sur une épizootie de nature bactérienne sévissant sur les sauterelles au Mexique. *C R Acad Sci* 1911 ; **152** : 1413-5.
- (9) d'Herelle F. Sur la propagation, dans la république argentine, de l'épizootie des sauterelles du Mexique. *C R Acad Sci* 1912 ; **154** : 623-5.
- (10) d'Herelle F. Le coccobacille des sauterelles (début). *Ann Inst Pasteur* 1914 ; **28** : 280-328.
- (11) d'Herelle F. Le coccobacille des sauterelles (fin). *Ann Inst Pasteur* 1914 ; **28** : 387-407.
- (12) d'Herelle F. La lutte contre les sauterelles. *Sci Vie* 1914 ; **16** : 19-30.
- (13) Office Européen des brevets. <https://worldwide.espacenet.com/patent/search/family/O32322471/publication/FR435373A?q=FR435373>.
- (14) d'Herelle F. La campagne contre les sauterelles en Tunisie en 1915. *Bull Soc Pathol Exot* 1915 ; **8** : 629-33.
- (15) d'Herelle F. Sur un microbe invisible antagoniste des bacilles dysentériques. *C R Acad Sci* 1917 ; **165** : 373-5.
- (16) d'Herelle F. Sur une épizootie de typhose aviaire. *C R Acad Sci* 1919 ; **169** : 817-9.
- (17) d'Herelle F. Sur le rôle du microbe bactériophage dans la typhose aviaire. *C R Acad Sci* 1919 ; **169** : 932-4.
- (18) d'Herelle F. Le bactériophage : son rôle dans l'immunité. *Masson & Cie*, Paris ; 1921 : 227 p.
- (19) d'Herelle F, Eliava G. Unicité du bactériophage ; sur la lysine du bactériophage. *C R Soc Biol* 1922 ; **85** : 701-2.
- (20) d'Herelle F, Eliava G. Sur le sérum anti-bactériophage. *C R Soc Biol* 1921 ; **84** : 719-21.
- (21) d'Herelle F, Peyre E. Contribution à l'étude des tumeurs spontanées. *C R Acad Sci* 1927 ; **185** : 513-5.
- (22) d'Herelle F, Peyre E. Contribution à l'étude des tumeurs expérimentales. *C R Acad Sci* 1927 ; **185** : 227-30.
- (23) Twort FW. An investigation on the nature of the ultra-microscopic viruses. *Lancet* 1915 ; **2** : 1241-3.
- (24) Bordet J, Ciuca M. Remarques sur l'historique de recherches concernant la lyse microbienne transmissible. *C R Soc Biol* 1921 ; **84** : 745-7.
- (25) Flu PC, Renaux E. Le phénomène de Twort et la bactériophagie. *Ann Inst Pasteur* 1932 ; **48** : 15-8.
- (26) Taylor MW. The discovery of bacteriophage and the d'Herelle controversy. *In Viruses and Man: a History of Interactions*. Springer, Cham (Suisse) ; 2014 : 53-61.
- (27) Raiga A, Boulgakov NA. Bactériophage de d'Herelle et bactérioclasie de Twort. *Vie Méd* 1950 ; **31** : 64-9.
- (28) Lewis S. Martin Arrowsmith. *Harcourt Brace & Co. (US) and Jonathan Cape (UK)*, New York ; 1925 : 440 p.
- (29) Summers WC. On the origins of the science in Arrowsmith: Paul de Kruif, Felix d'Herelle, and phage. *J Hist Med Allied Sci* 1991 ; **46** : 315-32.
- (30) Fonds Calmette à l'Institut Pasteur de Paris. <https://webext.pasteur.fr/archives/f-fnd.html>.
- (31) d'Herelle F. Essai de traitement de la peste bubonique par le bactériophage. *Presse Méd* 1925 ; **33** : 1393-4.
- (32) d'Herelle F. Le bactériophage et son comportement. *Masson & Cie*, Paris ; 1926 : 551 p.
- (33) d'Herelle F, Malone RH. A preliminary report of work carried out by the cholera bacteriophage inquiry. *Indian Med Gaz* 1927 ; **62** : 614-6.
- (34) Eaton MD, Bayne-Jones S. Bacteriophage therapy III. Review of the principles and results of the use of bacteriophage in the treatment of infections. *JAMA* 1934 ; **103** : 1934-9.
- (35) Young RF. Bacteriophage therapy then and now. *In Bacteriophage therapy: scientific and regulatory issues*, U.S Food & Drug Administration public workshop ; July 9-10 2017 : /www.fda.gov/media/108025/download
- (36) d'Herelle F. Le phénomène de la guérison dans les maladies

- infectieuses. *Masson & Cie*, Paris; 1938 : 414 p.
- (37) d'Herelle F. lettre à André Gide. *Fonds André Gide : bibliothèque littéraire Jacques Doucet*, 8-10 place du Panthéon, Paris (5^e) 1936.
- (38) d'Herelle F. La valeur de l'expérience. 1940-1946, manuscrit non publié.
- (39) d'Herelle F. Le critère de la vie. *Presse Méd* 1942 ; **50** : 447-8.
- (40) d'Herelle F. Guérison naturelle et guérison expérimentale. *Med Hyg* 1947 ; **5** : 71-4.
- (41) d'Herelle F. L'étude d'une maladie : le choléra, maladie à paradoxes. *Rouge Editions*, Lausanne (Suisse) ; 1946 : 265 p.
- (42) d'Herelle F. Le bactériophage. *Atomes* 1948 ; **3** : 399-403.
- (43) d'Herelle F. Bactériophagie et chirurgie. *Bull Mém Soc Chir Paris* 1947 ; **38** : 241-52.
- (44) d'Herelle F. The bacteriophage. *Science News* 1949 ; **56** : 44-59.
- (45) Norrby E. A Nobel Prize that was never awarded. *in Nobel Prizes: Genes, Viruses And Cellular Signaling*. *World Scientific*, Singapour ; 2022 : 1-61.
- (46) Lemieux R. Félix d'Herelle, trop rebelle pour le Nobel. *Éditions MultiMondes*, Montréal (Québec) ; 2019 : 257 p.
- (47) Temple de la renommée médicale canadienne <https://cdnmedhall.ca/fr/laur%C3%A9ats/felixd'Herelle>.
- (48) Raiga-Clémenceau A. Cinquième anniversaire de la Fondation de la Société des Amis de Félix d'Herelle. *Nouv Arch Hosp* 1975 : 29-32.