

“Il faut investir dans la recherche sans la téléguider”

Eloge de la complexité en général par un expert de celle du cerveau en particulier

Par Jacques Secondi

Né en Egypte, étudiant en Israël, chercheur en France, fondateur, à Marseille, de l'Institut de neurobiologie de la Méditerranée (Inmed), il parle quatre langues et a tôt appris à ne pas regarder le monde sous un seul angle. Il en reste, solidement chevillé dans le discours de ce spécialiste de l'épilepsie et du développement cérébral, un rejet instinctif de ce qu'il nomme “*le réductionnisme*”, cette tendance à faire trop simple lorsqu'il faudrait avoir la modestie d'admettre la complexité. “*Il faut accepter de ne pas pouvoir tout expliquer tout de suite sans se précipiter sur les solutions miracles*”, explique celui qui a mis en évidence, contre toute attente, la nature physico-chimique particulière du cerveau du nouveau-né, qui en fait un organe aux réactions différentes de celles

du cerveau adulte. De là, il peut décocher quelques flèches. La première vise les effets moutonniers capables d'aimer les talents et les financements vers la discipline à la mode, en l'occurrence la génétique, dont il parle comme d'une nouvelle religion, lui qui, élevé dans les trois grands cultes monothéistes, les a finalement rejetés en bloc : “*Je suis athée*”, dit-il. Le second trait s'adresse aux responsables du long terme, les dirigeants politiques, à leurs logiques comptables et à leur évaluation tatillonne d'un retour sur investissement programmé, inadaptées aux voies inattendues de la recherche. La découverte de l'interférence de l'ARN, l'inhibition d'un gène par un autre, couronnée par un prix Nobel, est partie d'un travail sur le bleu des pétunias, rappelle-t-il.

Le cerveau est, par excellence, le lieu de la complexité. Il suffit de penser aux dix puissance quinze connexions concentrées dans une boîte crânienne. Chaque être humain transporte avec lui l'équivalent de 300 000 téléphones portables. Mes travaux abordent les relations entre le programme génétique, disons les informations pour construire le cerveau, et l'environnement, événements ou molécules, des médicaments aux pesticides, qui peuvent interférer dans le développement cérébral. On sait par exemple que l'homme ouvre les yeux *in utero* et que cela génère une activité électrique. Celle-ci ne fait pas sens, puisqu'elle a lieu dans l'obscurité. Pourtant, elle est cruciale pour construire le cerveau. Si l'on empêche les yeux de fonctionner à ce stade-là, le développement cérébral est mis en danger. Le champ d'application clinique de cette observation des événements qui peuvent affecter la croissance neuronale est immense. On a aussi montré que, pendant

“Mes travaux abordent les relations entre le programme génétique, disons les informations pour construire le cerveau, et l'environnement, événements ou molécules”

l'accouchement, intervient un mécanisme régulé par une hormone, crucial pour un bon déroulement de la suite du développement cérébral. Plus précisément, mon travail est orienté sur les épilepsies infantiles et sur l'autisme, à partir d'un élément décrit il y a une vingtaine d'années au départ sans lien apparent avec ce sujet : le fait que les neurones jeunes utilisent un

langage très différent du langage adulte. Vouloir soigner les bébés et les adultes avec une même molécule en faisant une règle de trois par le poids pour obtenir le dosage adéquat est absurde. Une femme enceinte prend du Valium pour calmer son anxiété, mais cette molécule aura l'exact effet inverse sur l'embryon.

Idées reçues

Cette observation du développement du cerveau et de l'importance des interactions entre gènes et environnement, m'a amené à critiquer fortement l'idée très répandue selon laquelle la thé-

“Il y a trente ans, les mères étaient responsables de l'autisme de leur enfant. Aujourd'hui, ce serait un gène”

rapie génique serait capable à elle seule de venir à bout des maladies neurologiques. La mutation d'un gène entraîne toute une série de conséquences qui créent une configuration sans rapport avec celle du départ. Le cerveau s'adapte, pour le meilleur ou pour le pire, tente de se corriger. Et ce n'est pas en “réparant” le gène fautif que l'on retourne à la situation antérieure. Il ne faut donc pas céder à la tentation du réductionnisme qui est clairement la tendance actuelle. Il y a trente ans, c'était les mères que l'on disait responsables de l'autisme de leur enfant. Aujourd'hui, tout s'expliquerait par un gène. Les deux thèses sont trop simplificatrices. De même, il y a vingt ans on mettait en avant telle ou telle protéine pour expliquer les maladies neurolo-



giques, aujourd'hui ce sont les gènes. En réalité, personne n'est totalement programmé par ses gènes, comme un sou neuf à un moment et dix ans plus tard autiste ou parkinsonien. Le cerveau réagit à l'environnement et la maladie survient, ou pas, d'où la complexité du problème et son caractère encore très largement intact. Seules quelques rares maladies génétiques suivent un processus invasif à 100 %. Face à cette complexité, l'achèvement de la carte du génome humain a fait croire au miracle. Il faut pourtant admettre que l'on ne sait pas tout expliquer et qu'il faudra du temps pour y arriver, sans s'en remettre pour autant au Bon Dieu - personnellement je suis athée après avoir été autre chose - ou à une discipline unique présentée comme la panacée. Au passage, sciences et spiritualité ne sont pas incompatibles, l'erreur, c'est de vouloir expliquer l'un par l'autre. L'homme moderne, trop pressé, est constamment soumis à cette tentation de tout simplifier pour gagner du temps.

L'attraction du simplisme

Pour cette raison, la génétique est appelée à se développer : elle est en résonance avec le réductionnisme ambiant. De même qu'à la télévision, aujourd'hui, l'information est résumée

“La génétique est appelée à se développer : elle est en résonance avec le réductionnisme ambiant”

mée en deux phrases, même pour évoquer la complexité du conflit en Afghanistan ou au Proche-Orient, on vous explique votre maladie avec deux gènes défaillants. Le tout est en

phase avec la vision moderne. Lorsqu'on a ni le temps ni l'esprit pour analyser la complexité, on simplifie, mais trop. C'est une forme de populisme, à travers un message simple qui prétend tout résoudre.

Les voies impénétrables de la découverte

Ce devrait être considéré comme une lapalissade de l'affirmer, mais mieux vaut le répéter : les découvertes importantes, celles qui changent notre vie, ne sont jamais programmées. Elles sont produites par un tissu de chercheurs, efficaces sans être forcément géniaux, qui échangent et mènent des recherches riches et fécondes, sans avoir à penser un seul instant aux appli-

“Des recherches riches et fécondes, sans avoir à penser un seul instant aux applications qui pourront en découler”

cations qui pourront en découler. Une recherche fondamentale de qualité a pour fonction d'apporter une pierre à la compréhension du monde. C'est un autre savoir-faire que d'en imaginer les applications. Hélas ce n'est pas un constat qui semble partagé par les pouvoirs publics. En 2006, le prix Nobel a récompensé les deux chercheurs qui ont découvert les mécanismes d'inhibition d'un gène par un autre gène. C'est un principe qui a des implications importantes dans l'explication des réactions virales et des inflammations. Leur travail est parti de celui d'un troisième homme qui s'était intéressé à la manière d'augmenter l'intensité du bleu des pétunias en additionnant les gènes responsables de cette couleur. Plus il en mettait, plus les fleurs devenaient blanches. Si on avait demandé en France un financement pour jouer avec la couleur des pétunias, on peut douter que celui-ci aurait été accordé. Et pourtant. Toutes les

grandes découvertes sont le fait de gens futés qui se posaient des questions fondamentales et ont établi des relations entre des résultats qui apparemment n'avaient rien à voir entre eux.

Fausse piste des politiques

Cela illustre la fausse piste dans laquelle s'engagent souvent les pouvoirs politiques mis sous pression par leur mandat électoral, qui veulent du concret et du rapide. Payer un chercheur pour faire une découverte en annonçant dès le départ les applications de son travail revient à prendre cette personne pour un devin. C'est contre-productif. Si dans les années 1800, on avait donné comme mission aux chercheurs d'améliorer l'éclairage, ils auraient concentré leurs efforts sur les bougies et l'on serait peut-être passé à côté de l'électricité. La découverte passe toujours par les chemins de traverse, pas par l'autoroute. Pour cette raison, les plans dirigés contre une maladie - cancer ou Alzhei-

“Aux Etats-Unis on ne vous demande absolument pas d'annoncer à l'avance les applications de votre recherche”

mer - ont une efficacité réduite. Il est toujours trop tôt ou trop tard. Les politiques veulent guérir, réparer, fournir des innovations aux industriels. C'est bien légitime, mais ce n'est pas la bonne façon de s'y prendre. Il faut investir dans la recherche sans la téléguidé. On nous suggère souvent d'imiter les Américains. Mais aux Etats-Unis, on ne vous demande absolument pas d'annoncer à l'avance les applications de votre recherche. Le critère d'attribution consiste à juger si vous avez les moyens de répondre à une question intéressante. Une espèce de batraciens avale ses petits pour les nourrir dans l'estomac. Comment le PH très acide d'un tel milieu, qui normalement devrait empêcher tout développement, est-il compensé ? Voilà un problème qui fait lever la tête, même si l'on en ignore les applications. Affirmer qu'un travail est bon parce que l'on devine les brevets sur lesquels il va déboucher n'a pas de sens.

La perte de la vision d'ensemble

Ce mode de fonctionnement a des effets pervers. Les chercheurs n'ont guère le choix : ils sont attirés par les domaines où ils savent pouvoir bénéficier de financements. C'est ainsi qu'un grand nombre d'étudiants s'orientent aujourd'hui vers la génétique, dont on attend toutes les guérisons et qui, à ce titre, obtient plus facilement des fonds. La conséquence de

“Chacun est tenté par l'hyper-spécialisation dans le domaine où il sait qu'il pourra bénéficier de financements”

cette “génétomanie” est que l'on se retrouve avec un grand nombre de très bons élèves en génétique, mais que l'on en manque en anatomie, en physiologie, en biochimie, autant de sciences un peu en perdition et qui pourtant sont essentielles à la compréhension des phénomènes. Chacun est tenté par l'hyper-spécialisation dans le domaine où il sait qu'il pourra bénéficier de financements et la vision d'ensemble se perd.

Préserver la mémoire de la recherche

L'autre idée à combattre, en vogue dans les cercles dirigeants, consiste à considérer que les postes permanents de chercheur n'ont pas de sens, et qu'il faut privilégier les missions tem-

poraires, sous entendu pour que les gens ne se laissent pas happer par la routine. Il n'est pas prouvé que ce calcul soit le bon sur le plan économique. Les permanents travaillent entourés d'un groupe de post-doctorants de toutes nationalités où les têtes se renouvellent en permanence. Ils représentent une mémoire tout à fait nécessaire pour garantir la cohérence des recherches. Le système américain fonctionne, lui, grâce à une capacité à écrémer les meilleurs post-doctorants. En France, au contraire, les meilleurs étudiants, une fois formés par nos soins, vont aux Etats-Unis parce que nous n'avons pas

“L'autre idée à combattre, considérer que les postes permanents de chercheur n'ont pas de sens”

l'argent pour les retenir. En plus, c'est un système très ouvert : si vous êtes bon vous obtenez votre visa dans l'heure, ce qui est moins le cas en France. Il faut aussi garder à l'esprit les différences d'échelle. Harvard dispose d'un trésor de guerre de 50 milliards de dollars. Si le projet est d'implanter le modèle américain en France, il faut aller jusqu'au bout d'un système renforcé par des universités privées et par des donateurs qui créent des fondations au lieu de s'acheter des jets privés. En attendant, les postes de permanents sont très importants également parce qu'ils représentent pour les grands chercheurs de l'étranger, à défaut de conditions financières alléchantes, l'un des rares facteurs d'attractivité de l'Université française.

L'art dévoyé de l'évaluation

En contrepartie de la liberté dont ils devraient bénéficier, les chercheurs doivent accepter l'idée qu'ils exercent un métier d'élite et en assumer les conséquences. Si un laboratoire fait un travail de mauvaise qualité, il doit être fermé. D'accord, donc, pour l'évaluation mais pas sur un mode continu, cela ne sert à rien. Les chercheurs français sont désormais dix fois

“Une armée d'évaluateurs qui exercent un contrôle permanent et contre-productif sur les chercheurs”

plus évalués que leurs homologues américains. L'imitation que l'on semble chercher à faire du système américain ressemble à une caricature. Les Américains sont évalués tous les cinq ans et non renouvelés si les résultats ne sont pas au niveau de qualité attendu. C'est beaucoup plus sain que de créer une armée d'évaluateurs qui exercent un contrôle permanent et contre-productif sur les chercheurs.

A chacun son métier

Les pouvoirs politiques sont tentés d'exiger de la recherche qu'elle résolve leurs problèmes - pourquoi pas le chômage ? - alors que son rôle est d'augmenter la connaissance. Cela n'interdit pas de favoriser les rapprochements entre la recherche

“Les pouvoirs politiques sont tentés d'exiger

de la recherche qu'elle résolve leurs problèmes - pourquoi pas le chômage ? - alors que son rôle est d'augmenter la connaissance”

et le monde des entreprises, au contraire. Dans l'institut de neurobiologie que j'ai créé, une partie est réservée à des entreprises privées qui utilisent les découvertes fondamentales que nous avons faites. Mais, chacun son métier. Certains suivent leur intuition pour améliorer la compréhension de ce

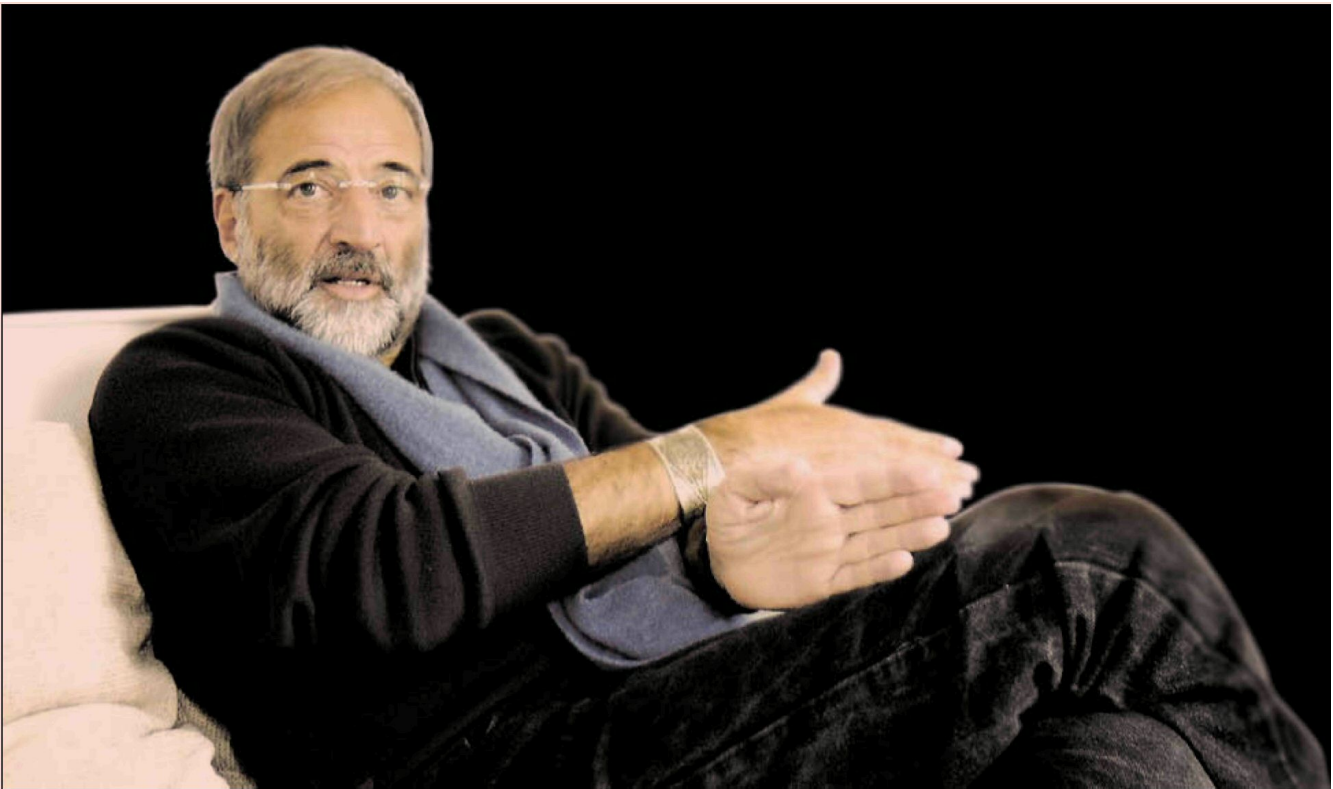
qui nous entoure. D'autres savent évaluer ce qui peut faire l'objet d'applications et monter le business plan qui va avec. Le contexte ne leur est d'ailleurs guère favorable. Les investisseurs recherchent des rendements élevés et sans risque. Il est toujours plus facile de trouver des financements aux Etats-Unis pour développer la mise sur le marché d'une application scientifique. Les grands laboratoires français, eux, investissent en rachetant d'autres entreprises plutôt qu'en créant de nouveaux médicaments. Ce qui n'empêche pas le crédit impôt recherche d'aller davantage aux grands groupes qu'aux PME, qui devraient en être les seules bénéficiaires.

Halte à la vision comptable

Les entreprises sont parfaitement conscientes que cette distinction est dans leur intérêt. L'horizon de l'investissement dans la recherche fondamentale ne convient pas au secteur privé. Pourtant, le monde de l'entreprise a besoin de ce travail. Ce ne sont pas les groupes pharmaceutiques qui font les découvertes fondamentales. En revanche, ils maîtrisent les techniques qui leur permettent de trouver des applications aux grandes découvertes. Téléguidé la recherche en lui assignant à l'avance des objectifs de découverte et d'applications mène à l'échec général. L'erreur de jugement vient de la vision financière d'un domaine qui n'est pas directement comptable en ces termes. Si l'on appliquait aux prévisions des économistes les mêmes grilles d'évaluation du retour sur investissement que celles que subissent les chercheurs en

“L'horizon de l'investissement dans la recherche fondamentale ne convient pas au secteur privé qui, pourtant, a besoin de ce travail”

sciences dures, il n'y aurait plus grand monde en poste. La recherche scientifique n'est pas un domaine qui se contrôle de cette manière-là. On peut avoir une vision d'excellence, d'élite, de qualité de la recherche, mais pas une vision comptable. Il faut créer un environnement où les chercheurs sont à la fois en confiance et stimulés à prendre des risques, ce que nous avons cherché à développer à l'Inmed. Pour créer l'émulation, nous y réunissons des gens qui répondent à des questions similaires mais selon des approches différentes, avec des outils mutualisés qui favorisent l'échange. La science n'est pas une tour d'ivoire, elle est aussi faite de connexions humaines, de café et de pubs s'il le faut. Il faut que les idées circulent, s'associent, se confrontent pour aboutir à la découverte inattendue.



SIPA

“Si dans les années 1800, on avait donné comme mission aux chercheurs d’améliorer l’éclairage, ils auraient concentré leurs efforts sur les bougies et l’on serait peut-être passé à côté de l’électricité.”



SIPA

“Téleguider la recherche en lui assignant à l’avance des objectifs de découverte et d’applications mène à l’échec général. L’erreur de jugement vient de la vision financière d’un domaine qui n’est pas directement comptable en ces termes.”



Bio express

Le grand voyageur



Né en 1943 au Caire, ce lauréat du grand prix 2009 de l'Inserm a étudié en Israël avant de s'établir en France où il a fondé l'Institut de neurobiologie de la Méditerranée (Inmed) à Marseille. Il est reconnu pour ses découvertes sur les particularités du cerveau du nouveau-né et les déductions qui ont suivi : les interférences entre gènes et environnement - les médicaments consommés pendant la grossesse autant que les pesticides répandus dans la nature - ont une influence sur la maturation cérébrale. De là, il dénonce autant les prétentions de la thérapie génique à faire office de panacée que l'attitude timorée du pouvoir politique réticent à donner du temps aux chemins longs et sinueux de la découverte.