






Grand Prix

YEHEZKEL BEN-ARI  
L'ART DU NEUROBIOLOGISTE



Né au Caire en 1943, Yehezkel Ben-Ari a fait ses études en Israël, avant de s'installer en France en 1966. Lauréat 2009 du Grand Prix de l'Inserm, il confie, manifestement ému : « *Ça me fait un plaisir immense. C'est important pour moi d'être reconnu dans mon pays d'adoption.* » Emotion, mais aussi fierté pour ce neurobiologiste dont le prix couronne une carrière qu'il qualifie lui-même d'atypique.

Fondateur et directeur honoraire de l'Institut de neurobiologie de la Méditerranée (Inmed), à Marseille, Yehezkel Ben-Ari est assis derrière son bureau, à l'extrémité de l'aile sud du bâtiment qu'il a fait construire par le grand cabinet d'architectes norvégien Snohetta. « *Ce sont eux qui ont réalisé la nouvelle bibliothèque d'Alexandrie* », précise-t-il d'emblée. A travers la baie vitrée, la vue est imprenable sur les collines



entourant le campus universitaire de Luminy. Aux murs, des œuvres modernes côtoient les reconnaissances académiques. Sur le bureau, des sculptures abstraites surplombent des piles de dossiers et d'articles scientifiques.

Sa spécialité : le cerveau. Et, plus précisément, les courants électriques qui parcourent ses quelque 100 milliards de neurones. Comme l'explique ce matérialiste convaincu, qui n'hésite pas à ironiser sur le fait que son contact avec les trois cultures monothéistes l'a rendu définitivement athée, « *ce qui m'intéresse, c'est le fonctionnement du cerveau dans ses états normaux ou pathologiques. Comme c'est une machine électrique, il faut enregistrer les signaux parcourant ses neurones pour le comprendre.* »



### **La crise provoque la crise**

Parmi ses travaux les plus importants, la description de l'épilepsie temporale, qui représente 30 % des épilepsies de l'adulte et figure parmi les plus rebelles aux traitements. A la fin des années 70, alors chercheur au Laboratoire de physiologie nerveuse du CNRS, à Gif-sur-Yvette, il développe un modèle animal fondé sur l'administration cérébrale de l'acide kaïnique, présent dans des algues et jusque-là utilisé en médecine comme produit ascaricide : les crises produites miment les épilepsies temporales décrites chez l'homme, et entraînent la formation de nouvelles connexions neuronales. « *Nous avons montré que ces nouvelles connexions contribuent à engendrer de nouvelles crises*, explique le neurobiologiste. *Autrement dit, par*

*l'intermédiaire d'une cascade: crise, lésion, bourgeonnement, formations de nouvelles synapses (plasticité réactive), la crise provoque la crise. Un concept proposé il y a plus d'un siècle et jamais prouvé.»*

A l'évocation de ces travaux, Yehezkel Ben-Ari est enthousiaste. Et pour cause. Après presque trente ans, il vient de publier avec ses collègues un article qui apporte la preuve irréfutable que les neurones qui bourgeonnent sont bien les responsables de cette cascade ! Pour lui, cette histoire scientifique au long cours est la démonstration éclatante d'un de ses *credo* : «*En science, rien n'est jamais programmé à l'avance. Il faut laisser aux chercheurs le temps nécessaire à l'accroissement des connaissances.*»

Et d'ajouter : «*Ces travaux expliquent pourquoi il n'y a pas de molécules efficaces pour traiter ces crises. Les molécules de l'industrie ont été testées sur des animaux naïfs, qui ne font que quelques crises ; elles ne tiennent pas compte de la plasticité réactive. Cela justifie mon incrédulité concernant le traitement des maladies neurologiques par la thérapie génique : le gène muté n'est pas le seul facteur important, la réorganisation des connexions au cours de la maladie l'est tout autant. J'aime les concepts élégants. Or la thérapie génique n'en est pas un, puisqu'elle ne prend pas en compte l'extraordinaire faculté d'adaptation du cerveau.*»

Que ces propos puissent provoquer quelques grincements de dents, Yehezkel Ben-Ari n'en a cure : «*La seule chose qui compte, c'est l'excellence d'un travail de recherche.*»

Un élitisme assumé, qui résout à ses yeux l'opposition parfois faite entre recherche fondamentale et appliquée : «*Si une découverte fondamentale est importante, elle aura nécessairement des applications.*»

## **Neurones matures, neurones immatures**

La preuve avec l'autre grand domaine dans lequel Yehezkel Ben-Ari est l'auteur d'avancées décisives : celui de la maturation cérébrale. Il aborde cette problématique dès 1986, quand il prend la direction de l'unité 29 de l'Inserm «*Neurobiologie et physiopathologie du développement*», à la maternité de Port-Royal, à Paris. Avec son équipe, il découvre que les neurones immatures ont une concentration intracellulaire plus élevée en ions chlorures que les neurones adultes. Le GABA (acide  $\gamma$ -aminobutyrique), principal transmetteur chimique de l'inhibition cérébrale et dont l'action est transmise par les flux d'ions chlorures, excite donc les neurones immatures, tandis qu'il inhibe l'activité de neurones adultes. La découverte a d'abord une portée fondamentale, mais elle a bientôt d'importantes conséquences cliniques. En effet, le GABA est la cible

de très nombreuses molécules antiépileptiques, anxiolytiques ou anesthésiantes. Ces molécules, si elles sont administrées à une femme enceinte, auront donc des effets opposés sur ses neurones et sur ceux de son embryon.

Mais ce n'est pas tout. Plus récemment, Yehezkel Ben-Ari a montré que des lésions cérébrales et certaines épilepsies s'accompagnent d'un retour des neurones à un stade immature. S'il convient de ne pas soigner les épilepsies néonatales avec des médicaments pour adultes, le traitement de l'épilepsie chez ces derniers doit donc aussi être adapté en fonction de l'évolution de la maladie. Le neurobiologiste ajoute : « *La découverte initiale a des retombées encore aujourd'hui. Nous avons actuellement un projet européen qui permettra de tester l'effet sur le cerveau d'une molécule diurétique qui abaisse la concentration en ions chlorures. En cas de succès, elle pourrait être utilisée pour traiter les crises épileptiques du nourrisson, sachant que leur incidence est la plus élevée.* »

### **S'ouvrir aux autres**

Cette ouverture, il entend la cultiver à tous les niveaux. Comme l'illustre la façon dont il a conçu son institut à Marseille, avec une architecture qui fait la part belle aux espaces ouverts et une organisation fondée sur le partage des moyens et des connaissances entre les équipes de recherche. L'Inmed inclut aussi un espace « *start up* », qui traduit les découvertes des chercheurs du laboratoire en applications, et accueille des équipes pour quelques années.

Afin de rapprocher la science de la cité, l'Inmed dispose de 200 m<sup>2</sup> pour l'accueil de lycéens ou d'associations de malades qui, pendant trois jours, s'initient à la recherche scientifique à l'aide de la méthode « apprendre en faisant » ([www.touschercheurs.fr](http://www.touschercheurs.fr)). Enfin, pour parfaire cette vision d'une science ouverte sur la société, l'Inmed expose régulièrement des artistes professionnels et possède sa propre collection d'œuvres d'art. « *L'art contribue à souder les membres de l'institut, et fait de l'Inmed un endroit unique. Au-delà de mes contributions scientifiques, ma plus grande fierté est d'avoir créé un lieu convivial où il est agréable de venir travailler* », confie le scientifique.

Auquel devrait s'ajouter prochainement la création d'une fondation pour l'étude des effets de l'environnement au cours de la grossesse, une période qu'il sait fragile entre toutes. « *C'est un domaine qui n'est pas assez financé. Ainsi, on ne connaît pas l'effet des antidépresseurs ou des pesticides sur le cerveau du bébé à naître.* » Yehezkel Ben-Ari l'espère, ce Grand Prix de l'Inserm pourra l'aider à réaliser ce projet.

