

**Éloge
de Louis Douste-Blazy
(1921-2012)**



Jacques CAEN *

Monsieur le Président, Monsieur le Secrétaire perpétuel, Madame, Mes chères consœurs (trop rares), Mes chers confrères, Chers amis,

Madame,

J'ai failli enfreindre les règles de notre Académie en m'adressant à vous la première, puisqu'avec Philippe, vous m'aviez invité dès début février à faire l'éloge de votre mari et de votre père dans la cathédrale Saint-Étienne de Toulouse. Je sais bien que cet honneur, je le devais au fait que le « frère aîné » de votre mari, Jacques Polonovski, l'inséparable ami depuis plus de six décennies, ne pouvait se déplacer. L'amitié, celle que Clemenceau, avait de Claude Monet, Louis Douste-Blazy l'avait pour Jacques Polonovski lorsque durement affecté de sa maladie chronique, il était venu rue Charles Lecoq dans le xv^e encore fin 2011.

Je parlerais de l'amitié tout d'abord. Dès 1949, Jacques Polonovski a trouvé à Toulouse chez Monsieur Valdiguie un jeune chercheur très dynamique. La compli-

* Membre de l'Académie nationale de médecine, e-mail : jacques.caen@hotmail.fr

citée est née entre ces jeunes brillants biochimistes, partagée par leurs épouses Geneviève et Pierrette. Tôt après leurs mariages respectifs, les Douste-Blazy et les Polonovski se retrouvaient dans les équipes Notre-Dame à Lourdes. Votre père, Madame, a fait construire la chapelle souterraine à Lourdes. Les deux couples étaient la main dans la main.

D'autres biochimistes étaient de vos amis, les Tayaut, l'équipe de Lille, de Strasbourg, de Montpellier, toutes issues d'un clone de Michel Polonovski, le père de Jacques, qui nous a enseigné la biochimie, du moins pour les plus anciens d'entre nous.

Récemment, Guy Vincendon — que je rencontre souvent pour ses activités à Shanghai — me confiait que c'est grâce au talent de conciliation de son Maître, qui l'avait nommé au concours d'agrégation, qu'il avait pu obtenir la non scission de la discipline biochimie et biologie moléculaire et stoppé l'émergence d'une nouvelle discipline de chimie clinique.

POURQUOI UN HÉMATOLOGISTE À LA TRIBUNE FAISANT L'ÉLOGE D'UN BIOCHIMISTE ?

C'est vers le début des années soixante-dix à Lyon que nous nous sommes connus en nous intéressant l'un et l'autre aux plaquettes sanguines et particulièrement à leurs membranes, ces membranes que nous commençons à explorer à Toulouse et à Paris et que Jean Bernard décrit comme « ressemblant à ces mosaïques que l'on trouve sur le sol des vieilles églises byzantines faites de carreaux juxtaposés », les glycoprotéines et les lipides.

POURQUOI CETTE RENCONTRE ENTRE LA BIOCHIMIE ET LA BIOLOGIE CELLULAIRE ENTRE TOULOUSE ET PARIS ?

C'est peut être le fait que Jacques Ruffié, dont le Doyen Lazorthes a fait l'éloge ici, s'est trouvé à Paris au Collège de France.

Je vais tâcher de résumer les points essentiels de ces convergences. En 1970, Bernard Boneu, assistant en hématologie auprès du Professeur Robert Biermé, demandait à rencontrer le Professeur Louis Douste-Blazy, responsable du service de biochimie au Centre Anti-Cancéreux et en charge de la biochimie à la Faculté de Médecine de Rangueil. Louis Douste-Blazy dirigeait une formation CNRS et avait obtenu la construction d'une Unité INSERM, qui allait ouvrir en janvier 1972. Sa notoriété était déjà bien établie dans le domaine des lipides, en particulier celui des enzymes impliquées dans la dégradation des phospholipides membranaires, les phospholipases. Son but était de convaincre les biochimistes de s'intéresser aux plaquettes, dont il avait fait lui-même son sujet de prédilection.

Bernard Boneu sut se faire convaincant puisque Louis Douste-Blazy confia à un jeune élève qu'il venait de recruter, Hugues Chap, nommé assistant en 1971, un sujet concernant les phospholipides plaquettaires. Son idée était d'utiliser des phospholipases exogènes capables de dégrader les phospholipides plaquettaires pour tester le rôle de ces phospholipides dans les fonctions plaquettaires. L'idée fut particulièrement fertile, puisqu'elle conduisit rapidement à la découverte qu'une phospholipase C produite par *Clostridium welchii*, qui induisait l'agrégation plaquettaire et, comme montré plus tard, la sécrétion de ces mêmes plaquettes. Il s'agissait d'un modèle particulièrement intéressant, qui mimait un mécanisme central de l'activation plaquettaire, impliquant la production de diacylglycérol et l'activation de la protéine kinase C, découverte quelques années plus tard par Nishizuka. Les résultats furent présentés en décembre 1972 à l'Hôpital Henri Mondor, au cours d'une réunion du Groupe d'Étude et de Recherche sur la Thrombose et l'Hémostase. Cela fut l'occasion pour les biochimistes toulousains d'un deuxième contact après Lyon, suivi de quelques moments forts de rencontre tels les deux thèses d'Hugues Chap (médecine en 1973, sciences en 1977), auxquelles je fus convié.

Louis Douste-Blazy décida d'envoyer Hugues Chap à Utrecht. Il rejoignit ainsi le laboratoire mondialement connu du Professeur Lawrence van Deenen, chez qui le Dr Rob Zwaal venait de décrire l'asymétrie de distribution des phospholipides dans la membrane érythrocytaire grâce à une stratégie expérimentale reposant sur l'utilisation de phospholipases bactériennes ou de venins de serpents. En appliquant la même démarche aux plaquettes, Hugues Chap et Rob Zwaal démontrèrent que des plaquettes au repos n'exposent à leur surface aucun des phospholipides procoagulants, en particulier les phosphatidylsérines. Cette rencontre fut décisive pour Rob Zwaal. Nommé peu de temps après Professeur à la jeune Faculté de Médecine de Maastricht, au contact de notre confrère, Coehn Hemker, spécialiste de la biochimie de la coagulation, Rob Zwaal découvrit que les plaquettes avaient la capacité d'exposer à leur surface les phospholipides procoagulants selon un mécanisme de « flip flop » qu'il décrivit de manière très novatrice dans le monde de l'hémostase mais aussi de la biologie cellulaire en général. On peut considérer que ces deux rencontres initiées par l'hématologie toulousaine en 1970, sont à l'évidence à l'origine de tout un champ de recherches sur les plaquettes. De plus, des collaborations particulièrement intéressantes entre les biochimistes toulousains, Rob Zwaal et notre groupe, en particulier sur les plaquettes du syndrome de Bernard-Soulier, furent établies autour d'un axe Toulouse-Paris-Maastricht à travers lequel se tissèrent des liens de profonde amitié.

À son retour à Toulouse, Hugues Chap choisit de s'intéresser au métabolisme des phospholipides au cours de l'activation plaquettaire, plus spécifiquement à un sous-groupe de phospholipides mineurs appelés les phosphoinositides. Avec la participation de Gérard Mauco, Bertrand Perret, Monique Plantavid, l'équipe toulousaine s'illustra en particulier dans la démonstration que certains signaux impliquant la phosphoinositide 3-kinase sont générés par l'intermédiaire des protéines d'adhésion telle que l'intégrine $\alpha\text{IIb}\beta_3$, découverte par nous en étudiant les

plaquettes dans la thrombasthénie de Glanzmann. Un travail collaboratif, entre les équipes toulousaine et parisienne, publié en 1991 dans le *Journal of Biological Chemistry*, illustre cette contribution à la double théorie de « l'inside-out et outside-in-signaling » développée autour des glycoprotéines d'adhésion de la membrane plaquettaire. Autour de ce sujet, les années 1990 virent s'affirmer dans l'équipe toulousaine un jeune chercheur CNRS qui, mis en selle par Monique Plantavid, prit progressivement la direction de l'équipe impliquée à Toulouse dans l'étude des phosphoinositides plaquettaires. Bernard Payrastra, lui aussi passé par Utrecht, acquit rapidement une réputation internationale et joua pleinement le rôle de l'élève qui dépasse ses maîtres, comme l'a si souvent appelé de ses vœux le Professeur Louis Douste-Blazy. Cela fit germer dans l'esprit de Bernard Boneu et Pierre Sié l'idée que Bernard Payrastra ferait un magnifique professeur d'hématologie, qui apporterait à leur groupe une démarche de recherche susceptible de renforcer leur discipline dans le domaine de l'activation plaquettaire. Le souhait fut réalisé en 2008, dernier épisode d'un échange commencé en 1970. Cette histoire offre certainement un magnifique exemple de la fertilisation réciproque qui peut résulter d'échanges établis sur la base de la confiance, du respect mutuel et de la mise en commun de concepts et de savoir-faire différents et complémentaires. Ainsi, l'hémostase, l'angiohématologie toulousaine est-elle devenue dirigée par un biochimiste.

Vous devez, chers confrères, chères consœurs, à mon enthousiasme pour les plaquettes sanguines partagé par l'équipe de Louis Douste-Blazy, cette longue digression avant de vous entretenir de notre confrère, ses origines, son œuvre.

J'ai parlé de l'amitié, je parlerai plus tard de la Foi, puis-je évoquer de la persévérance : le secret des grands cœurs. La persévérance n'est-elle pas au courage ce que la roue est au levier : c'est le renouvellement perpétuel du point d'appui. Ce courage, tous ont pu en témoigner : ses médecins, sa famille et moi-même lorsque je l'ai rencontré rue d'Aubuisson deux semaines à peine avant sa disparition.

Né le 11 Février 1921, son père, Vincent, s'est marié sur le tard à cause de la Grande Guerre, à François, orpheline à quatre ans. Vincent avait un frère médecin qui avait fait ses études à Paris et qui — sans enfants — a encouragé Louis, seul porteur du nom de « Douste-Blazy » en référence à une propriété de famille, à choisir la médecine. Louis Douste-Blazy fera sa pharmacie en 1944 (génétique), sa médecine en 1947 (son choix, l'épigénétique), sera stagiaire de recherches au CNRS de 1947 à 1948, chef de travaux de chimie biologique de 1948 à 1955, chargé des fonctions de 1952 à 1955, puis Maître de Conférences de 1955 à 1960, Professeur sous chaire puis Professeur Titulaire en 63, finissant à la classe exceptionnelle. Et le 21 Avril 1949 à Lourdes, dont Geneviève Bugues est originaire, elle devient Geneviève Douste-Blazy avec un grand-père et un arrière grand-père pharmaciens.

Des rencontres : en médecine thermale à Ax-les-Thermes, Louis Douste-Blazy accueille le chimiste, Michel Polonovski.

Un détail que je livre : le 1^{er} janvier 1953, Geneviève Douste-Blazy devient mère pour la seconde fois et son père, maire de Luchon pour la première fois. La carrière

politique de Philippe est-elle née (si je puis dire) à sa naissance comme un miracle ? La carrière nationale de Philippe Douste-Blazy, vous la connaissez tous et toutes. Je voudrais insister sur deux points dans l'international et le caritatif à l'Unitaid et sa réélection comme vice-président à l'organisation des Nations Unies récemment.

Dans la cathédrale Saint-Étienne le 4 février, Philippe a pu témoigner de la lucidité, du courage, de l'authenticité des vertus chrétiennes qu'il reconnaissait à son père disparu, à vous également, Madame. « Le bonheur c'est d'en donner », selon St Augustin et l'esprit du Bodhisattva, c'est de rendre service aux autres. Lourdes : les attaches solides, la foi chrétienne, les actions multiples de Louis Douste-Blazy dans le caritatif, président des médecins hospitaliers de Lourdes, dont l'actuel président n'est autre que notre Vice-Président, François-Bernard Michel.

LES GRANDS THÈMES DE RECHERCHE DU PROFESSEUR LOUIS DOUSTE-BLAZY

Au sein d'une équipe CNRS initialement localisée dans le Centre Régional Anticancéreux de Toulouse, à l'Hôpital de La Grave, puis de l'Unité Inserm U101 de Biochimie des Lipides, qu'il a créée et implantée dans l'Hôpital Purpan, le Professeur Louis Douste-Blazy a développé, en collaboration avec ses élèves, quatre grandes thématiques de recherche : les phospholipases, la signalisation cellulaire, les sphingolipides et les lipoprotéines. Je reviendrais à peine sur les phospholipases que j'ai mises en exergue.

Les phospholipases

Les premiers travaux qui leur sont consacrés à Toulouse sont conduits par un chercheur du CNRS, le Docteur Jacques Lloveras qui, dans les années 60, décrit avec Louis Douste-Blazy, l'existence de phospholipases A1, en particulier dans la rate. L'observation est révolutionnaire dans la mesure où elle bouscule le dogme que les seules phospholipases capables de libérer un acide gras des phospholipides sont les phospholipases A2, bien connues dans les venins de serpents, le pancréas exocrine et, plus tard, dans la totalité des cellules où elles libèrent l'acide arachidonique, précurseur des multiples eicosanoïdes impliqués dans l'inflammation.

Ils doivent ainsi faire face à l'incrédulité des biochimistes d'Utrecht, où le Professeur Lawrence van Deenen a développé un laboratoire de très grande notoriété internationale, centré sur l'étude des phospholipides et des membranes. Ce débat ne durera pas longtemps et le laboratoire néerlandais, en particulier à travers le Professeur Henk van den Bosch, reprendra rapidement à son compte la notion de phospholipase A1. Dans ce contexte, Jacques Lloveras effectuera un stage postdoctoral à Utrecht, où il sera suivi quelques années plus tard par Hugues Chap, puis par Bernard Payrastré. Cette collaboration sera des plus fructueuses.

Par ailleurs, Henk van den Bosch sera pendant plusieurs années un précieux conseiller scientifique pour l'ensemble de l'Unité 101. En particulier, ses conseils

avisés permettront la découverte, par Josette Fauvel puis Ama Gassama, de deux nouvelles phospholipases digestives, une phospholipase A1 pancréatique et une phospholipase B intestinale.

La signalisation cellulaire

Nous avons évoqué plus haut le rôle des phospholipases A2 dans la synthèse des médiateurs de l'inflammation que sont les eicosanoïdes. C'est pour les Toulousains un premier pas dans le domaine de la signalisation cellulaire, en particulier dans les plaquettes, mais aussi dans les cellules endothéliales.

Mais l'avancée la plus spectaculaire est initiée par Gérard Mauco, qui décrit avec Hugues Chap la présence dans les plaquettes d'une phospholipase C spécifique du phosphatidylinositol. Un autre texte relate ces recherches dans lesquelles le laboratoire toulousain contribue à la notion d'un rôle central des phosphoinositides dans les mécanismes d'activation plaquettaire.

Il nous paraît intéressant de signaler que dans ce contexte, Gérard Mauco effectuera un stage postdoctoral à Philadelphie, au cours duquel des liens scientifiques et amicaux seront noués avec Holm Holmsen. Celui-ci, le 6 juin 1971, chez moi participe à l'émergence de l'ETRO (l'European Thrombosis Research Organisation) incluant la Norvège d'Øwren et Stormonken, la Grande-Bretagne de Born, la Suisse de Luscher, l'Allemagne de Gross, les Pays-Bas de Brakman et la France. Ce Norvégien, Holmsen, implanté en Pennsylvanie s'était illustré dans les années soixante-dix par des études de nucléotides plaquettaires et de leur rôle dans la sécrétion.

Intéressé plus tardivement aux phospholipides plaquettaires, il établira une collaboration soutenue entre le laboratoire toulousain et l'Université de Bergen, où il avait retrouvé ses origines. Une année sabbatique à Toulouse renforcera la collaboration entre les deux universités, matérialisée par un programme européen auquel participeront en particulier Bernard Payrastre et Monique Plantavid.

Les sphingolipides

Ces lipides membranaires incluent les sphingomyélines et les glycolipides prédominant dans le feuillet externe des membranes cellulaires. À la fin des années soixante-dix, M. Douste-Blazy confie ce domaine de recherche à l'un de ses jeunes élèves, pédiatre de formation, Robert Salvayre. Celui-ci va développer un nombre impressionnant d'études consacrées à la caractérisation des enzymes lysosomales impliquées dans la dégradation de ces lipides particuliers. En effet, les sphingolipidoses (maladies de Niemann-Pick, de Gaucher, de Fabry...), heureusement rares sur le plan épidémiologique, sont multiples et complexes dans leur expression et se caractérisent par des accumulations anormales de sphingolipides secondaires à des déficits de leur voie de dégradation à l'intérieur des lysosomes.

Robert Salvayre établira un nouveau champ de notoriété du laboratoire du Professeur Douste-Blazy. Nommé Professeur de Biochimie à Toulouse en 1988, il fera créer une nouvelle Unité Inserm et, en collaboration avec son épouse, Anne Nègre-Salvayre, et son élève Thierry Levade (lui aussi actuellement Professeur de Biochimie à Toulouse), ouvrira un champ nouveau de la biologie des sphingolipides impliqués dans les mécanismes de l'apoptose et du cancer. Contre toute attente, ce domaine viendra enrichir de manière très significative le champ de la signalisation cellulaire par l'intermédiaire de médiateurs intra et extra-cellulaires tels que les céramides ou la sphingosine 1-phosphate.

Ces travaux bénéficieront considérablement d'une collaboration avec le Professeur Shimon Gatt, de la Hadassah School of Medicine, qui accueillera successivement à Jérusalem Michel Record, Robert Salvayre et Thierry Levade. Ce globe trotter de la science, qui partageait sa vie entre Jérusalem et New York multipliera ses séjours à Toulouse, qu'il fertilisera par ses discussions riches, critiques, toujours stimulantes, mais aussi par son investissement dans l'utilisation de lipides fluorescents. À travers cette démarche expérimentale, Shimon Gatt et le groupe de Louis Douste-Blazy font figure de précurseurs dans le domaine de l'imagerie cellulaire dont on connaît l'explosion actuelle.

Les lipoprotéines

Enfin, ce domaine sera investi essentiellement par deux élèves de Louis Douste-Blazy : Robert Salvayre, mentionné ci-dessus, qui confiera à Thierry Levade l'étude des sphingolipides pour se consacrer lui-même à l'étude de la lipopéroxidation dans les lipoprotéines en relation avec l'athérogenèse ; Bertrand Perret, un autre Professeur de biochimie toulousain qui, après des débuts sur les plaquettes, consacrera la majeure partie de son parcours à l'étude des lipoprotéines de haute densité (HDL). Les travaux de Robert Salvayre offrent une belle illustration de l'importance des phénomènes de péroxidation dans le déclenchement de l'apoptose, établissant ainsi un lien logique entre le domaine des lipoprotéines et celui du métabolisme des sphingolipides.

En ce qui concerne les HDL, l'orientation des travaux de Bertrand Perret prend sa source dans un stage postdoctoral dans le laboratoire du Professeur Shlomo Eisenberg à Jérusalem. Il démontre en particulier le rôle des lipases intravasculaires (lipoprotéine lipase, triglycéride lipase hépatique) dans le métabolisme des VLDL et des HDL et dans les mécanismes du transport inverse du cholestérol.

Quelques années après le départ de Monsieur Douste-Blazy, l'équipe de Bertrand Perret, en particulier avec Ronald Barbaras, réalise une observation spectaculaire : le récepteur de haute affinité des HDL à la surface des cellules hépatiques ou endothéliales n'est autre que l'ATP synthase mitochondriale exprimée à cet endroit de façon ectopique. Cette découverte est publiée en 2003 dans *Nature*, en collaboration avec le Prix Nobel John Walker, qui a décrit la structure tridimensionnelle de l'ATP synthase mitochondriale. Ceci est certainement l'un des plus beaux exemples

des succès scientifiques initiés par Louis Douste-Blazy à travers la confiance et le soutien très positif dont il a su faire profiter chacun de ses élèves.

Enfin, le domaine des lipoprotéines est certainement celui qui a donné le plus de collaborations de recherche clinique, souvent en s'appuyant sur la continuité entre l'Unité Inserm et le laboratoire hospitalier. Cela se traduit par l'investissement particulièrement marquant du professeur Louis Douste-Blazy dans la Société Française de Biologie Clinique et l'ARCOL, qui fusionnera ultérieurement avec la Société Française d'Athérosclérose pour donner la Nouvelle Société Française de l'Athérosclérose. Cette démarche conduira également Louis Douste-Blazy à s'ouvrir sur l'épidémiologie biologique et génétique, notamment dans le domaine des lipides et de l'athérosclérose. L'unité 101 offrira la possibilité de ce développement en accueillant Philippe Douste-Blazy, cardiologue, qui avant d'entreprendre la carrière politique que l'on connaît, a fait la démarche d'un séjour de recherche dans l'Institut de Recherches Cliniques de Montréal (Pr. Jean Davignon), sous la direction d'Yves Marcel, un biochimiste toulousain exilé au Québec, qui jouera un rôle de pionnier dans l'utilisation des anticorps monoclonaux pour l'exploration moléculaire des lipoprotéines. Cette démarche implantera à Toulouse le Centre Monica et sera à la base d'une intense activité de recherche épidémiologique dans le cadre du paradoxe français sur l'athérosclérose développée en particulier par Jean Ferrières et Jean-Bernard Ruidavets. En essayant de consolider les liens avec Montréal la semaine dernière, en quittant l'aéroport Pierre Elliott Trudeau, j'avais une pensée pour l'équipe Toulousaine qui avait toujours su s'exporter, singulièrement en Amérique du Nord, Israël, la Norvège et bien entendu les Pays-Bas.

Ainsi, Louis Douste-Blazy en grand chef d'école savait-il recruter ses collaborateurs ; il savait leur donner leur chance, les aidait de toutes ses forces avec lucidité, engagement et exigence qui était la sienne pour lui-même tout long de sa vie. Amoureux de la musique classique et en particulier de Mozart, il avait pu admirer la voix de sa compagne. Il adorait la montagne pyrénéenne, avait gravi tous les monts pyrénéens. Adeptes de l'Hebertisme, jusqu'au soir de sa vie, il empruntait encore allégrement les chemins des douaniers.

Il était très aimé de ses confrères Toulousains à l'Académie Nationale de Médecine, Hubert Bouissou dont l'éloge a été récemment faite par Jean-Paul Bounhour, Jacques Bazex et bien sûr le Doyen Lazorthes. Il aurait aimé qu'un de ses élèves siège parmi nous. Gageons qu'il n'est pas trop tard.

J'ai débuté par l'Amitié. Celle que dispensait Louis Douste-Blazy aux pauvres était exemplaire : à l'Institut Catholique, à Saint Vincent de Paul, au Bureau de Bienfaisance dont il avait été chargé par Dominique Baudis.

Le 16 janvier 2012, il y a neuf mois exactement, rue d'Aubuisson à Toulouse, vous m'accueilliez tous deux, votre mari, Madame, votre père, Philippe, ton grand-père, Pierre Elliott, avait toujours le même regard qui lui nimbait le visage d'un homme dont la foi, enracinée depuis toujours, lui a permis de passer en fervent chrétien l'instant inéluctable.

J'espère, chères consœurs, chers confrères, que restera gravée dans votre mémoire, l'accolade de Louis, le grand-père, notre confrère et de son seul petit-fils, Pierre Elliott, désormais le porteur du nom, le 31 décembre 2011. Cette étreinte est inoubliable.