

Jacques Benveniste (1935-2004)
par
Jean Michel Mencia-Huerta (2004)*

Esprit original doté d'une intelligence brillante, Jacques Benveniste est l'un des chercheurs de l'Inserm qui ont marqué la fin du siècle dernier. Médecin de formation, rapidement attiré par le monde de la recherche, très engagé politiquement, Jacques Benveniste a combattu pour développer une politique de recherche nationale ambitieuse.

Son intérêt pour la recherche se développe alors qu'il travaille à la Scripp Clinic à la Jolla (Californie, Etats-Unis), en collaboration avec Peter Henson et Charles Cochrane. L'observation minutieuse de centaines de photos de microscopie électronique obtenues chez des lapins lors de l'injection de l'antigène contre lequel ils étaient sensibilisés, l'amène à remarquer que les plaquettes sont préférentiellement agrégées autour des polynucléaires basophiles. Il en déduit que ces cellules, sous l'influence de l'antigène, sécrètent une substance capable d'activer les plaquettes. Ce facteur est dénommé facteur d'activation des plaquettes (*Platelet-activating factor* ou PAF). L'ensemble de ce travail est publié, en 1972, dans le *Journal of Experimental Medicine*, dans un article fondateur d'une nouvelle discipline de recherche sur les médiateurs lipidiques.

Revenu en France, Jacques Benveniste est accueilli dans le département du Professeur Jean Hamburger, dans l'unité Inserm 25, à la clinique néphrologique de l'hôpital Necker. À cette époque, son laboratoire, essentiellement composé de chercheurs postdoctoraux venant des Etats-Unis, du Canada ou d'Italie, mène des recherches sur les altérations rénales lors de la maladie sérique chez le lapin et tente de déterminer le rôle du PAF dans ces processus. Ce petit groupe, composé seulement de quatre chercheurs et deux techniciens, fait preuve d'une productivité remarquable. La détermination de la structure moléculaire du PAF a été, durant les années 1975 à 1978, l'un des thèmes majeurs de recherche du laboratoire. Celle-ci se traduit par l'approvisionnement quasi quotidien de dizaines de litres de sang de porc, dont les cellules du "buffy coat" (obtenues par centrifugation), incubées à pH 10,6 pendant une nuit de façon à produire du PAF de façon spontanée. Jean-Pierre Le Couédic a été l'un des artisans majeurs de ces longs mois d'expériences. En 1978, les locaux dans la clinique néphrologique de l'hôpital Necker étant trop exigus, Jacques Benveniste et son équipe s'installent dans un bâtiment nouvellement construit par l'Inserm, à côté de l'hôpital Antoine-Béclère, à Clamart. L'augmentation de l'espace de laboratoire permet alors de recruter de nombreux chercheurs et thésards et le groupe se développe. Son effectif atteint près d'une trentaine de personnes sur une période de deux ans.

Les thèmes de recherche se diversifient, bien que restant centrés autour du PAF. De 1976 à 1978, l'équipe de Jacques Benveniste collabore avec celle du Dr Polonovski de l'Institut des substances naturelles à Gif-sur-Yvette et approche, par une analyse rigoureuse, la détermination de la structure chimique de la molécule. Très rapidement, l'analyse démontre que le PAF est un lipide, probablement un phospholipide particulier sensible à la phospholipase A₂, mais plus polaire. L'acétylation de préparations contenant l'activité agrégante génère une quantité importante de PAF. Cela est initialement interprété comme la destruction d'un inhibiteur. Très rapidement, la possibilité qu'un groupement acétate fasse partie de la molécule est envisagée, puis confirmée. Alors que ces travaux se déroulent et que la publication des travaux est en cours de rédaction, un article publié par le groupe américain de Peter Henson décrit la structure du PAF. Un article sera néanmoins publié la même année dans les *Comptes Rendus de l'Académie des Sciences* en France.

La caractérisation de la structure chimique du PAF apporte un changement considérable dans l'approche de l'analyse des propriétés physiopathologiques de ce médiateur.

C'est également, à cette époque, que la structure des leucotriènes, substances dérivées de l'acide arachidonique, est décrite. La recherche sur les médiateurs lipidiques et leurs dérivés prend alors une extension considérable. Très rapidement, la mise à disposition sur le marché de PAF synthétique permet à de nombreux laboratoires de s'engager dans des recherches sur les propriétés de ce médiateur. Jacques Benveniste, avec pugnacité, tente d'imposer un nouveau nom au médiateur, le PAF-acether, afin de mettre à la fois en évidence l'activité biologique de la molécule et de rappeler sa structure chimique, puisqu'il comporte un groupement acétate estérifié en position *sn2* du glycérol.

La mise sur le marché de PAF radiomarké a également permis de mesurer l'inhibition de la liaison de ce médiateur avec ses sites sur les cellules et, également, de caractériser des substances dotées d'une activité inhibitrice. Les premières substances caractérisées, possédant une trop faible activité, sont rapidement abandonnées. Vient alors la découverte de substances issues de la recherche sur les dérivés végétaux, dont le BN 52021, composé extrait du *Gingko biloba*. Viendront ensuite un grand nombre de molécules synthétiques qui ont alimenté les journaux scientifiques durant de nombreuses années. Le développement clinique de certaines de ces molécules a été entrepris, notamment dans le choc septique, l'asthme et la pancréatite.

Parallèlement aux activités de recherche sur le PAF, l'équipe de Jacques Benveniste s'est également intéressée aux propriétés et aux fonctions des polynucléaires basophiles. Ces cellules impliquées dans les réactions allergiques contiennent dans leurs granules de l'histamine (une amine vaso-active) et portent à leur surface des récepteurs de haute affinité pour les IgE. Lors de la stimulation par un allergène, ces cellules dégranulent et excrètent dans le milieu environnant le contenu de leurs granules. Les granules des polynucléaires basophiles contiennent des glycosamino-glycanes qui captent certains colorants dont le bleu de toluidine. Sur la base de cette propriété, le laboratoire de Jacques Benveniste met au point un test de dégranulation des basophiles qui fut un temps utilisé comme mode de diagnostic de l'allergie. Ce test, qui consiste à mesurer la disparition des basophiles qui prennent une coloration violacée en présence de bleu de toluidine et la perdent après dégranulation, permet d'appréhender la sensibilité des sujets à différents allergènes.

S'engage, dans les années 1983-1984, le domaine le plus polémique des activités de recherche de Jacques Benveniste sur les propriétés des hautes dilutions. Sur la base du test qui servait à déterminer la sensibilité des basophiles chez les patients allergiques, Jacques Benveniste étudie l'effet de hautes dilutions et, notamment, de préparations possédant des propriétés homéopathiques. Les expériences préliminaires démontrent qu'à des dilutions où virtuellement il n'y a plus que quelques molécules, un effet est encore observé. Afin de sortir de la controverse liée à l'utilisation de préparations homéopathiques, l'équipe analyse des produits dont la structure chimique est parfaitement définie, de même que leurs propriétés pharmacologiques. Les résultats obtenus sont similaires à ceux observés avec les préparations homéopathiques. Cependant, cette recherche qui est menée avec la rigueur scientifique requise, reste sur une base que l'on pourrait qualifier de pré-scientifique. L'observation d'un phénomène ne suffit pas à démontrer un fait. En parallèle, ou plus exactement en complément, il est nécessaire de préciser les limites dans lesquelles se produisent les phénomènes observés. Malheureusement, cette seconde partie du travail ne sera jamais complètement réalisée, affaiblissant l'interprétation des données. L'enthousiasme de Jacques Benveniste pour cette observation l'amène à pousser la publication des résultats dans la revue *Nature*. Cet article sur « la mémoire de l'eau », publié en 1986, est à replacer dans le contexte de l'époque où quelques instituts de recherche, parfois très prestigieux, avaient fait l'expérience de malversations scientifiques conduites par certains individus ("Darsee case", entre autres). Cet article aurait-il été publié dans un autre contexte ? L'article de *Nature* fait l'objet d'une énorme controverse. Sur l'insistance du journal, une enquête est diligentée, afin de vérifier dans le laboratoire la véracité des informations rapportées dans l'article. Cet audit du laboratoire, s'il ne confirme pas les résultats initiaux, démontre néanmoins l'absence de fraude dans les données expérimentales. S'ensuit alors une fuite en avant et

Jacques Benveniste passera le reste de sa vie à tenter de valider, tout en l'étendant, le concept qu'il avait formulé.

En dépit de cet épisode sur la mémoire de l'eau qui a assombri la fin de sa carrière scientifique, Jacques Benveniste restera un des chercheurs les plus brillants de l'Inserm. Il a su développer chez ceux qu'il a formés une exigence de qualité. Il reste l'une de ces personnes qui ont été capables, par leur charisme, de susciter une relation passionnée avec la recherche, parfois même dans des circonstances où une certaine distance devrait être de rigueur. Il est resté toute sa vie un ardent défenseur de la recherche et a constamment combattu afin de promouvoir la recherche française et de faire reconnaître l'Inserm comme un lieu de recherche de très grande qualité. Ceux qui voudraient ne distinguer en Jacques Benveniste qu'un chercheur farfelu commettraient une profonde erreur. Il a été et reste, malgré l'épisode de "la mémoire de l'eau", un des chercheurs les plus brillants de son époque.

*Jean-Michel Mencia Huerta entre dans le laboratoire de Jacques Benveniste en 1975 où il effectue un stage de DEA, puis son travail de thèse sur "la libération du PAF par les cellules phagocytaires". Recruté à l'Inserm en 1980, Jean Michel Mencia-Huerta effectue, de 1981 à 1983, un stage post-doctoral dans le laboratoire de rhumatologie et d'immunologie du Pr. K. Frank Austen (Harvard Medical School, Boston, Etats-Unis) sur le rôle pro-inflammatoire des mastocytes. En 1986, il quitte le laboratoire de Jacques Benveniste et rejoint le centre de recherche du Groupe Ipsen-Beaufour, où il établit un laboratoire d'immunologie. Ses équipes travaillent principalement sur le rôle des médiateurs lipidiques et des antagonistes du PAF dans diverses conditions pathologiques, dont le choc septique, puis sur le rôle et la différenciation des mastocytes dans les réactions allergiques. Il mène également des recherches sur les actions cytostatique et cytotoxique de composés possédant des structures proches de la podophylotoxine. En 1996, il rejoint une société de prestations de services pour l'industrie pharmaceutique (Bio-Inova). Jean-Michel Mencia-Huerta est actuellement directeur général d'une des sociétés du groupe Eurofins Scientifc (Eurofins Medinet SAS, Plaisir, France).