



YEHEZKEL BEN-ARI, PARCOURS

BIOGRAPHIE SCIENTIFIQUE

Yehezkel Ben-Ari,

Né au Caire, Egypte, le 1^{er} décembre 1943

Directeur de l'INMED (Institut de Neurobiologie de la Méditerranée), INSERM U901, Marseille, France

Professeur invité, Université René Descartes Paris V, France et Liège

Grand Prix INSERM 2009

Yehezkel Ben-Ari est un leader mondial en neurobiologie qui a fourni des jalons majeurs dans la neurobiologie développementale et les désordres cérébraux.

Dans la neurobiologie développementale, le professeur Ben Ari a découvert trois règles universelles préservées au cours de l'évolution qui décrivent comment les neurones immatures, qui au départ n'ont aucune connections fonctionnelles, suivent une séquence de développement qui leur permettra de produire des réseaux neuronaux générant des motifs comportementaux appropriés sur la base d'assemblages cellulaires opérant par le biais de milliers de synapses. Cette séquence comporte une concentration intracellulaire initiale universelle élevée de chlorure qui se traduit par des actions excitatrices du transmetteur inhibiteur GABA dans les neurones immatures. Les neurones GABAergiques deviennent matures avant les neurones excitateurs glutamaergiques et régissent tous les motifs synaptiques précoces. Le GABA agit comme un transmetteur excitateur précoce universel qui contrôle la prolifération cellulaire, la croissance neuronale, et la formation des synapses et des réseaux. Yehezkel Ben Ari et ses collègues ont réalisé les premiers enregistrements intra-utérins chez des primates jamais effectués afin de confirmer la validité de ces règles chez les primates. Parmi les illustrations les plus magnifiques de l'importance des actions excitatrices du GABA, le professeur Ben Ari et ses collègues ont démontré que peu avant l'accouchement, l'hormone ocytocine maternelle libérée pour provoquer le travail et l'accouchement agit également sur le cerveau embryonnaire pour supprimer transitoirement le chlorure et réduire l'activité cérébrale, agissant alors un agent anesthésique. Ce mécanisme jusqu'ici inconnu renforce dramatiquement la résistance des neurones fœtaux aux insultes anoxiques et autres désordres traumatiques durant l'accouchement. Parmi ses implications, cette étude suggère que l'administration à une mère enceinte d'antagonistes des récepteurs de l'ocytocine pour retarder l'accouchement réduira significativement la résistance des neurones fœtaux aux insultes anoxiques. En utilisant des outils dynamiques 2Photon et des programmes mathématiques uniques, Yehezkel Ben Ari et ses collègues ont décrit des motifs précoces non synaptiques *in utero* précédents le premier motif synaptique qu'il a découvert il y a 20 ans (appelé GDPs). Dans un récent développement de cette étude, les auteurs ont découvert que les interneurons GABAergiques pionniers agissent comme un « hub » neuronal contrôlant la genèse des GDPs par des milliers de neurones. Ceci apporte un modèle de base pour la maturation parallèle des neurones et des réseaux et fournit un modèle fructueux pour étudier les liens entre les programmes génétiques et les modulations environnementales par des mécanismes liés à l'activité.

Les actions excitatrices du GABA comptent parmi les sujets les plus étudiés dans la neurobiologie développementale. Cela a des implications cliniques majeures avec les effets opposés des agents actifs sur le GABA – benzodiazépines et anti convulsants ou agents anesthésiques – sur le cerveau de la mère et de l'embryon. Cette séquence implique aussi une incidence bien plus élevée des épilepsies dans le cerveau immature

qu'adulte et de nombreuses drogues anti épileptiques fonctionnant sur le principe de l'extrusion du chlorure – diurétiques – ont maintenant été développées. En parallèle à travers d'autres études, Yehezkel Ben Ari et ses collègues ont découvert que les motifs corticaux précoces dans le cortex moteur tel que dans le système visuel sont générés par des structures périphériques (la moelle épinière et la rétine) et contrôlent la formation de cartes corticales. Ces observations ont été confirmées chez des enfants prématurés reflétant leur caractère universel. En essence, le cortex moteur est sensoriel avant d'être moteur et l'activité périphérique – qui ne soutient aucune signification fonctionnelle puisque les yeux s'ouvrent chez l'homme *in utero* bien avant la vision – agit très probablement pour confirmer la validité du programme génétique. Cela implique que les programmes génétiques et « environnementaux » agissent en série. Cela a également des implications cliniques majeures puisque les malformations développementales précoces liées et/ou les drogues ou conditions qui altèrent les motifs précoces induiront des séquelles délétères majeures. Yehezkel Ben-Ari et son équipe ont démontré qu'effectivement des crises précoces produisent des séquelles à long terme sans être nécessairement associées, comme chez l'adulte, avec une perte de cellules neuronales – les neurones immatures ne dégènèrent pas aisément. Il a suggéré que les insultes précoces sont en fait « programmées ». Dans le même ordre d'idée, le professeur Ben Ari a exposé un nouveau concept qu'il a nommé « neuroarchéologie » impliquant que les insultes précoces produisent une « trace » électrique ou architecturale pré symptomatique qui sera exprimée bien plus tard par une maladie symptomatique. Ce concept a déjà reçu une importante confirmation ; avec des enregistrements de neurones dont la migration vers leurs cibles assignées a échoué à cause d'une invalidation *in utero* de l'sARNi d'une protéine impliquée dans un désordre développemental. Ces neurones sont « gelés » dans un état immature et génèrent des motifs qui perturbent la formation d'unités fonctionnelles correctes. Sans aucun doute ce concept unifiera dans la prochaine décennie un vaste éventail d'études visant à déterminer si les désordres neurologiques « naissent » effectivement aux stades précoces du développement même si les symptômes s'expriment tardivement.

Parallèlement, le professeur Ben Ari a mené une série d'études classiques qui ont conduit à la plus grande partie de la compréhension actuelle des mécanismes de base de l'épilepsie. Ayant développé

l'un des meilleurs modèles des épilepsies du lobe temporal (TLE) – le modèle animal kainate des TLE – il a découvert comment des neurones vulnérables dégènèrent en adultes à la suite de crises récurrentes, comment ils poussent pour former de nouvelles synapses excitatrices aberrantes qui faciliteront encore davantage la survenue de nouvelles crises. L'illustration la plus vive de plasticité réactive est reflétée par la récente découverte que les synapses nouvellement formées après une crise sont totalement aberrantes en cela que ces synapses opèrent via des récepteurs kainate glutamatergiques lents au lieu de récepteurs AMPA rapides qui prédominent dans les mêmes neurones



Décembre 1991, conférence de la Villette.

avant les crises. En d'autres termes, les crises conduisent à la formation de nouvelles synapses qui sont uniquement présentes dans le cerveau post épileptique. Cela a encore une fois des implications majeures – les nouvelles drogues anti épileptiques doivent agir sur les synapses aberrantes avec leurs caractéristiques uniques – et peut, comme de récentes études le suggèrent, également s'appliquer à d'autres désordres neurologiques. Les réseaux dans les désordres cérébraux ne sont pas des réseaux naïfs déterminés seulement par l'étendue de la dégénération neuronale mais sont également caractérisés par la présence de réseaux aberrants fonctionnant via des signaux uniques non présents dans des conditions naïves : la plasticité réactive est une caractéristique de base des conditions

pathogéniques dérivées d'insultes ou de la génétique. Le concept de plasticité réactive est maintenant accepté comme fondamental et est le noyau des recherches sur les mécanismes de TLE et le développement de nouvelles thérapies anti épileptiques. En utilisant une triple chambre de préparation *in vitro* unique qu'ils ont développé, Yehezkel Ben Ari et ses collègues ont apporté la première preuve évidente que les crises engendrent les crises et comment cela arrive. Les crises conduisent également à un gradient inverse transitoire ou permanent de chlorure ainsi à des actions excitatrice du GABA suggérant que « l'épileptogénèse récapitule l'ontogénèse ». Ce concept a également été généralisé à d'autres insultes neurologiques confirmant la validité et la généralisation des observations dérivées de l'épilepsie.

Yehezkel Ben Ari est également un excellent enseignant qui a réussi le déménagement de toute son équipe (plus de 30 chercheurs) de Paris au Sud de la France et la construction d'un institut de recherche remarquable (INMED) qui compte actuellement plus de 120 chercheurs et qui constitue déjà un centre leader d'excellence en neurologie européenne. Il a éduqué une génération de jeunes scientifiques, organisé la première école d'été pour les internes en médecine. Il a promu sans relâche des réunions interdisciplinaires et des ateliers de travail de plus haut niveau en Europe (y compris les réunions annuelles TINS/INMED) qui attirent les meilleurs scientifiques du monde.

1966-73



1973-75



Cambridge

1979-80



Montreal

1975-86



Gif sur Yvette

1986-99



Port-Royal



Marseille INMED

Parcours scientifique de 1966 à nos jours.

UN LABO MIGRATEUR

LIBÉRATION, 18 JANVIER 2000, SCIENCES

Yezequiel Ben-Ari, 56 ans, spécialiste du cerveau, débarque à Marseille avec tous ses chercheurs pour créer l'Inmed, Institut de Neurobiologie de la Méditerranée.

Quand Yehezkel Ben Ari déménage de Paris à Marseille, il ne part pas sans ses statues et les quarante chercheurs de son laboratoire. Et tous rallient le mont Puget, à proximité des calanques marseillaises¹, pour s'installer dans le futur Institut de neurobiologie de la Méditerranée (Inmed), « Adossé à la roche, le bâtiment aura le style d'une villa avec patio intérieur et structure sur pilotis » promet Yehezkel Ben Ari, 56 ans stature élégante et barbe plutôt sel.

Il aurait pu être architecte, il se serait même vu en « linguiste » (il parle quatre langues) ou en sculpteur si la muse avait été là. Mais ce directeur de recherche à l'Inserm (Institut national de la santé et de la recherche médicale) est devenu biologiste, spécialiste du cerveau. Et s'est taillé une double réputation, de scientifique et de grande gueule. De leader scientifique mais aussi d'animateur d'une équipe où les liens affectifs et professionnels sont si forts qu'ils lui permettent d'entraîner tout son monde dans son voyage. « Qui serait venu à Marseille sans lui ? » - s'interroge le neurobiologiste Gérard Charton. Une délocalisation peu habituelle, financée par l'Inserm (12 MF), fondation norvégienne

Saugstad (25 MF) et les collectivités locales. Un déplacement si inhabituel que l'administration, déroutée, n'a pas encore versé aux chercheurs et à leurs familles leurs primes de délocalisation.

PARMIS LES DIEUX

« Ben », comme l'appellent ses collègues, assure « ne pas regretter Paris » même si c'est « la ville où [Il a] vécu le plus longtemps ». Les déménagements-déracinements, il connaît. Né au Caire en 1943, il est parti pour Jérusalem en 1956, crise de Suez oblige « Tous les Franco-Anglais et tous les Israéliens ont été mis à la porte » puis pour Paris en 1967. Entre-temps, il a commencé ses études de biologie « presque par hasard ». En France, sa thèse porte sur les neurones et la mémorisation. Ensuite, ce sera la Grande-Bretagne (Cambridge), puis le Canada. Et en 1980, le retour à Paris, à ses « attaches ». Devenu en 1986 directeur de laboratoire à l'Inserm, Ben Ari veut découvrir comment les neurones créent de nouvelles connexions, notamment après les crises d'épilepsie et les accidents cérébro-vasculaires. Son équipe perce dans la compétition internationale. Il montre, chez les rats et les singes, que certains médiateurs chimiques du cerveau ont une action plus complexe qu'on ne le croit : ainsi, le Gaba, inhibiteur chez l'animal adulte, est un excitateur chez le fœtus, alors en plein développement neuronal². Il aurait pu rester « parmi les dieux », sur une Olympe scientifique circonscrite au V^e arrondissement de Paris. Mais, « au



Inauguration de l'INMED en présence des élus locaux, septembre 2004.



Soirée d'inauguration de l'INMED.

moment de renouveler mon mandat et de définir un nouveau projet de recherche, certains de mes chercheurs voulaient bouger ». Il hésite – « quand on a émigré plusieurs fois, on en a ras le bol », puis se laisse persuader. A une condition, partir pour un nouveau projet scientifique, oui, mais avec toute l'équipe. Les chercheurs continueront de humer la cuisine biochimique du cerveau. La nouveauté sera de mener les investigations de plus en plus tôt chez le fœtus. « Ce domaine du développement cérébral est en train d'émerger », explique Ben Ari. Sur le campus marseillais de Luminy, contacts ont été pris avec institut de biologie du développement. Loin du tout-génétique- « La carte du génome toute seule ne sert à rien », Ben Ari choisit d'étudier l'influence « énorme » de

l'environnement sur le développement et les épilepsies précoces. Ainsi une équipe de son labo a observé « comment la caféine à haute dose, couplée à une absence d'oxygène lors d'un accouchement difficile, perturbe le fonctionnement des neurones du nouveau-né et peut provoquer une crise d'épilepsie ».

VUES POLITIQUES

Avec la même conviction, monsieur le directeur, à la tête d'un institut de 60 millions de francs³, affiche aussi ses vues politiques. « Recevoir des boursiers israéliens et palestiniens, ça me plaît. J'y arriverai », affirme Ben Ari, qui envisage de former des neurobiologistes du Moyen-Orient et du Maghreb. Une vision politique qu'il partage



Entrée principale de l'INMED.

avec son épouse, la biologiste Constance Hammond chercheuse à l'Inmed, qui veut créer un laboratoire dédié aux lycéens.

Côté économique, Ben Ari n'a qu'une hantise, perdre du temps avec la paperasserie administrative, alors qu'il ne pense qu'à lancer des « start-up » de biotechnologies au sein de l'Inmed. Cette année, l'histoire abracadabrante du code des marchés publics, nouvellement appliqué aux laboratoires pour l'achat du matériel - appels d'offres trop lents, procédures de commande complexes³ -, l'a mis hors de lui. « Pour des sommes inférieures à 40 000 F, je devrais pouvoir faire ce que je veux », tempête-t-il, prévoyant de dénoncer la loi au niveau européen. « Ces tracasseries quotidiennes me feraient presque émigrer aux États Unis ! » Mais il restera ici notamment parce qu'il sait qu'à l'étranger « beaucoup de post-docs fran-

çais exploités, veulent revenir. Ici, je leur offre le gîte et le couvert, le temps pour eux de trouver un projet de recherche en Europe »

La démarche n'est pas uniquement philanthropique. Cet « égoïste intelligent » sait qu'avec ce genre d'attitude, « on s'y retrouve ». Pour ceux qui n'auraient pas encore compris l'invite, il sort une dernière carte, personnelle : « Il y aura une galerie de sculptures dans le nouveau bâtiment j'y inviterai des artistes. » Histoire que les neurones soient vraiment en fête.

Cécile Guerin

1 Les chercheurs sont installés dans des locaux provisoires à Luminy

2 *Journal of neurosciences* 1^{er} décembre 1999.

3 Lire *Libération* du 4 mai 1999.

LA GÉNÉTOMANIE ET LES MENSONGES DU TOUT GÉNÉTIQUE

UNIVERS SANTÉ, 2 AVRIL 1997, TRIBUNE

Nous vivons une « époque moderne » dont une des manifestations est la fascination quasi générale pour le tout génétique. Cette génétomanie repose sur une série de malentendus, bien en phase avec le retour du fatalisme et de l'irrationnel qui caractérisent cette fin de siècle. Le politique qui libère généreusement des fonds pour la recherche génétique, tout comme le grand public, sont fascinés par cet obscur objet du désir que représente la « carte du génome », passeport pour le XXI^e siècle, et hiéroglyphe personnalisé dans lequel serait transcrite notre destin individuel. Voilà enfin un sujet médical concret, médiatique à souhait ; une espèce de jeu de chiffres et de lettres élaboré, dans lequel il suffit de remettre la lettre dans la case appropriée pour que tout rentre dans l'ordre. De plus, le sujet est « clean »,

neutre. On dédouane de façon magistrale tout le monde et on permet une définition exacte de « l'autre », celui qui a une carte sans faute, pour un parcours tout tracé. L'utopie génétique est réactionnaire au sens le plus profond du terme.

Un deuxième problème posé par la génétomanie est celui des promesses thérapeutiques faites imprudemment et qui ne seront pas tenues, au moins dans les délais annoncés. A entendre certains, on va bientôt, grâce au génétique, tout éradiquer : le diabète, les maladies cardio-vasculaires, le cancer, les dystrophies musculaires, et même les maladies neuro-dégénératives, comme la démence sénile, la maladie de Parkinson ou les épilepsies. Or il est clair que les perspectives de traitements par thérapie génétique de l'im-

mense majorité des maladies génétiques restent extrêmement lointaines. Il y a à cela de nombreuses raisons, et notamment le fait que la plupart de ces maladies sont multi géniques (plusieurs dizaines de gènes sont impliqués dans une maladie comme la démence sénile), et ont des relations complexes avec l'environnement, qui joue souvent un rôle essentiel. De plus, contrairement à une idée véhiculée dans les médias, quand la carte du génome humain sera parfaitement établie, tout restera à faire, on ne fera pas l'économie du chemin dit du « gène à la protéine », suivi de celui encore plus complexe et plus tortueux de la protéine à la physiologie de la cellule puis d'un organe, qui seuls permettent de comprendre les mécanismes pathogènes dans leur ensemble. Contrairement au déchiffrement d'un code



Observation et enregistrement de l'activité d'une coupe d'hippocampe.

(ou d'une langue), il faut ici interpréter le texte et lui donner une signification d'ensemble qu'il n'a pas dans sa simple écriture. Oublier cela, c'est un peu comme si les grands explorateurs du XV^e et XVI^e siècle avaient eu pour seul but de rapporter une carte géographique sans se soucier des aspects géopolitiques (or, épices, esclaves...). A force de privilégier le génétique, nous n'aurons bientôt plus de chercheurs compétents dans les domaines qui permettent précisément d'en intégrer les données dans une vision plus globale. Pour terminer

sur le sujet du jour, le clonage d'une agnelle à Edimbourg, de deux primates aux Etats-Unis et bientôt de petites têtes blondes... Cette entreprise illustre le décalage qui va croissant entre savoir et sagesse et la main mise sur nos vies d'une vision réductionniste, dont la quintessence est de « résoudre » un problème en se désintéressant totalement de son contexte et ses conséquences futures. Le bon sens est ce qui semble manquer le plus dans Technocrat Land. Le clonage d'animaux est intéressant pour la recherche fondamentale et

notamment la compréhension des mécanismes du développement, voire des causes de certaines maladies. De là à remplir nos prairies de clones sur pattes résistant à telle maladie ou ayant moins de graisse, il y a un gouffre dont nos technocrates ne mesurent pas les dangers. Ils oublient d'abord un des tout premiers enseignements de la génétique : la diversité est une source inépuisable de richesse et un des principaux moteurs de l'évolution.

Yehezkel Ben Ari

TÊTE CHERCHEUSE

MARSEILLE L'HEBDO, MERCREDI 13 OCTOBRE 2004, RENCONTRE

Si l'on devait classer Yezekiel Ben Ari dans une catégorie particulière, on serait vite confronté si la difficulté de lui coller une étiquette. Cet obstacle n'est pas pour lui déplaire : il a horreur qu'on enferme les gens dans des cases hermétiques. Chercheur en neurosciences, mondialement connu pour ses travaux sur certaines maladies du cerveau comme l'épilepsie, artiste et amateur d'art éclairé, l'homme a une personnalité aux multiples facettes. « Mais le créatif et le scientifique sont à replacer sur le même niveau », rectifie Enrico Cherubini, physiologiste, professeur à l'école internationale de Trieste (Italie) qui connaît « Ben » depuis une bonne vingtaine d'années. « Il montre une grande persévérance dans tout ce qu'il entreprend, y compris bien sûr sur le plan artistique, explique de son côté Georgine de Grauw dont le mari Pierre de Grauw, a légué plusieurs sculptures au centre que Ben-Ari dirige aujourd'hui. Il a par dessus tout une vraie attirance pour le travail de la matière ». Look d'éternel étudiant, barbe de plusieurs jours, Yezekiel Ben-Ari dirige aujourd'hui le très sérieux Institut de neurobiologie de la Méditerranée (Imned), unité 29 de l'Inserm, inauguré début septembre sur le pôle scientifique de Luminy, auquel il tente de donner une place à part dans le monde de la recherche. L'architecture du bâtiment, œuvre du Norvégien Kjetil Thorsen à qui l'on doit déjà la bibliothèque d'Alexandrie, plaide déjà en ce sens. « L'architecture conditionne ce qui se fait dedans, affirme Yezekiel Ben-Ari. C'est dans un lieu transparent que peuvent bien circuler les idées. » Volubile, prêt à s'enflammer quand le sujet le passionne, il a une réponse



toute prête quand on l'interroge sur les motivations qui l'ont conduit à centrer ses recherches sur le cerveau : « C'est tout simplement l'élégance des concepts ». Comprenez le fait de travailler pour comprendre, ce qui constitue pour lui la plus « noble des ambitions ». Son ambition actuelle serait plutôt de faire de l'Inmed un espace unique. A mille lieues de ces couveuses scientifiques, accoucheuses de projets, qui vivent la plupart du temps repliées sur elles-mêmes. « C'est un homme de progrès, imaginatif, avec en même temps ce côté pionnier et bâtisseur » souligne Bernard Bioulac, professeur de médecine au CHU de Bordeaux, chef de département au CNRS. Yezekiel Ben-Ari s'est d'abord intéressé au mécanisme de la mémoire avant de s'aventurer vers d'autres sphères de la zone cérébrale. Le scientifique de premier plan qu'il est n'est jamais au bout de ses possibilités. Ni à court de curiosité. Quel que soit le problème qu'il aborde, une fois la théorie énoncée, il se lance à l'assaut de la démonstration. Déformation purement professionnelle. « Ce ne sont pas les techniques, qui m'intéressent. Un microscope plus gros qu'un autre, pourquoi pas. La question est de savoir avant tout ce qu'on en fait. Et moi j'ai toujours eu pour philosophie de n'acheter des appareils qu'une fois que j'avais le début des réponses à mes questions. Les questions sont souvent plus importantes que les réponses ».

PARCOURS NOMADE

Né au Caire, en Egypte, Yezekiel Ben-Ari est parti poursuivre ses études à Jérusalem avant de soutenir une thèse à Paris sur les mécanismes de la plasticité neuronale. Plu-



sieurs stages post doctoraux s'enchaînent ensuite à Cambridge, Montréal et Oslo. Il débarque en France à l'Institut de Gif-sur-Yvette (Essonne). Et prend la relève d'Alexandre Minkowski en 1985 à la tête de l'Unité de neurobiologie du développement de l'Inserm à Port-Royal (Paris). Le laboratoire qu'il dirige devient rapidement un centre de formation réputé pour jeunes chercheurs. C'est en 1999 qu'on lui confie la direction de l'Inmed. Et qu'il entraîne dans le sillage de la délocalisation voulue par l'Inserm, toute son équipe (35 familles) à Marseille. Au moment des coupes sombres décidées par le gouvernement dans le domaine de la recherche, on retrouve Yezekiel Ben-Ari en tête du collectif régional « Sauvons la Recherche ». Il dénonce cette course effrénée à la concurrence du monde scientifique, le côté commercial d'une société qui pousse à additionner des chiffres, à recenser les publications scientifiques, sans se demander au préalable quelle place il faut accorder à la recherche. Il reproche avec autant d'acrimonie le gaspillage d'un secteur où beaucoup de chercheurs poursuivent les mêmes travaux en parallèle. « Du gaspillage pur et simple ». Le futur appartient à la recherche fondamentale non finalisée et non programmée. Le scientifique ose un parallèle avec la biologie, où l'étude de la mort neuronale chez un ver a permis

d'identifier des gènes impliqués dans la disparition de neurones dans les accidents vasculaires cérébraux. « Si on s'acharne à améliorer les bougies pour éclairer : on n'aurait jamais découvert l'électricité ». En l'an 2000, les travaux de Yezekiel Ben-Ari sont couronnés par le prix Milken de la Société américaine de l'épilepsie, suprême récompense que peu d'étrangers peuvent s'enorgueillir d'avoir décroché. Arrive enfin le projet dont il rêve depuis dix ans et qu'il a pu inaugurer le mois dernier sur le pôle scientifique de Luminy. « Si on me demandait ce dont je suis le plus fier, je répondrais sans hésitation, le fait

d'avoir créé un institut unique en son genre en Europe, dans lequel on trouve dans un même bâtiment de la recherche fondamentale, de la recherche appliquée, un projet Hippocampe destiné aux enfants. Avec, pour couronner le tout, une vocation culturelle qui laisse une place importante à la peinture et la sculpture. Si tout cela ne stimule pas la curiosité, alors vraiment, il y aura de quoi désespérer ». Qu'importe les étiquettes. Tant qu'il y a l'ivresse de la passion.



L'équipe de chercheurs dirigée par le Pr. Y. Ben Ari, Port Royal, 1990.



Les équipes de recherche dirigées par le Pr. Y. Ben Ari, INMED, 2009.

PLASTICIEN DU CERVEAU

LE MONDE, 16 DÉCEMBRE 2009, PORTRAIT DÉCRYPTAGE

Nourri de cultures mêlées, le neurobiologiste spécialiste de l'épilepsie et du développement cérébral, Yehezkel Ben-Ari, fait l'éloge de la complexité dans les sciences comme en toutes choses. Il est lauréat du grand prix 2009 de l'Inserm

Il est né en Egypte, a fait ses études en Israël, travaille en France. Il parle le français, l'hébreu, l'arabe et l'anglais bien sûr. Elevé dans les trois religions monothéistes, il a été « guéri des trois en même temps ». A jeté par-dessus bord les idéologies simplificatrices. Exècre « tous les fanatismes ». Ne croit qu'en l'homme. En la vie, « complexe et belle ». Et en l'art. Ce n'est sans doute pas un hasard si ce spécialiste de la plasticité du cerveau est, aussi, un passionné d'arts plastiques. L'Institut de neurobiologie de la Méditerranée (Inmed) qu'il a créé à Marseille abrite une collection, qu'il a lui-même réunie au fil des ans, de peintures et de sculptures contemporaines. Le bâtiment de verre, qui s'ouvre sur un parterre de collines, de garrigue et de calanques, a été dessiné par l'architecte norvégien Kjethil Thorsen, le concepteur de la nouvelle bibliothèque... d'Alexandrie. Hasard vraiment ? Fin collier de barbe poivre et sel, bracelet ciselé au poignet, verbe rapide et charme levantin, Yehezkel Ben-Ari, Grand Prix 2009 de l'Institut national de la santé et de la recherche médicale (Inserm), est un homme de connexions. Qu'il ait consacré sa vie à étudier le mystérieux fonctionnement des 10 millions de milliards de synapses reliant les 100 milliards de neurones du cerveau humain vient, peut-être, de ce que la vie lui a appris très tôt comment les liens – ceux des peuples, des cultures,

des familles, pour finir, des individus – se font et se défont, meurent et renaissent, jamais à l'identique, toujours en se réinventant. Raison et folie mêlées. Exactement comme les circuits cérébraux. « Mon histoire, dit-il, est compliquée. » Il naît en 1943 au Caire, d'un père d'origine libano-irano-turque, commerçant prospère, et d'une mère italienne, au foyer. Sa famille est juive mais, comme beaucoup de fils de la bourgeoisie, il est scolarisé chez les frères des Ecoles chrétiennes. En 1956 éclate la crise de Suez. Expulsés d'Egypte avec la quasi-totalité de la communauté juive, leurs biens confisqués, ils trouvent refuge en Israël. Son père ne survivra pas à l'épreuve. Sa mère travaille à l'usine pour élever ses cinq enfants. Le foyer vit chichement. Il s'inscrit dans un lycée agricole, soignant le bétail et retournant la terre le matin, préparant le bac l'après-midi. Après son service militaire, deux années et demie obligatoires et « pas des balles à blanc », il passe une licence de biophysique à Jérusalem. En 1966, nouvelle déconnexion-reconnexion. Il vient à Paris, pour préparer une thèse sur les mécanismes de la mémoire. La philologie l'avait tenté dans sa jeunesse, passe-temps entre les langues, les civilisations et les hommes. Il se penchera sur une autre forme de langage, les signaux électriques qui parcourent les neurones. « Le cerveau m'a toujours fasciné, dit-il. J'ai cherché à comprendre comment les courants qui y circulent, à l'état normal ou pathologique, peuvent générer du sens. » Au sein du laboratoire de physiologie nerveuse du CNRS, puis à la tête de l'unité de neurobiologie et physiopathologie du développement de l'Inserm, il s'intéresse d'abord à l'épilepsie. Plus spécialement à

celle, dite temporale, qui affecte l'hippocampe : la plus fréquente chez l'adulte et la plus grave, parce que rebelle à tout traitement. Il montre comment « une crise en entraîne une autre », en provoquant la formation de nouvelles connexions aberrantes entre neurones. Une démonstration de la prodigieuse plasticité du cerveau, c'est-à-dire de sa capacité à réorganiser ses réseaux. Dans le cas présent, hélas, avec un effet non pas réparateur, mais au contraire aggravateur. Le chercheur se focalise alors sur le développement cérébral. Et met en évidence que « le cerveau immature (celui du fœtus ou du nourrisson) n'est pas un petit cerveau adulte, mais il obéit à ses propres règles ». Ses neurones sont d'une nature physico-chimique différente. Ce qui signifie, par exemple, qu'un médicament administré à une femme enceinte peut avoir des effets opposés sur son embryon. Et qu'il ne faut pas utiliser les mêmes molécules pour traiter un adulte et un nouveau-né. Pour le petit d'homme, « la grossesse est la période de toutes les fragilités », insiste Yehezkel Ben-Ari. Son expérience lui fait penser que « gènes et environnement – les médicaments consommés pendant la grossesse comme les pesticides répandus dans la nature – ont partie liée dans la maturation cérébrale ». Et douter que les affections neurologiques puissent être soignées par la thérapie génique, qui « fait abstraction des réorganisations neuronales au cours de la maladie ». A la fin des années 1990 déjà, il dénonçait, dans *La Croix*, « la génétomanie et les mensonges du tout génétique », comme une approche profondément « réactionnaire » restreignant l'humain à son génome, c'est-à-dire à « un jeu de chiffres

et de lettres ». Aujourd'hui encore, il y voit un « réductionnisme » parent de l'intégrisme religieux. « On ne résout pas un problème en le simplifiant », professe celui qui, sioniste dans sa jeunesse – il s'était porté volontaire pour la guerre des Six-Jours –, a ensuite milité pour un plan de paix entre Israël et la Palestine. En Bosnie où il s'est rendu par deux fois, avec la metteur en scène Ariane Mnouchkine et pour animer un congrès scientifique, il a vu « des choses effroyables et des comportements magnifiques ». En 1999, il prend un nouveau départ : la création de toutes pièces, avec le soutien de l'Inserm et des collectivités territoriales, d'un Institut de neurobiologie sur le campus de Marseille-Luminy, où il entraîne

toute son équipe. Le centre regroupe aujourd'hui une centaine de chercheurs et de techniciens. On y trouve, donc, une galerie d'art. Une école, animée par l'association Tous chercheurs que préside son épouse, Constance, où les lycéens s'initient à la science par l'expérimentation. Et une pépinière d'entreprises exploitant les découvertes de l'Institut. « Les applications de la recherche fondamentale, dit-il, viennent comme le fruit sur la fleur. » Mais, ajoute-t-il, « une découverte ne se programme pas, elle emprunte toujours des chemins buissonniers ». Ceux qui mesurent la qualité de la recherche à l'aune des brevets sont « à côté de la plaque », insiste-t-il. A l'adresse des gouvernements, l'actuel

comme les précédents – il fut l'un des animateurs de *Sauvons la recherche !* Dans les Bouches-du-Rhône –, il lance : « La recherche a pour seule finalité la connaissance. L'attribution des crédits ne doit dépendre que de l'excellence de cette recherche, pas de ses applications. » Il plaide aussi pour le maintien de postes permanents, qui sont « la mémoire » de la recherche. Mémoire toujours, connexions encore. Dans son travail, il a forgé le concept de « neuroarchéologie », qui fouille les relations entre inné et acquis, histoire génétique et histoire personnelle, pour mettre au jour la façon dont se construit le cerveau.

Pierre Le Hir

NEUROARCHÉOLOGIE : DÉTECTER PRÉCOCEMENT LES MALADIES

LE MONDE DE L'INTELLIGENCE, OCTOBRE 2009

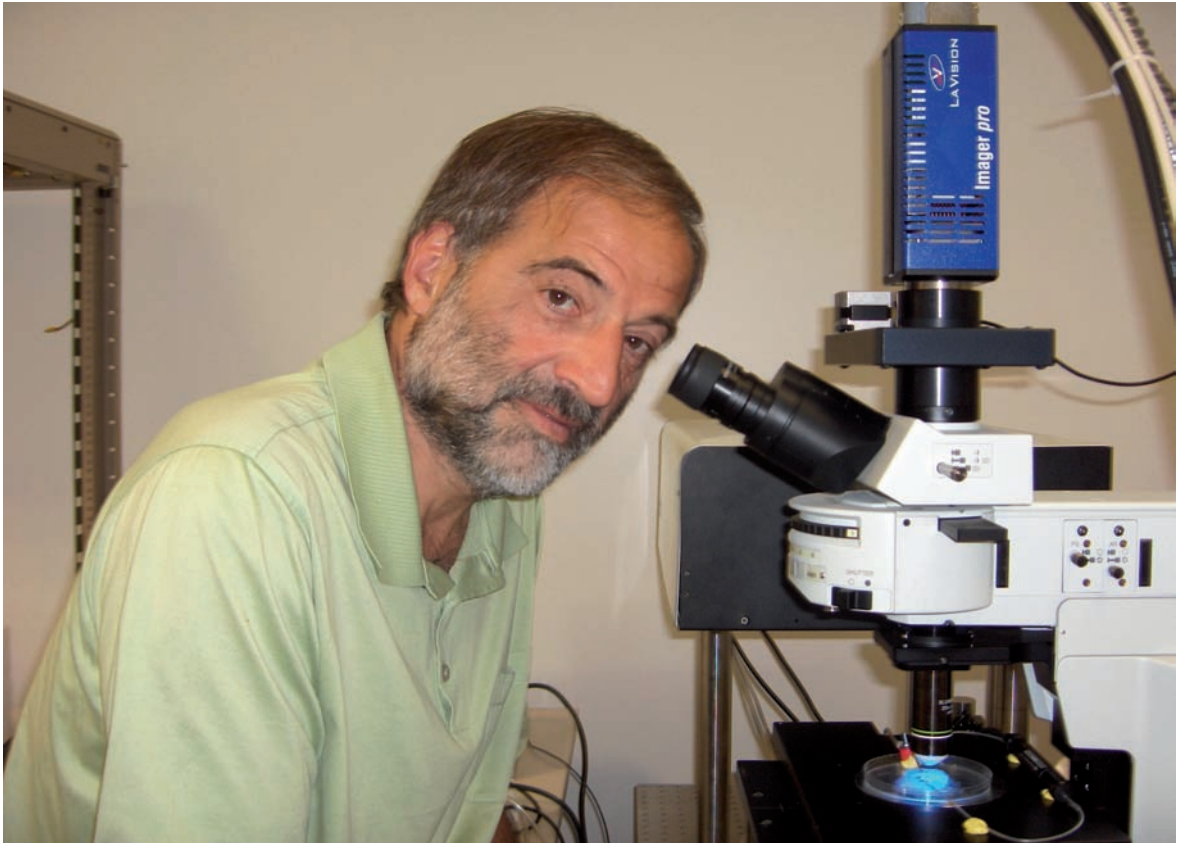
La plupart des maladies neurologiques n'apparaissent pas du jour au lendemain. Elles ont une histoire. Une histoire qui pourrait bien remonter au temps les plus reculés du développement embryonnaire, à l'époque où le cerveau se construit.

Quand débute une maladie neurologique ? A partir du moment où apparaissent les premiers signes cliniques, considère-t-on habituellement : les premiers trous de mémoire dans l'Alzheimer, les premiers troubles moteurs dans Parkinson, la première crise dans l'épilepsie... Pourtant les travaux s'accumulent aujourd'hui pour montrer que cette frontière qui fait basculer de la santé à la maladie est on-ne-peut-plus floue. L'étude publiée il y a quelques mois par Jean-François Dartigues, neurologue au pôle neurosciences clinique du CHU de Bordeaux, en est une parfaite illustration. Elle a en effet révélé qu'il était possible de détecter des signes de la maladie d'Alzheimer bien plus tôt que ce que les spécialistes pensaient jusqu'à présent :

10 à 13 ans avant que le diagnostic ne soit établi. Qu'en penser ? Que « la maladie a une histoire et ne naît pas du jour au lendemain », propose Yehezkel Ben-Ari, directeur de l'Institut de neurobiologie de la Méditerranée (Inmed, Marseille). Et le neuroscientifique de pousser plus loin le raisonnement : et si la plupart des affections neurologiques naissent bien plus précocement que ce que l'on pense habituellement ? Si l'autisme, le retard mental, l'épilepsie, voire même Alzheimer et Huntington, s'exprimaient des mois voire des années avant que le moindre symptôme n'apparaisse, *in utero* ? L'hypothèse est séduisante. D'autant qu'elle se base sur un faisceau d'observations et d'expériences scientifiques plutôt convaincantes.

À L'ORIGINE DE LA MALADIE GÉNÉTIQUE

Un questionnement d'abord, intrigue : comment expliquer qu'une maladie neurologique génétique comme l'Alzheimer se déclare après 65 ans, et pas avant ? La protéine mutée - en l'occurrence la protéine APP dans l'Alzheimer - s'exprime pourtant dès les premiers stades de vie, dans l'utérus maternel. Les généticiens arguent généralement que la protéine en question n'est pas importante pendant ce long délai. Et que ce n'est qu'à partir du moment où



Yezekhel Ben Ari devant un appareil de microscopie à 2 Photon appelé « BiPhoton ».

elle le devient que les premiers signes cliniques se manifestent. Ou bien ils suggèrent que cette période de plusieurs décennies soit nécessaire pour que s'accumulent des processus et molécules toxiques conduisant *in fine* au développement de la pathologie. Pourtant de telles hypothèses sont discutables, et ce pour une raison simple : 90 % des mutations impliquées dans les maladies neurologiques concernent des protéines du cytosquelette qui sont essentielles au développement cérébral. Sans ces protéines, qui accompagnent la prolifération et la migration cellulaire, le cerveau ne peut pas se construire normalement. « Il faut sortir de l'idée que ces protéines, qui s'expriment *in utero*, ne serviraient à rien et qu'on en aurait besoin du jour au lendemain. Ce raisonnement ne tient pas la route ! », s'exclame Yezekhel Ben Ari.

Et d'avancer une autre observation troublante : au fur et à mesure que l'imagerie cérébrale humaine s'est affinée ces dernières années, le pourcentage de maladies neuro-

logiques humaines liées à des malformations cérébrales a étrangement augmenté de façon exponentielle « Au point que l'on pense aujourd'hui que 40 à 50 % des épilepsies précoces seraient dues à des malformations corticales liées *in utero* », argumente le neuroscientifique. Grâce à l'amélioration constante de la précision des techniques d'imagerie, il est en effet possible de visualiser aujourd'hui d'infimes altérations de l'architecture cérébrale qui n'étaient pas visibles il y a encore quelques années.

À LA RECHERCHE DE PREUVES

Autant d'arguments convergents qui amènent Yezekhel Ben Ari à penser que « certaines maladies neurologiques pourraient naître très précocement, via des malformations cérébrales présymptomatiques ». Mais encore faut-il de véritables preuves scientifiques pour appuyer une telle hypothèse. La première est fournie par le travail de Peggy Nopoulos, professeur de psychiatrie à l'Université

de l'Iowa. La jeune femme a eu l'idée d'analyser l'architecture cérébrale de 24 sujets porteurs de la mutation du gène de Huntington avant qu'ils ne présentent le moindre symptôme. La chorée de Huntington est une maladie héréditaire affectant les fonctions motrices et cognitives aboutissant à une démence. Elle se déclare entre 40 et 50 ans et est généralement considérée comme une maladie neurodégénérative. Or en utilisant l'IRM (imagerie par résonance magnétique), Peggy Nopoulos s'est rendue compte qu'avant même que ne se développe le moindre signe de morbidité, le cerveau des sujets, âgés en moyenne de 36,6 ans, présente déjà des altérations morphologiques dans l'ensemble du cortex : au niveau des circonvolutions cérébrales, les gyri (crêtes) sont plus larges et les sulci (vallées) plus fins que la normale. « En plus du processus dégénératif, un développement cérébral anormal pourrait aussi participer à l'étiologie de la maladie de Huntington », conclut la psychiatre.

PRÉVENIR L'APPARITION DES PREMIERS SYMPTÔMES ?

S'il existe des malformations cérébrales détectables très précocement dans la plupart des maladies neurologiques génétiques, ne serait-il possible de prévenir l'apparition des symptômes ? Le raisonnement est logique, mais sa mise en pratique n'est pas chose facile. L'idée serait d'apporter dans le cerveau la version non mutée du gène défectueux, par thérapie génique. Joseph Loturco, neurobiologiste à l'université du Connecticut (USA), a mené une expérience de ce type chez le rat. Il a d'abord reproduit chez l'animal la maladie humaine du double cortex. Cette pathologie est liée à la mutation du gène DCX, qui empêche certaines cellules de migrer pendant le développement cérébral. Le résultat est la présence d'un amas de cellules formant une sorte de second cortex sous le cortex « normal ». Une fois la maladie modélisée chez l'animal, l'équipe de Joseph Loturco a réussi à réexprimer la version non mutée du gène *dcx* après la naissance des rats. Le résultat est spectaculaire : les cellules qui s'étaient arrêtées de migrer reprennent leur route jusqu'au cortex et les crises d'épilepsie caractéristiques de la pathologie diminuent considérablement. Seul problème : cette manipulation n'est possible que dans une fenêtre de temps limitée, jusqu'au septième ou huitième jour post-natal chez le rat. Ce qui correspond à la fin de la grossesse chez l'homme ! L'idée d'une thérapie génique,

pour cette maladie du moins, semble donc difficilement envisageable, puisqu'il faudrait pouvoir apporter le bon gène dans le ventre de la mère. Reste à continuer les fouilles « neuroarchéologiques » pour savoir ce qu'il en est des autres maladies neurologiques. Reste surtout à étudier les propriétés électriques de ces fameux neurones qui ne migrent pas, pense le neuroscientifique Yezekiel Ben Ari. « Les travaux de l'INMED suggèrent que ces neurones immatures ont des propriétés que les neurones adultes n'ont pas. Il serait donc possible de développer des drogues qui bloquent l'activité de ces neurones mal placés mais pas des autres ! ». Ne nécessitant pas d'intervention précoce, voilà une approche qui semble bien moins hasardeuse que la thérapie génique.

AUX SOURCES DU DÉVELOPPEMENT CÉRÉBRAL

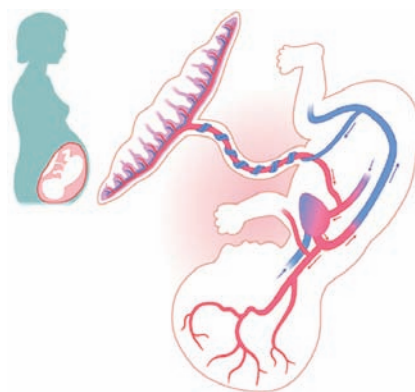
Reste à comprendre comment des malformations cérébrales précoces peuvent conduire à de tels désordres neurologiques. Ce sont des expériences menées à Inmed sur des rats modèles d'une maladie humaine - le double cortex - qui nous éclairent sur ce point. Le double cortex est une maladie grave caractérisée par une épilepsie et un retard mental chez l'enfant. Elle est liée à la mutation du gène DCX codant pour une protéine du cytosquelette, la double cortine. Cette protéine jouant un rôle primordial dans la migration neuronale, chez ces enfants certaines cellules du cerveau ne migrent pas et forment une bande ectopique, un second cortex sous le cortex « normal ». Après avoir reproduit cette pathologie chez le jeune rat, le neurobiologiste Alfonso Represa et ses collaborateurs ont enregistré, sur des tranches de cerveau, les neurones affectés par cette malformation ceux situés dans la masse formant le second cortex sont peu connectés et peu actifs, « comme s'ils étaient congelés dans un état immature », remarque Yezekiel Ben Ari. Au dessus, les neurones localisés dans le cortex « normal », où en principe les cellules restées immatures auraient dû migrer, ne présentent pas non plus une activité habituelle, ils sont bien trop excitateurs. « On comprend alors pourquoi une crise est générée, explique très simplement Yezekiel Ben Ari. En haut tout le monde excite tout le monde, en dessous, les cellules sont immatures et ont tendance à osciller. Mélangez des cellules excitatrices en excès avec des cellules qui oscillent et c'est la crise ! ». Utilisant la même approche dite de « transfection précoce

de mutation » chez des rates gestantes, d'autres équipes ont montré des retards de migration avec d'autres protéines impliquées dans les dyslexies et la maladie d'Alzheimer. Voilà le type de démarche « neuroarchéologique » qu'encourage le neuroscientifique : fouiller aux sources du développement cérébral pour mieux comprendre comment se développe une maladie neurologique. « Bien avant que n'apparaisse

le moindre signe clinique, il est possible de détecter des signatures architecturales ou électriques anormales dans le cerveau ». Il en est convaincu : c'est en mettant l'étude de la maturation cérébrale au centre de nos préoccupations que jaillira une meilleure compréhension de l'histoire des maladies neurologiques.

L'ENVIRONNEMENT EST PRIMORDIAL

Pourtant une question reste sans réponse : comment expliquer un tel délai, parfois des années voire des décennies, entre le moment où naissent les malformations corticales pendant le développement embryonnaire, et celui où se manifestent les premiers symptômes de la maladie ? « Cette question reste la plus difficile à résoudre, nous n'avons pas de réponse pour l'instant », admet Yezekhel Ben Ari. Seulement des hypothèses. La première : « le défaut serait présent depuis la naissance mais ne s'exprimerait qu'à partir du moment où le cerveau attendrait un certain stade de



Les échanges mere-enfant in utero.

développement. Or on sait que le développement cérébral est très long ! », propose Peggy Nopoulos. Sans doute cette hypothèse explique-t-elle pourquoi certains désordres neurologiques comme la schizophrénie se déclarent seulement entre 15 et 25 ans. Mais que penser de pathologies beaucoup plus tardives comme Alzheimer ? Eh bien que l'impact de l'environnement joue lui aussi un rôle primordial ! « Le cerveau reste plastique longtemps. Il peut

compenser des anomalies qui se sont produites pendant son développement, propose Jean-François Dartigues. Mais à partir d'un certain âge, tout ce qui peut empêcher cette capacité de compensation favorise l'expression de signes cliniques ». A commencer par l'environnement : le mode de vie, l'alimentation etc. « L'ennui est que les personnes âgées se routinisent et ont tendance à toujours manger la même chose. Or à cet âge, pour bien fonctionner, leur cerveau dépend davantage des apports nutritionnels extérieurs, comme la vitamine D, les oméga 3, les antioxydants etc. » Qui sait, peut-être avons-nous tous quelques amas de cellules mal placés ici ou là dans notre cerveau. Le mieux que nous ayons à faire, on ne saurait que trop nous le répéter par les temps qui courent, reste sans doute d'améliorer notre hygiène de vie. « Un esprit sain dans un corps sain », l'adage n'a jamais été aussi vrai.

Marie-Catherine Mérat

IL FAUT INVESTIR DANS LA RECHERCHE SANS LA TÉLÉGUIDER

ÉLOGE DE LA COMPLEXITÉ EN GÉNÉRAL PAR UN EXPERT DE CELLE DU CERVEAU EN PARTICULIER

LE NOUVEL ÉCONOMISTE, DÉCEMBRE 2010

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 mou-tonniers 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 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. 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 l'accouchement, intervient un mécanisme régulé par une hormone cruciale 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 thérapie 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 simplifiatrices. De même, il y a vingt ans on mettait en avant telle ou telle protéine pour expliquer les maladies neurologiques, 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 en deux phrases, même pour évoquer la complexité du conflit en Afghanistan ou au Proche-Orient, on vous explique votre maladie avec deux gènes défailants. 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 applications 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.

FAUSSES PISTES 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 Alzheimer - 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 téléguider. 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 « 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 temporaires, 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 écarter 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'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 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.

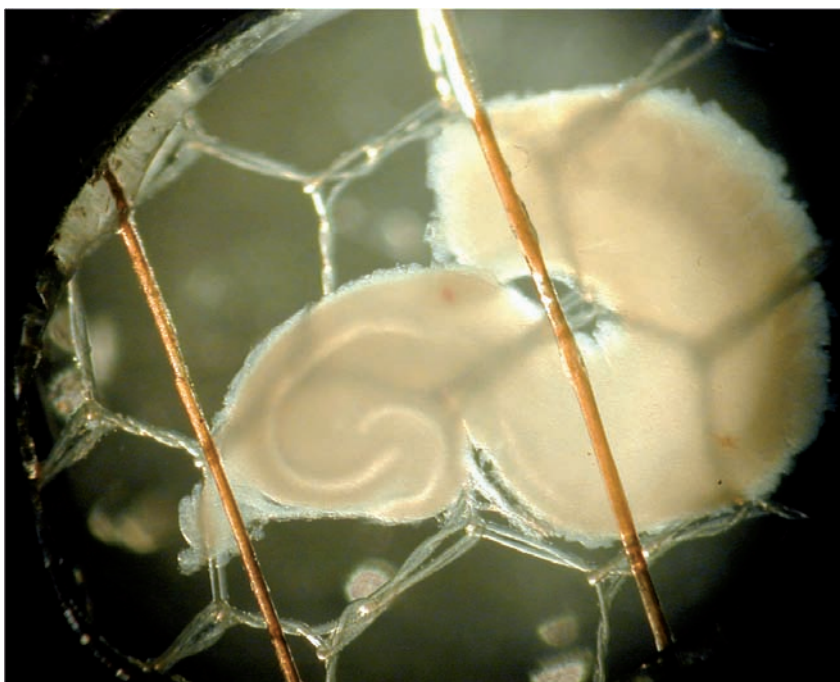
A CHACUN SON MÉTIER

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 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'appli-

cations 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. Téléguider 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 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 comp-



Une tranche d'hippocampe.

table. 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.

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 interfé-

rences 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.

Jacques Secondi

VOYAGE AU CENTRE DU CERVEAU

IMPACT MÉDECIN HEBDO, 20 AVRIL 2001, L'ENTRETIEN

Spécialiste du cerveau de renommée internationale, le Pr Yézékiel Ben-Ari dirige depuis 1986 l'unité 29 de l'Inserm, l'une des pièces maîtresses de la recherche en neurobiologie française. Il a atteint la consécration internationale avec le grand prix de l'American Epilepsy Society (AES). Imaginatif et volontaire, il a opté pour une délocalisation à Marseille, afin d'y monter l'Institut méditerranéen de neurobiologie.

« Pour comprendre comment un cerveau marche, il faut se mettre au milieu de la boîte, et trouver la bonne échelle, ni le neurone isolé ni l'ensemble du cortex »

Pourquoi avoir créé l'Institut méditerranéen de neurobiologie ?

J'ai plaidé auprès des collectivités territoriales, notamment pour un laboratoire plus grand. Il s'agit d'un vaste programme aussi bien au niveau scientifique que sur le versant éducatif et de vulgarisation pour les élèves du secondaire. L'idée est de rapprocher les approches pré-cliniques et cliniques de la recherche fondamentale, avec la perspective d'une pépinière d'entreprises hightech. Mais aussi, grâce aux fonds internationaux, de proposer des bourses d'études à des scientifiques des pays moins

développés du pourtour méditerranéen. C'est mon épouse qui aura en charge la partie éducative.

Comment en êtes-vous venu à vous intéresser plus spécialement à l'épilepsie ?

Cela remonte à vingt ans. Mon secteur de prédilection a toujours été la biologie physiologique du cerveau et ses propriétés électriques. Or l'épilepsie est une situation pathologique qui se caractérise globalement par une surexcitation des cellules neuronales. C'est avec le développement du cerveau immature mon champ d'étude privilégié. Ce qui m'a valu le prix de l'AES, très rarement attribué à des chercheurs qui ne soient pas nord-américains. C'est la découverte d'un modèle chez le rat de l'épilepsie temporale, une forme particulière d'épilepsie qui touche 25 % de personnes et dont le traitement est nettement insuffisant. Cette meilleure connaissance de la physiologie de la crise ouvre la piste à de nouveaux médicaments.

Quelles sont les nouvelles pistes thérapeutiques pour l'épilepsie temporale ?

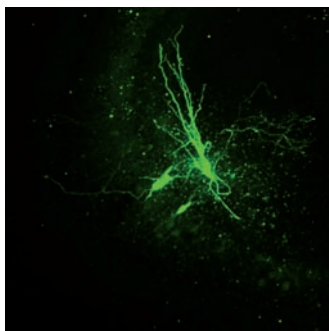
Nous avons démontré que la mort des neurones était une conséquence de l'activité électrique excessive qui active certains gènes codant une mort cellulaire de type suicide. Mais ces disparitions génèrent de nouvelles connexions

synaptiques aberrantes, d'où le fait que la crise entraîne la crise si l'on ne se soucie pas de l'atténuer à la source. De fait, nous avons montré que les molécules glutamate libérées sont excitatrices. En contre-point, les travaux sur le développement ont mis en lumière d'autres cellules qui jouent un rôle inhibiteur, les Gabas. Nous avons donc mis en évidence deux cibles, et l'on peut poser le problème en ces termes : pour soigner l'épilepsie temporelle, soit on diminue l'excitation soit on renforce l'inhibition. Le problème du fonctionnement inhibiteur est extrêmement complexe ; il n'y a pas une mais plusieurs formes d'inhibition.

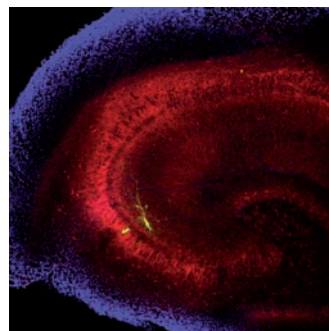
En schématisant, nous nous orientons vers des agents qui excitent les inter-neurones, sans exciter les cellules terminales, et peuvent ainsi augmenter l'inhibition. L'Hippocampe et le complexe amygdalie sont deux structures voisines qui constituent un circuit cohérent contrôlant la mémoire spatiale, la reconnaissance de certaines formes, mais c'est aussi le nœud gordien de l'épilepsie temporelle. Depuis le début de mes recherches, j'ai été convaincu que pour comprendre comment un cerveau marche, il faut, si je puis dire, se mettre au milieu de la boîte, et trouver la bonne échelle, ni le neurone isolé ni l'ensemble du cortex. Au milieu des années 80, quand, dans l'étude du développement du cerveau immature d'un embryon ou au stade postnatal, chez l'animal, nous avons développé les techniques de survie artificielle de tranches de régions particulières du cerveau, en y étudiant aussi bien l'activité électrique que métabolique de certains neuromédiateurs. Il faut trouver le bon compromis et éviter en sens inverse une observation trop globale, dans laquelle les mécanismes se trouvent noyés.

La neurobiologie a-t-elle abandonné l'explication des fonctions cognitives en fonction d'un découpage anatomique du cortex ?

Oui. Les progrès considérables en imagerie ont permis de démontrer que la nature est beaucoup plus redondante que l'esprit réductionniste de certains scientifiques. Certaines choses sont faites en double. Parfois, des fonctions courantes, relativement simples, mettent à contribution plusieurs structures neuronales. L'une des illustrations est l'expérience du chauffeur de taxi de New



Un neurone de l'hippocampe visualisé grâce à la protéine fluorescente GFP.



Un neurone fluorescent isolé (en vert) dans la structure de l'hippocampe (en rouge et violet).

York versus l'automobiliste lambda, observés sous IRM. Si on demande à tous les deux de penser au meilleur itinéraire pour une destination précise, la réponse ne va pas, dans ces deux cas, se traduire par un schéma identique des zones activées. On peut imaginer que le chauffeur pourra rattacher plus facilement à cette localisation spatiale un contexte émotif particulier. On constate de fait qu'il y aurait plutôt une partie du cortex qui jouerait le rôle de chef d'orchestre avec une superposition de différents ensembles.

Vous dénoncez le « tout génétique » dans la politique scientifique actuelle ?

C'est exact. Aujourd'hui, les jeunes chercheurs n'ont guère le choix, la biologie moléculaire a le vent en poupe, un maximum de crédits viennent se concentrer sur cette approche, au détriment de la physiologie intégrative. Or je suis convaincu que c'est une erreur de se limiter à une explication linéaire dans les causalités, du type « un gène code une protéine qui code une fonction ou explique une pathologie ». Il n'y a pas de molécule de la mémoire, une molécule du sommeil ou encore une molécule de Parkinson. Certes, nous, les neurophysiologistes, devons nous emparer des nouvelles techniques du génie génétique, et sans doute ne l'avons nous pas suffisamment fait. Mais l'essentiel ne repose pas sur les techniques mais sur les concepts. J'adore cette phrase de Isaac Asimov qui disait : « La connaissance génère des problèmes, mais l'ignorance ne les résout pas. »

Robert Martino

LE CERVEAU DU FŒTUS N'EST PAS UN PETIT CERVEAU

SCIENCES ET AVENIR, DÉCEMBRE 2006, RENCONTRE

Nombre de maladies neurologiques naissent au moment de la construction du cerveau du fœtus. Il faut donc multiplier les travaux sur la période de la grossesse, un moment clé encore trop peu étudié.

Vous êtes spécialiste du cerveau du fœtus. Qu'a-t-il de si spécial ?

Un cerveau immature n'est pas un petit cerveau adulte, il possède des propriétés particulières. Et sa construction se fait avec une succession de rendez-vous à ne pas manquer. Ainsi, si des neurones migrent mal ou en retard, des connexions erronées se forment, avec comme conséquence des séquelles souvent irrémédiables - autisme, retard mental, épilepsie, etc.

Des dysfonctionnements que l'on peut « voir » ?

Oui. Les techniques modernes d'imagerie (IRM, PETscan...) montrent que beaucoup de maladies neurologiques sont dues à des anomalies de la migration des neurones survenues pendant la gestation. Alors, se créent des réseaux, souvent épileptiques, qui perturbent le fonctionnement cérébral. Ces malformations sont d'origine génétique ou environnementale, ou les deux.

Pouvez-vous expliciter ce qui rend le cerveau du fœtus différent du cerveau adulte ?

Certains neurones fœtaux réagissent à l'inverse des neurones adultes. Le plus bel exemple : dans le cerveau adulte, l'information nerveuse est essentiellement transmise par deux neuromédiateurs, le glutamate qui excite, et le GABA (acide gamma aminobutyrique) qui inhibe les neurones. Un peu comme un accélérateur

et un frein. Nous avons montré que, chez le fœtus, le GABA fait l'inverse. Il excite les neurones au lieu de les inhiber. Et ce, chez toutes les espèces animales étudiées. Puis, à un moment du développement, le GABA prend ses fonctions adultes d'inhibition.

Sachant cela, quels conseils donner aux femmes enceintes ?

Outre l'alcool et le tabac, certaines substances posent de nombreux problèmes lorsqu'elles sont absorbées durant la grossesse. Par exemple, des anxiolytiques qui, comme le Valium, agissent en rendant plus efficace l'action du GABA vont inhiber le cerveau de la mère, mais exciter celui du fœtus, ce qui pourrait affecter la migration neuronale. De même, l'administration de molécules antiépileptiques à des patientes enceintes épileptiques. Certaines molécules - notamment celles qui agissent sur les récepteurs GABA - ont des effets importants sur la migration et la mort neuronale, comme nous l'avons montré à l'aide d'un test original. Nous souhaitons induire ce type de tests dans les examens obligatoires avant l'autorisation de mise sur le marché de ces molécules pendant la grossesse.

Autre exemple, le cannabis, qui agit aussi sur certaines synapses GABA, diminue fortement l'activité cérébrale du fœtus et peut nuire à la bonne construction du cerveau. Nous avons montré que les récepteurs aux cannabinoïdes apparaissent très tôt au cours du développement et seraient utilisés par le cerveau comme frein... à la libération du GABA excitateur ?

Je suis persuadé que bon nombre de maladies neurologiques, y compris celles qui s'expriment bien plus tard, naissent très tôt, et que la grossesse est une

période clé, susceptible d'être affectée par de nombreuses molécules consommées par la mère. Il faut investir massivement dans des études sur cette période, car nos lacunes sont énormes. J'aimerais développer une fondation pour développer des recherches sur « maternité et cerveau ». Reste à trouver les aides nécessaires !

Comment est née votre vocation à vous intéresser au développement cérébral ?

Natif du Caire et immigré tôt en Israël, j'ai débarqué pour faire ma thèse à l'Institut Marey à Paris en 1966, ma licence de biophysique en poche. Quel choc de se retrouver dans une vraie pépinière de jeunes chercheurs venus du monde entier ! C'est grâce à cette émulation que je me suis lancé dans la recherche en neurobiologie. Mon dada à moi, c'était le support électrique de la mémoire et ses relations avec le réseau de neurones. Ensuite, j'ai été nommé directeur d'une unité Inserm à la maternité de Port-Royal, à Paris, dirigée auparavant par le professeur Alexandre Minkowski qui a énormément contribué à souligner l'importance des phases précoces du développement cérébral. Ainsi, j'ai été amené à m'investir dans l'étude de la maturation cérébrale.

Dans les années 1970, on ne parlait pas d'imagerie cérébrale. Avec quoi travailliez-vous ?

La science reine était la physiologie et surtout l'électrophysiologie. J'ai travaillé d'abord sous la direction d'Alfred et Denise Fessard, à l'Institut Marey, puis avec le pape de l'inhibition, Kresimir Krnjevic, de l'université McGill à Montréal. C'est à lui qu'on doit la découverte du rôle inhibiteur du GABA chez les mammifères. Il utilisait avec maestria une technique qui permet

d'enregistrer l'activité neuronale tout en testant les effets d'agents appliqués à proximité du neurone. Ensemble, nous avons montré justement que l'inhibition GABA disparaît avant le déclenchement d'une crise d'épilepsie.

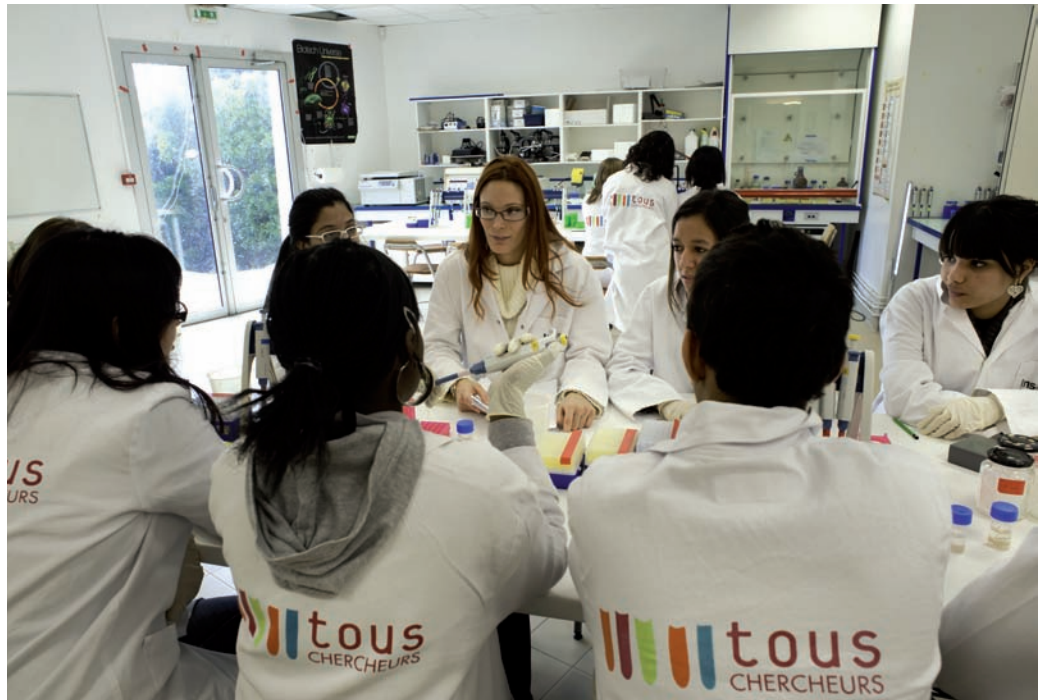
Que permettent les techniques actuelles ?

Avec l'imagerie, on change d'échelle, on peut suivre l'activité de plusieurs centaines de neurones à la fois. Ainsi, l'INSERM vient d'acquérir des microscopes biphotoniques rapides. Ces machines permettent d'observer,

en temps réel, le fonctionnement d'un réseau de neurones et de chaque neurone individuel - voir l'arbre et la forêt en quelque sorte. C'est idéal pour comprendre par exemple l'épilepsie. On repère le neurone chef d'orchestre qui impose son rythme aux autres et génère une crise. Une fois le neurone à l'activité aberrante repéré, on l'étudie de près. Ainsi, nous avons réussi à enregistrer des « tranches de cerveaux » de très jeunes épileptiques souffrant de désordres migratoires. Le but étant de comprendre pourquoi des neurones déplacés sont épileptiques.

On a compris ce qu'était une crise d'épilepsie ?

On sait désormais que certains mécanismes cellulaires des épilepsies sont très voisins de ceux impliqués dans la mémoire : l'hyperactivité entraîne une cascade d'événements qui mène au renforcement



Tous Chercheurs - Un atelier avec une classe de lycéens.

des connexions neuronales, voire à la formation de nouvelles certaines, aberrantes, contribuent à la genèse des crises. Utilisant un modèle animal original proche des crises humaines, nous avons montré que les crises entraînent une mort neuronale - cible possible de nouvelles voies thérapeutiques (à l'étude). Puis, on observe un bourgeonnement de fibres et la formation de contacts aberrants qui augmentent l'excitabilité du réseau. Il en va de même dans d'autres maladies : la plasticité réactive est un facteur important dans le développement et le traitement des maladies neurologiques. La non - prise en compte de ces évolutions est la principale cause d'échec dans le développement de nouvelles thérapies.

Quel regard portez-vous sur la recherche ?

Elle devient monovalente, dogmatique, consensuelle. Un comble quand on pense

combien la science est incompatible avec le conservatisme des idées. Ainsi il y a une préférence excessive pour la biologie moléculaire et la génétique, avec une dérive vers ce que j'ai appelée la « génétomanie » des esprits. Contrairement à une idée répandue, l'identification de mutations génétiques ne résout en rien le problème des nouveaux traitements des maladies. Il faut d'abord comprendre comment les lésions sont générées et pour cela, il faut des physiologistes, anatomistes, des biochimistes, des anatomopathologistes. Une génération entière est partie vers le réductionnisme.

Vous êtes membre du collectif Sauvons La recherche. Etes-vous inquiet de la situation française ?

Elle est catastrophique. Les moyens sont ridicules par rapport aux besoins. Il faut aller visiter nos voisins pour se rendre

compte que ce pays va devenir sous-développé si l'on ne réagit pas. Plus emblématique encore est l'incompréhension du monde de la recherche par nos dirigeants qui sortent d'un même moule (les grandes écoles). Chez nos voisins, les docteurs ès sciences occupent souvent des postes importants. La loi pour la recherche, comme les autres initiatives prises par ce gouvernement, vient de l'idée que la recherche est par essence utilitaire : produire des brevets à court terme et des emplois. Or, les grandes découvertes germent de terrains inexplorés dans des cerveaux qui transcendent les disciplines : on n'aurait pas découvert l'électricité en investissant davantage dans les bougies ? Le métier de chercheur est le plus passionnant qui soit, il faut lui redonner ses lettres de noblesse et le laisser vivre.

Quelles propositions attendez-vous des candidats à l'élection présidentielle ?

Il faut reconnaître, et pas seulement par des mots creux, l'importance de la recherche fondamentale. Il faut dynamiser les contraintes administratives qui font de la France le pays le plus lourd de la planète en termes de règles absurdes, freins pour la recherche et l'innovation. Ensuite, il faut arrêter le pilotage de la recherche par les cabinets ministériels : les grands établissements de recherche doivent être indépendants de la tutelle politique. Le

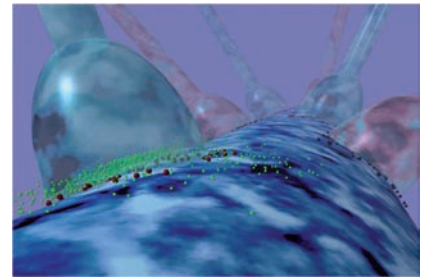
gouvernement choisit quelques grandes causes, rien de plus normal en démocratie, le reste est affaire des chercheurs, pas des politiques. Il faut investir massivement dans les universités, qui ressemblent souvent à des squats dans lesquels les conditions de vie sont honteuses, tout en exigeant d'elles qu'elles privilégient la qualité et recrutent les meilleurs.

Comment empêcher la fuite des chercheurs ?

Faisons revenir les bons chercheurs en leur proposant des conditions adéquates ? En leur montrant que la France tient la recherche fondamentale comme un bien public à l'instar de la culture, et qu'elle accueille à bras ouverts ses chercheurs. Les Canadiens ou les Chinois ont mis des moyens considérables pour stopper le « brain drain ». Nous allons créer à Marseille la Résidence Inmed (Institut de neurobiologie de la Méditerranée) pour accueillir cinq équipes françaises de retour de l'étranger.

Comment motiver les plus jeunes ?

Stimuler leur curiosité, montrer que rien n'est plus excitant que comprendre comment tout cela marche. Ainsi, nous avons réservé une partie du bâtiment de l'Inmed à la première école européenne de « recherche » pour collégiens et lycéens, qui a fêté le 16 mai dernier son 2500^e élève. La structure, inventée et animée



Schématisme d'une synapse.

par Constance Hammond, chercheuse à l'Inserm, accueille de préférence des classes issues de quartiers défavorisés. Durant trois jours, elle donne aux élèves, encadrés par des tuteurs, la possibilité de réfléchir sur la science, d'inventer un projet de recherche et de réaliser des expériences, avec les mêmes outils que ceux utilisés par les scientifiques. Il ne s'agit pas pour eux d'appliquer une recette comme lors de « travaux pratiques », mais bien de réaliser des expériences qu'ils ont proposées à partir de leurs propres questionnements et hypothèses. Par exemple, un groupe de jeunes de 16 ans a eu l'idée de fabriquer un robot capable de marcher et de « voir » pour aller prélever des échantillons de squelettes et de dents provenant de momies situées au fond d'une grotte inaccessible, puis ils ont réalisé l'analyse des ADN afin de comprendre si les « momies » provenaient de la même famille.

Elena Sender

YÉZÉKIEL BEN ARI - LE CHERCHEUR CITOYEN

L'EXPANSION, OCTOBRE 2005, SPÉCIAL MARSEILLE,
LES 10 CHERCHEURS LES PLUS EN POINTE

Reconnu dans le domaine de l'épilepsie, Yézékiel Ben-Ari a inauguré l'an passé l'Institut de neurobiologie de la Méditerranée (Inmed). Installé sur le campus de Luminy,

ce dernier, labélisé par l'Inserm, abrite une quarantaine de chercheurs. Sa création est l'aboutissement de sept années d'efforts pour ce biophysicien né au Caire, qui veut mettre, avec son « laboratoire citoyen », la science au cœur de la cité : l'Inmed concilie une recherche de très haut niveau avec l'accueil d'associations de malades, de médecins en formation et de scolaires.

LE PARCOURS DE YEHEZKEL BEN ARI

REVUE CONTACT, JANVIER 2004, ACTUALITÉS

Quand on rencontre Yézékiel Ben Ari pour la première fois, dans son confortable petit bureau à Luminy, rien n'indique que l'on a en face de soi l'un des meilleurs spécialistes mondiaux des maladies neurologiques. Cet élégant gaillard à la barbe poivre et sel conjugue le physique d'un troisième ligne de rugby, la décontraction d'un capitaine de la marine marchande et la sensibilité du sculpteur qu'il reste à ses heures perdues. Aux antipodes du cliché du savant retiré dans sa tour d'ivoire : ce tout jeune sexagénaire, qui a décroché il y a bientôt trois ans le grand prix de l'American Epilepsy Society pour le travail accumulé depuis trente ans sur cette maladie mal cernée, a totalement les pieds sur terre. De par son identité, déjà : né au Caire, il a effectué ses études en Israël avant de courir la planète de la recherche et d'intégrer le service d'Alexandre Minkowski jusqu'en 1986, à l'hôpital Cochin. Il parle couramment quatre langues, dont l'arabe et l'hébreu. Cette double appartenance, cette « méditerranéité » pleinement assumée, le conduisent à des prises de position bien arrêtées quant au règlement du conflit du Proche-Orient.

Sans concession, Yézékiel Ben Ari l'est sans doute aussi dans son travail. En ces temps de vaches (très) maigres pour la recherche publique, il est parvenu à convaincre son employeur, l'Inserm et les collectivités locales, d'édifier, au pied du mont Puget, un pôle de recherche et de formation en neurologie unique en Europe. Dès l'an

2000, il a entraîné avec lui une trentaine de chercheurs parisiens et étrangers dans la garrigue. Une délocalisation qui s'est traduite par la constitution de l'Institut de neurobiologie de la Méditerranée (INMED), désormais logé dans un superbe bâtiment dessiné par le Norvégien Kjethil Thomsen, à qui l'on doit la nouvelle bibliothèque d'Alexandrie. Coût, 9 millions d'euros. « Ce n'est vraiment pas cher pour un tel outil, indique-t-il. Mais je le dois à l'engagement de l'Inserm et, au niveau local, au travail accompli par Jean-François Mattéi et d'Alain Hayot, l' élu chargé de la Recherche au Conseil régional ». Celui qui dénonce volontiers « l'erreur totale » d'un pays qui rogne copieusement sur les crédits dédiés à la recherche travaille d'arrache-pied à jeter des ponts entre son milieu et celui de l'industrie. Il aime à citer Pasteur pour souligner, aux comptables et aux Idéologues, qu'« il n'y a pas de recherche appliquée mais des applications de la recherche », histoire de rappeler que le talent de la découverte est à la base du progrès. « Sans recherche fondamentale, pas de nouveaux projets, pas de débouchés » : début janvier, une start-up baptisée Neurokin s'installera au premier étage de l'immeuble jaune pâle de Luminy pour tirer profit du travail de son équipe sur les mécanismes des maladies neurologiques. Et c'est avec la même foi qu'il participe au comité stratégique chargé de l'organisation du 8^e Carrefour européen des biotechnologies, un sommet qui doit se tenir à Marseille l'année prochaine.

Michel-Philippe Baret

LA MATURATION NEURONALE APPARAÎT DANS LA DEUXIÈME MOITIÉ DE LA GESTATION

LE QUOTIDIEN DU MÉDECIN, MERCREDI 16 JANVIER 2002

Pour la première fois, un enregistrement de l'activité neuronale in utero a été réalisé chez un primate. Il montre une maturation très importante à partir de la deuxième moitié de la gestation et suggère que les anxiolytiques pourraient avoir un effet inverse chez la mère et le fœtus. Le travail fournit par ailleurs un modèle animal d'étude de l'épilepsie.

Réalisé par l'équipe du Pr Yehezkel Ben-Ari (INSERM U29, Marseille) chez des fœtus de singes macaques, ce travail apporte des informations inédites sur le développement du système nerveux. Il a été réalisé sur l'hippocampe, forme primitive du cortex et siège d'activités importantes, comme la mémoire à court et à long terme.

La méthodologie a consisté à enregistrer l'activité électrique des cellules pyramidales et des connexions intercellulaires sur des tranches de cerveau de six fœtus de macaques nés par césarienne à différents stades de la deuxième moitié de la gestation (qui dure 160 jours chez cet animal). Le principe repose sur une technique sophistiquée permettant de réaliser des

enregistrements très ciblés, à l'aide d'une micropipette, d'un neurone ou de quelques neurones (Patch-Clamp Recording). Les résultats montrent que la maturation des circuits électriques et des synapses, structures essentielles pour assurer le fonctionnement cortical et notamment dans ses activités intégratives, est réalisé pendant la deuxième moitié de la gestation. Au milieu de la gestation, les neurones de l'hippocampe ne montrent encore aucune activité électrique, ce qui laisse supposer, qu'il en est de même pour le cortex, qui se développe plus tard que l'hippocampe. Un mois avant la naissance, en revanche, les cellules pyramidales sont très développées. Une activité électrique intense se manifeste et l'on compte de 7 000 à 8 000 synapses par neurone (pour un maximum de 10 000 synapses chez l'adulte).

« En deux mois et demi, un développement important est réalisé ; le cerveau passe d'un stade « silencieux » à un stade relativement mature », explique le Pr Ben-Ari. Les cellules sont devenues capables de gérer des activités complexes et d'intégrer des signaux.

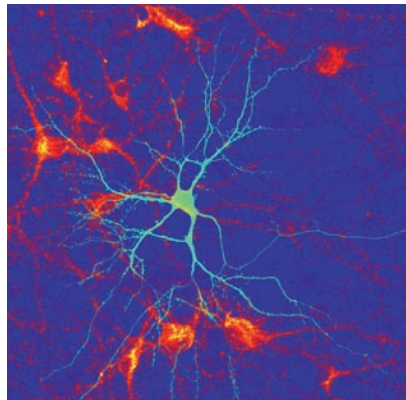
LA VOIX DE LA MÈRE

« En accord avec ces données, on sait que le fœtus humain est capable de distinguer des sons et d'autres signaux vers la fin de la gestation. » Par exemple, on a remarqué qu'il peut reconnaître la voix de la mère. « Ces données établissent qu'un degré de maturité important est atteint avant la naissance chez des primates non humains. On peut supposer que le cerveau humain atteint aussi un haut degré de fonctionnalité dans sa phase prénatale. En revanche, il est vraisemblable que, vers la moitié de la gestation, le système nerveux n'est pas capable de gérer des activités complexes. » Ce qui n'est pas sans incidences poten-

tielles sur les conceptions que l'on peut avoir en matière d'éthique concernant le fœtus.

Les travaux de l'équipe marseillaise montrent par ailleurs deux aspects ayant des implications pratiques importantes.

1- Il est possible que les médicaments ayant une activité sédatrice chez l'adulte agissent à l'inverse chez le fœtus. Il serait en tout cas important de l'étudier. Cette éventualité est déduite d'une inversion du gradient chlore observée entre le stade d'immaturité et de maturité. Le principal médiateur du développement est le GABA, qui est aussi chez l'adulte le médiateur de l'inhibition cérébrale. Les molécules sédatives (benzodiazépines, barbituriques) agissent en renforçant



Un neurone d'hippocampe.

l'inhibition, par effet sur les récepteurs des synapses GABAergiques, par l'intermédiaire d'un canal perméable au chlore qui rentre dans la cellule (montré par la même équipe chez le rat). Le présent travail montre que, dans le cerveau en développement, le GABA est excitateur, avec un gradient chlore inverse, le milieu intracellulaire étant alors fortement enrichi en chlore. Chez le primate, les premières synapses apparaissant vers la moitié de la gestation sont GABAergiques et excitatri-

ces. « Le système a été préservé au cours de l'évolution », explique le Pr Ben Ari. « Il a depuis été observé aussi bien chez les insectes que les vers de terre. » L'inversion du canal chlore pourrait correspondre à la période évolutive où les êtres vivants sont sortis de l'eau.

En conséquence, on peut supposer que des médicaments de grande consommation comme les benzodiazépines aient des effets opposés chez la mère et le fœtus. « D'où l'importance de prendre des précautions, surtout pendant la deuxième moitié de la gestation. Des effets négatifs sur le développement du cerveau ne sont pas exclus », avertit le Pr Ben-Ari.

2 - Une autre découverte concerne l'épilepsie. En provoquant expérimentalement des crises d'épilepsie, les auteurs ont constaté qu'elles ne peuvent être observées qu'à partir des deux derniers mois de la gestation (ce qui, au passage, confirme la maturation importante de la fin de la gestation, car des réseaux neuronaux bien développés doivent être présents pour l'épilepsie).

EPILEPSIE : PEUT-ÊTRE DES CRISES IN UTERO

Chez l'homme, des données indirectes (mouvements anormaux ressentis par la mère) suggèrent que des crises peuvent avoir lieu *in utero*. Dans ce cas, le pronostic est souvent négatif. « Il apparaît clairement que les neurones de cerveau de primates sont susceptibles de générer des crises et peuvent servir de modèles pour étudier leurs propriétés et leurs séquelles », indique le Pr Ben-Ari.

Signée Roustem Khazipov et coll. « The Journal of Neuroscience et, 2001, pp. 9770-9781.

ET LES CALANQUES SONT À VINGT MINUTES...

L'EXPRESS, 3 FÉVRIER 2000

Yezekiel Ben Ari 56 ans, spécialiste du cerveau à l'Institut national de la santé et de la recherche médicale (Inserm)

Je ne suis pas parti seul de Paris. Je suis carrément parti avec les 40 chercheurs de mon équipe. Depuis 1996, je dirige le laboratoire de l'Inserm. J'étais installé dans le quartier de Port-Royal. J'aime beaucoup ce coin de Paris, où je suis arrivé en 1966. Au début, je ne voulais

pas quitter la ville. Puis je me suis dit qu'à un moment donné il était bien de créer quelque chose ailleurs. Après douze ans dans un même endroit, je voulais chercher autre chose. Bouger donne des idées. Mon projet est de fonder l'Institut de neurobiologie de la Méditerranée, pour attirer des chercheurs de tout le pourtour méditerranéen. Toute l'équipe était d'accord pour s'installer à Marseille,

même ceux qui n'y étaient jamais venus. Le laboratoire est sur le campus de l'université de la Méditerranée, à Luminy, dans une immense pinède. La lumière est fabuleuse, et les calanques sont à vingt minutes. Cela fait cinq mois que nous sommes ici. Personne ne pourrait imaginer rentrer à Paris. Moi-même, je dois prochainement y donner une conférence. J'essaie de me défilier.

L'INSTITUT DE NEUROBIOLOGIE DE LA MÉDITERRANÉE : LA RECHERCHE OUVERTE SUR LA SOCIÉTÉ

LE QUOTIDIEN DU MÉDECIN, 15 DÉCEMBRE 2004

L'Institut de neurobiologie de la Méditerranée (Inmed), inauguré par l'Inserm à Marseille-Luminy, est ouvert sur la recherche clinique et les transferts de technologie et accueille des médecins étrangers, des lycéens et des artistes.

« La vocation de cet institut unique en Europe, qui associe recherche, formation, transfert de technologies et art, est de mieux insérer la recherche scientifique et l'enseignement des sciences dans la société », souligne Yézékiel Ben Ari directeur de la nouvelle structure. « Etre entouré de belles choses aide à la réflexion », estime-t-il. Ce grand cube de verre, posé au pied de la colline qui domine le parc scientifique et technologique de Luminy, entend donc être à la fois vitrine architecturale, lieu d'exposition de sculptures et de peintures, de concerts (l'ouverture s'est faite au son de chants de la Méditerranée et de musique soufi), tout en poursuivant sa vocation scientifique.

L'unité 29 de l'Inserm Epilepsie et ischémie cérébrale, dont le directeur est désormais à la tête de l'Inmed, vient déjà d'organiser dans les nouveaux locaux un colloque réunissant chercheurs et cliniciens de différents pays, et l'ouverture pluridisciplinaire demeurera l'une des vocations de l'institut. La compréhension nécessaire

des traitements neurochirurgicaux de l'épilepsie par les neurobiologistes, la formation à la recherche des médecins et la formation à la clinique des chercheurs constituent les objectifs de ces échanges », précise Christian Bréchet, directeur général de l'Inserm, venu inaugurer les nouveaux locaux. Des travaux sont notamment envisagés avec les médecins cliniciens et les chirurgiens de l'épilepsie de l'hôpital de La Timone. Les médecins des différents pays méditerranéens sont, pour leur part, invités à effectuer des stages d'été, pour se familiariser avec la recherche, et des échanges sont également prévus avec des chercheurs et cliniciens de pays de l'Est, souvent riches d'une tradition scientifique de haut niveau. Parallèlement, l'institut a réservé quelques centaines de mètres carrés pour l'installation de jeunes entreprises de biotechnologies. Deux ont déjà emménagé : Neurokin et OZ biosciences. Les collectivités territoriales, qui ont participé pour près de la moitié au financement de l'Inmed (coût total des locaux et de leur aménagement : 10 millions d'euros), l'avaient demandé dans une perspective de développement économique et les responsables de l'Inmed y ont souscrit pour favoriser les interactions entre recherche fondamentale et recherche appliquée. A ceux qui s'inquiètent de ce mélange des genres pouvant entraîner une dérive vers des thèmes de recherche ayant des résultats plus rapidement commercialisables, Christian Bréchet rétorque : « Il ne s'agit pas de mettre tout l'effort sur les transferts, mais de créer les conditions

de ces transferts sans empêcher les autres de continuer leurs recherches fondamentales. » Yézékel Ben Ari cite de son côté l'exemple de l'une des deux start-up déjà installées dans les lieux, qui, à partir des travaux Inserm sur la mort programmée des neurones, commercialise des molécules pour les maladies neurologiques aiguës et est ainsi à l'origine d'un rapprochement fructueux entre l'Inmed et un gros laboratoire européen de recherche sur les cancers.

Une autre partie des locaux est réservée au centre Hippocampe. Animé par des chercheurs bénévoles sous la houlette de Constance Hammond, directeur de recherche à l'Inserm, il accueille des classes de lycéens avec leur professeur de science pour des stages de trois jours

d'initiation à la manipulation et à la recherche en neurosciences, en immunologie et en génétique. Le succès de l'opération est tel que le calendrier du centre est déjà pratiquement plein pour l'année scolaire et même une partie des vacances. Une formule qui devrait gagner prochainement d'autres laboratoires de Luminy. Constance Hammond. Pour elle, il ne s'agit pas tant de créer des vocations chez les lycéens (encore que le nombre de scientifiques risquent de décroître dans les prochaines années) que de « former des citoyens capables d'appréhender les progrès de la science sans réactions de peur, et de permettre leur réflexion critique ».

Françoise Cordier

LES SECRETS DU CERVEAU

TERRE MARINES, REVUE DU CONSEIL GÉNÉRAL DES BOUCHES-DU-RHÔNE SUR L'ACTUALITÉ DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE, NOVEMBRE 2000

Yezequiel Ben Ari, directeur de l'institut de neurobiologie de la Méditerranée, laboratoire basé sur le campus de Luminy Marseille, retrace les grandes étapes du développement du système nerveux et du cerveau de l'embryon.

Quelles sont les principales étapes de la mise en place du cerveau pendant le développement de l'embryon ?

La mise en place du cerveau et de la moelle épinière débute très tôt au cours du développement embryonnaire. Elle se déroule à partir d'une région située sur la partie dorsale de l'embryon, le tube neural, formé dès la cinquième semaine de la grossesse. C'est là que sont produites les cellules nerveuses les plus importantes, par multiplication de cellules déjà présentes. On estime que leur rythme de production peut atteindre plusieurs milliers à la seconde ! Puis, ces cellules appelées neurones commencent à migrer, c'est-à-dire qu'elles se déplacent pour atteindre

les zones du cerveau où elles doivent établir des connexions. Elles forment alors le cortex, qui est en quelque sorte l'écorce du cerveau, qui va regrouper les fonctions mentales supérieures : réflexion, décision et vision, par exemple.

Comment les neurones migrent-ils et établissent-ils entre eux les connexions nerveuses ?

La migration des neurones, une fois qu'ils se sont multipliés dans le tube neural, se fait grâce à une sorte d'ascenseur appelé « guide radial glial », qui les conduit vers leur cible, c'est-à-dire la région du cortex à laquelle ils doivent se connecter pour remplir correctement leur fonction : cortex visuel, olfactif ou auditif par exemple. Cette progression se fait également sous l'influence de signaux moléculaires émis par les tissus traversés, qui indiquent la bonne direction. D'autres facteurs, appelés inhibiteurs, empêchent au contraire un neurone de s'approcher

d'une zone où il n'a rien à faire. Une fois la cible atteinte, le neurone se différencie, c'est-à-dire qu'il émet une fibre appelée axone, qui va pénétrer dans la couche de cellules adéquate, puis se connecter avec d'autres neurones par l'intermédiaire de synapses. La précision chronologique de ce processus de migration et de différenciation est indispensable à sa réussite un neurone qui migre trop tôt ou trop tard ne va pas rencontrer les cellules nerveuses avec lesquelles il est programmé pour se connecter. La conséquence peut alors être un défaut de la fonction remplie normalement par ces neurones.

Tous les neurones trouvent-ils leur cible ?

Un des principes qui régit l'établissement des connexions est l'élagage : un neurone va dans un premier temps établir des synapses avec de nombreuses autres fibres nerveuses, puis, dans un second temps, certaines de ces connexions

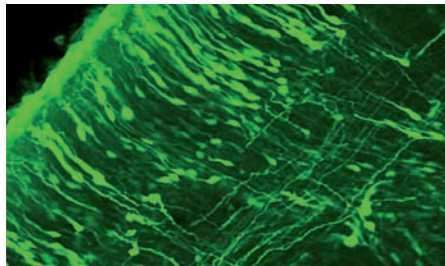
vont dégénérer et disparaître, alors que d'autres, qui deviennent actives et transmettent de l'information nerveuse, persistent et se renforcent. De la même façon, certains neurones subissent une mort suicidaire, programmée génétiquement, et disparaissent après avoir pourtant réalisé tout ce travail de migration et de connexion... On peut penser qu'il existe, au moment de la connexion avec la bonne cible, un signal qui agit sur le neurone pour l'empêcher de se suicider et lui permet, au contraire, de persister.

Une telle précision laisse penser que tout est contrôlé par un programme minutieux inscrit dans les gènes...

Tout n'est pas inscrit dans les gènes, car leur nombre ne permet pas d'expliquer la mise en place aussi précise de centaine de milliards de cellules. Il est incontestable que certains gènes jouent un rôle important, mais ils sont eux-mêmes « allumés » ou « éteints » c'est à dire activés ou inactivés par d'autres facteurs : d'autres gènes, mais aussi le temps, la température, la présence de certains neuromédiateurs ou de substances chimiques. De nombreuses expériences suggèrent ainsi que l'activité électrique présente dans le système nerveux influe sur le câblage des neurones entre eux, en agissant par exemple sur la vitesse du guidage, mais aussi sur les synapses qu'ils établissent.

Certains facteurs extérieurs peuvent-ils troubler le bon développement embryonnaire du cerveau ?

Certaines substances perturbent le plan de migration des neurones, ce qui les conduit à se connecter dans des zones où ils n'auraient pas dû établir de synapses. Une des conséquences de telles anomalies du câblage peut être



Migration neuronale dans l'hippocampe

la survenue de crises d'épilepsies, qui correspondent à des décharges électriques anarchiques. Ainsi, après des injections de substances toxiques chez le rat, certains neurones établissent des connexions « anarchiques », qui constituent alors une voie de propagation électrique qui s'étend à tout le cerveau sous la forme d'une crise d'épilepsie. Toute atteinte sur l'embryon, qu'elle soit chronique, liée au stress ou à une irradiation, même d'apparence bénigne, peut agir sur ces phases précoces du développement et entraîner des défauts et des anomalies. Et les effets vont être d'autant plus graves que l'agression sera précoce. Je vous rappelle que des données épidémiologiques montrent clairement que des stress chez la femme enceinte comme dans des modèles animaux ont des conséquences sur le poids du bébé à la naissance, une probabilité accrue de toute une série de pathologies qui vont de la schizophrénie en passant par des maladies cardio vasculaires, une hyperactivité, un retard de l'acquisition du langage, etc.

A partir de quand le cerveau de l'embryon est-il actif ?

Nous avons démontré que, chez les macaques, cette activité électrique n'était pas présente avant quatre-vingts jours de vie embryonnaire, même si les circuits

neuronaux sont en place. Et on peut penser que cette activité apparaît encore plus tard chez l'homme, puisque l'embryon humain se développe à un rythme plus lent. Je pense donc qu'avant le troisième mois de grossesse, il n'y a pas d'activité électrique significative dans l'écorce cervicale chez l'embryon.

Quel est votre point de vue sur l'utilisation éventuelle d'embryons dans des buts de recherche ?

Nous avons la chance d'avoir en France un Comité national d'éthique qui gère ces questions avec beaucoup d'efficacité et en les examinant sous les différents angles (religieux, éthique, etc.). Pour ma part, je n'ai pas de problèmes sur le principe d'utiliser des tissus obtenus après une interruption volontaire de grossesse (dans certaines conditions contrôlées). Je suis plus réservé sur les effets d'annonce de toutes les choses merveilleuses que l'on va pouvoir faire avec des cellules souches et leur transplantation dans le cerveau pour corriger des anomalies, qu'elles soient génétiques ou post-traumatiques. De la même façon, il y a un peu d'exagération en ce moment sur les bienfaits attendus des thérapies géniques et de la cartographie du génome humain. Mais, clairement, les avancées des connaissances que ces recherches permettent ne peuvent pas ne pas avoir de retombées, *in fine*, sur la durée d'espérance de vie. La meilleure garantie est finalement, comme toujours : plus de recherche fondamentale de qualité accompagnée d'applications thérapeutiques quand suffisamment de données convergentes ont été obtenues.

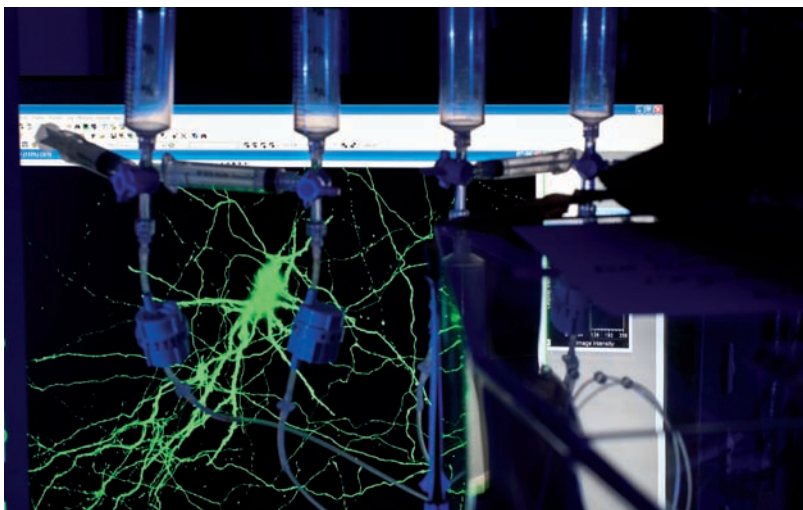
Entretien réalisé par Pedro Lima

ADMINISTRATION DE LA RECHERCHE, THÉRAPIE GÉNIQUE ET TRADUCTION DE LA RECHERCHE

MÉDECINE & SCIENCES, AVRIL 2010, VOLUME 26, ÉDITORIAL PAR YEHEZKEL BEN ARI

Nous vivons une époque formidable ! La généralisation de la quantification à tout prix des qualités d'une recherche et de l'évaluation des chercheurs (une note et un tableau pour simplifier le travail administratif), des brevets comme haute distinction d'une rentabilité qui va inmanquablement résoudre le problème du chômage, une évaluation basée sur les scoop publiés par des revues à « fort impact » dont la durée de vie est souvent celle d'un soupir, et une mise sous tutelle de la recherche à l'ancienne dans laquelle on pouvait encore vouloir passionnément comprendre un mécanisme, s'extasier devant la sagesse de mère nature et prendre des risques pourtant seules avenues permettant justement de découvrir les Graal qui vont permettre d'améliorer la vie de nos compatriotes et guérir les maladies qui résistent souvent aux traitements que nous proposons. Dommage car au passage on aura perdu aussi bien notre spécificité que l'attrait de la nouvelle génération qui déserte sans états d'âme nos facultés des sciences au profit d'écoles de commerce. Quand on lit les appels d'offres européens avec des déclarations tonitruantes du style : « nous voulons des projets à risque », mais qu'il est en même temps impératif de dire exactement ce que nous allons découvrir dans 14 à 18 mois... et confirmer ensuite que nous avons bien découvert ce que nous avons prévu, cela n'est plus de la recherche, c'est du retour surinvestissement, des prises de risque sans risque, bref une vision économiste (quand celle-ci est raisonnable). Le pire c'est que même les fondations caritatives s'y mettent et rendent l'administration impossible et l'utilisation des fonds kafkaïenne. Les sommes promises doivent être d'emblée utilisées comme prévu, les overhead qui auraient pu donner un peu de souplesse ne servent finalement pas à grand-chose car encadrés à la virgule près. On ne peut plus payer un étudiant en thèse, changer d'avis et acheter un appareil imprévu sauf à remplir x formulaires et accroître encore le pourcentage des ressources durement acquises à recruter encore plus d'administratifs. La recherche est au service de l'administration. On pourrait penser que tout cela n'est qu'administratif, sauf que cela se conjugue avec un assèchement des moyens et donc une plus grande dépendance dans des ressources externes notam-

ment caritatives et cela a forcément un coût. Ainsi, bon nombre d'équipes sont bien obligées de changer de sujet et aller là où il y a des moyens, ce qui se traduit par une perte de « biodiversité », une plus grande concentration au profit de domaines à la mode et la boucle est bouclée : plus de lisibilité, plus d'attractivité donc plus de moyens, etc. Prenons un exemple : la thérapie génique des maladies neurologiques. On assiste à une véritable « génétomanie » due à l'extraordinaire essor des approches génétiques qui a révolutionné nos outils et nous permet de faire des choses encore impensables il y a peu. L'envers de la médaille est que la génétomanie permet des messages faciles, se « vend » bien et colle bien avec des promesses tous azimuts - demain on guérit tout - y compris dans des domaines comme les maladies neurologiques où la thérapie génique reste improbable : les maladies majoritaires sont à faible contribution génétique ou mettent en jeu des complexes multi-géniques et surtout, nous devons prendre en compte l'extraordinaire plasticité des réseaux de neurones qui s'adaptent et réagissent à la mutation. Ainsi, bon nombre de mutations commencent à faire des dégâts *in utero*, générant des réseaux aberrants qui vont empêcher la construction d'un réseau cortical fonctionnel¹. Si l'on veut précéder ces réarrangements, il faut intervenir très tôt. Dans un modèle animal utilisant une stratégie d'interférence ARN *in utero* de la double cortine - protéine impliquée dans la migration et dont la mutation induit la formation d'un double cortex avec retard mental et épilepsies -, on observe un double cortex chez les rongeurs. Si l'on essaie ensuite de corriger cela en introduisant les bons gènes par thérapie génique, on s'aperçoit que la réparation par transfection du bon gène n'est possible que pendant la première semaine de vie post-natale donc *in utero* chez l'homme, après c'est trop tard². On comprend les limites de l'approche. Curieusement, l'invalidation *in utero* de protéines impliquées dans d'autres maladies « tardives » comme la maladie d'Alzheimer induit aussi des désordres migratoires. On comprend dès lors la difficulté de thérapies correctives de type génétique. Les sommes énormes investies dans le tout génétique par l'AFM sont discutables à cette aune et il est regrettable que les fondations les plus généralistes qui aident la recherche en fonction de la qualité du projet sans ornière thématique comme la FRM soient du coup moins dotées. Sur un plan plus conceptuel, tout se passe comme si on espérait encore guérir des maladies sans en comprendre la genèse et les



Un neurone d'hippocampe à l'imagerie.

mécanismes ou pour utiliser des termes à la mode, découvertes en médicaments. Pour traduire une langue, il faut peut-être un peu la comprendre d'abord. Manquent cruellement à l'appel dans ce but des experts en physiologie, modèles animaux, biochimie, anatomopathologie etc., sciences asséchées par les concentrations financières, administratives, et la recherche du court terme. Combien de laboratoires étudient encore les malformations liées aux anoxies fœtales, aux accidents cérébro-vasculaires, aux épilepsies et traumatismes crâniens, le vieillissement cérébral des neurones, des vaisseaux, etc., pourtant principaux fournisseurs de maladies et de séquelles neurologiques. Il convient, par conséquent, de respecter « les fondamentaux de la recherche » à savoir sa biodiversité intrinsèque, le soutien du projet en fonction de son intelligence et de sa qualité sans tenir compte des applications promises de façon artificielle. Le problème du passage des découvertes aux applications est plus dû au cloisonnement de la recherche et à une incapacité certaine des décideurs privés comme publics à voir puis exploiter les découvertes faites. Pasteur avait bien résumé le débat en disant « il n'y a pas de recherche appliquée, il y a des applications de la recherche fondamentale ». Je prendrai deux exemples pour terminer. Après des années de discussions, la haute autorité européenne des médicaments a - enfin - décidé que les médicaments autorisés pour utilisation chez des enfants devront avoir été testés sur de jeunes animaux. Jusqu'à maintenant, pour donner un médicament à un

nourrisson, il suffisait de prendre un médicament utilisé chez l'adulte et faire un ratio en fonction du poids ! Cela est assez étonnant car quiconque a travaillé un peu sur le cerveau immature sait que tout ou presque est différent du cerveau adulte, y compris les propriétés pharmacologiques des courants ioniques qui peuvent parfois se traduire par des effets opposés sur le cerveau de la mère et de son embryon³. Problème de communication ou de composition des commissions qui décident ? À partir d'une observation

apparemment sans implications cliniques - les neurones immatures ont des concentrations élevées en chlore intracellulaire et cela s'accroît encore après des crises d'épilepsies -, on est arrivé à proposer un diurétique, qui évacue le chlore intracellulaire, pour traiter des épilepsies du nourrisson. On comprend mieux pourquoi le phénobarbital, qui reste la molécule de première intention, aggrave pourtant souvent les crises. Encore plus étonnant peut être, nous avons pu montrer⁴ que lors de l'accouchement, l'hormone ocytocine qui le déclenche génère aussi une baisse des niveaux de chlore intracellulaire entraînant une véritable anesthésie préparatoire du futur bébé et une plus grande résistance aux épisodes anoxiques qui interviennent parfois. Ce qui a aussi d'importantes implications. La détermination d'un bon mécanisme aboutit presque toujours à des applications... après un délai raisonnable. Comme dirait I. Asimov « la connaissance pose des questions auxquelles l'ignorance ne répond jamais ».

Y. Ben Ari

1 Ben-Ari Y. Neuro-archaeology : pre-symptomatic architecture and signature of neurological disorders. *Trends Neurosci* 2008 ; 31 : 626-36.

2 Manent JB, Wang Y, Chang Y, et al. Dcx reexpression reduces subcortical band heterotopias and seizure threshold in an animal model of neuronal migration disorder. *Nat Med* 2009 ; 15 : 84-90.

3 Ben-Ari Y, Gaiarsa JL, Tyzio R, Khazipov R. GABA : a pioneer transmitter that excites immature neurons and generates primitive oscillations. *Physiol Rev* 2007 ; 87 : 1215-84.

4 Tyzio R, Cossart R, Khalilov I, et al. Maternal oxytocin triggers a transient inhibitory switch in GABA signaling in the fetal brain during delivery. *Science* 2006 ; 314 : 1788-92.

L'ÉTAT RAISONNE TROP À COURT TERME

REVUE VIVA, DÉCEMBRE 2008, TEMPS PRÉSENT

Découvert il y a vingt-cinq ans, le virus du sida pourrait-il encore l'être aujourd'hui ? On peut se poser la question après la journée mondiale contre le sida. Le pilotage politique de la recherche conduit en effet à concentrer les moyens, en baisse sur quelques secteurs « porteurs », au détriment de disciplines jugées mineures et non rentables. Illustration à l'Institut de neurobiologie de la Méditerranée, à Marseille.

Au bout du complexe scientifique de Luminy, à Marseille, adossé à la colline, de l'autre côté des calanques, se dresse l'Institut de neurobiologie de la Méditerranée (Inmed). Œuvre du Norvégien Kjetil Thonsen, architecte à qui l'on doit la bibliothèque d'Alexandrie, ce bâtiment aéré, lumineux et très contemporain abrite un laboratoire de l'Inserm (unité 901) d'une centaine de personnes, dont 30 chercheurs.

Dirigé par Yehezkel Ben Ari l'Inmed représente l'excellence en matière de recherche fondamentale dans les sciences du cerveau. Ce laboratoire public a démontré, voilà deux ans, que la femme enceinte informe et prépare son bébé à l'accouchement grâce à la libération d'une hormone - l'ocytocine - dans le sang. L'ocytocine qui stimule les contractions (ce que l'on savait), joue également un rôle d'anesthésiant, avant l'accouchement, pour préparer le cerveau de l'enfant à naître à affronter un éventuel manque d'oxygène.

FINANCEMENT SUR PROJET

Cette découverte extraordinaire a des retombées importantes sur la prévention des accouchements prématurés. Elle est l'aboutissement inattendu de

vingt ans de recherche dans le domaine des neuromédiateurs. « Un chercheur ne sait pas à l'avance ce qu'il va découvrir le radium, les rayons X, le laser, l'imagerie cérébrale ou encore les biotechnologies sont autant d'exemples de découvertes issues de la compréhension des mécanismes. Or, conséquence du désengagement de l'Etat de la recherche, les financements la recherche (ANR), de l'Europe, de fondations privées - bien moins nombreuses qu'aux Etats-Unis, etc. Nous devons nous vendre au plus offrant ! »

Valérie Crépel, directrice de recherche à l'Inmed, a récemment fait les frais de cette politique. Elle s'est vu refuser le financement d'un projet de recherche sur « la réorganisation des réseaux de neurones à la suite de crises d'épilepsie ». « L'ANR ne finance que 10 à 20% des projets de biologie santé qui lui sont soumis privilégiant les plus appliqués. Le mien est lié à une maladie, mais à un niveau trop fondamental pas assez clinique pour elle. Or il faut savoir qu'un projet représente déjà plusieurs années de recherche. Il faut nous laisser plus de latitude, de liberté dans notre travail. »

Le pilotage politique de la recherche, privilégiant les retombées industrielles, a un autre effet pervers : il néglige des pans entiers d'activités, à commencer par les sciences humaines et sociales. L'exemple le plus frappant est celui de la recherche génétique, qui s'est vu allouer des moyens colossaux - y compris en l'absence de retombées thérapeutiques -, au détriment de la physiologie ou du biomédical, par exemple.

Certaines disciplines ont même été purement et simplement abandonnées.

C'est le cas, par exemple, de l'entomologie, pourtant décisifs dans la compréhension des mécanismes relatifs aux écosystèmes ou à la transmission des virus par les insectes. La toxicologie fait également partie des disciplines jugées non prioritaires... alors même qu'il y a beaucoup à apprendre des facteurs environnementaux dans l'apparition de certains cancers.

A l'Inmed, Anne-Laure Pélissier a le statut particulier d'hospitalo-universitaire Enseignante chercheuse à l'hôpital la Timone de Marseille elle est spécialisée en toxicologie judiciaire, une discipline très confidentielle - donc mal dotée en crédits publics. Mais elle travaille sur un axe jugé prioritaire en santé publique : l'addictologie. La biologiste a rejoint l'Inmed parce que son domaine de recherche - les retentissements sur la maturation du cerveau fœtal de l'exposition *in utero* à des substances psychotropes - recoupait celui du laboratoire sur les neurotransmetteurs. « Je faisais auparavant de la toxicologie *post mortem*. Ce n'est plus possible aujourd'hui, faute de crédits. Cela pose la question de la place laissée aux microdisciplines. » Apparemment, aucune !

CHERCHEURS... EN PRÉCARITÉ

Derrière sa façade high-tech renfermant les multiples facettes du métier de chercheur, y compris des start-up, l'Inmed héberge également des chercheurs en situation de précarité. Les thésards - entendez des étudiants de niveau bac +5 minimum, préparant leur thèse sur trois ou quatre ans - sont tributaires des bourses, octroyées au compte-gouttes, et vivent à coups de contrats de un an,

renouvelés ou pas, payés 1200 ou 1300 euros par mois - Romain Nardou est l'un d'entre eux « Quasiment la moitié de ma promotion en Master 2 a dû arrêter ! L'absence de débouchés signifie aussi que l'état français investit à fonds perdus dans la formation des chercheurs, qui finissent au chômage ou à l'étranger », analyse, lucide, ce jeune homme de vingt-cinq ans.

Quant aux postdoctorants, c'est-à-dire sans poste de titulaire, ils gagnent en moyenne de 1500 à 2000 euros mensuels à bac + 10 ou 12 ? Jean-Bernard Manent vingt-huit ans, est vacataire à l'Inmed, dans le cadre d'un contrat à durée déterminée. Et ce, malgré sa thèse et deux ans

passés à l'université du Connecticut, aux Etat-Unis. « On me proposait de m'embaucher à 50 000 dollars par an, mais je suis revenu à Marseille pour des raisons personnelles. »

Comment, dans ces conditions, bâtir un projet de vie : enfant, prêt immobilier, etc. ? Difficile pour l'Inmed, comme pour tous les laboratoires de recherche publique en général, de susciter des vocations parmi les jeunes. Constance Hammond, chercheuse en neurobiologie à l'Inmed, a créé en 2004 une association pour initier un large public à l'action et à la démarche scientifique. Tous chercheurs accueille des élèves de collèges, lycées et BTS de la région afin

qu'ils mènent et valident des expériences *in situ*, trois jours durant, supervisés par des thésards. « Il faut ouvrir les labos aux jeunes, y compris ceux des quartiers défavorisés, pour qu'ils apprennent à réfléchir de façon critique comme nous. Ils travaillent par petits groupes et restituent leurs conclusions devant un chercheur. Nous accueillons aussi des membres d'associations de malades, désireux d'en savoir plus sur la maladie qui les frappe et sur les recherches en cours », détaille Constance Hammond, qui a su mobiliser les collectivités locales autour de son projet.

Karine Pollet



Des doctorants à leur poste d'électrophysiologie.

LA FRONDE DES CHERCHEURS S'AMPLIFIE

LA PROVENCE, 13 JANVIER 2004

Plus de 5 000 signatures rassemblées hier au bas de la pétition mettent en cause les coupes budgétaires. Le Premier ministre Jean-Pierre Raffarin tente d'apaiser les esprits.

Plus de 5 200 signatures avaient été rassemblées hier soir par les auteurs de la pétition sur « la recherche en danger » : un beau succès pour un mouvement lancé sur Internet le 7 janvier seulement ; un camouflet pour Claudie Haigneré, la ministre de la Recherche et des Nouvelles Technologies, qui tente avec difficulté d'éteindre l'incendie qui couve dans les laboratoires. Le Premier ministre, Jean-Pierre Raffarin, a volé à son secours lors de la présentation des vœux à la presse qui s'est déroulée hier à Matignon. « Il est faux de dire que les moyens de la recherche publique diminuent dans notre pays, a martelé le chef du gouvernement. La recherche a toute sa place dans la stratégie de l'intelligence de la France ». Des propos qui ne semblent pas convaincre les directeurs de laboratoires publics qui, en signant cette pétition, menacent de démissionner collectivement de leur poste faute de moyens. Et qui alimentent la polémique : « Ce gouvernement propose aux jeunes scientifiques de devenir des intermittents de la recherche » commente Roger-Gérard Schwartzenberg, le prédécesseur de Claudie Haigneré au ministère. La France est pourtant apparemment bien lotie puisqu'elle consacre 1,03 % de son PIB à la recherche alors que la moyenne au sein de l'Union européenne plafonne à 0,77 %. Mais elle est concentrée dans quelques domaines, comme le nucléaire et le spatial, et le privé n'est que très timidement engagé. Les signataires de cette pétition dénoncent essentiellement l'écart entre le discours de Jacques Chirac et du gouvernement qui affichent la recherche comme une priorité nationale et la réalité du budget 2004 qui se traduit par la suppression de 550 postes de titulaires remplacés par des CDD de trois à cinq ans. « La recherche a besoin de durée pour être efficace », résume un chercheur marseillais.

LE DIRECTEUR DE L'INSTITUT DE NEUROBIOLOGIE DE LA MÉDITERRANÉE TÉMOIGNE

Yehezkel Ben Ari : « C'est une génération que l'on sacrifie » La colère qui secoue le monde de la recherche publique semble très soudaine... »

« Le malaise est très profond. Si le mécontentement explose publiquement aujourd'hui c'est par ce que nous subissons le budget le plus catastrophique de ces vingt dernières années. Les jeunes chercheurs ne trouvent plus de débouchés, les meilleurs d'entre eux fuient aux Etats-Unis. Ce pays est tout simplement en train de sacrifier une génération de chercheurs. Et tout ça pour des économies de bouts de chandelle car ce sont des sommes ridicules qui sont en jeu... A ce rythme, on va faire de la France un vrai désert ».

Comment se traduisent au quotidien ces difficultés budgétaires ?

« Personnellement, je n'ai pas à me plaindre puisque nous venons de nous installer dans une superbe unité à Luminy. Par contre, je n'ai pas les moyens de retenir dans mon équipe les meilleurs thésards. Comment voulez-vous séduire un jeune scientifique d'un niveau Bac + 11 avec un salaire d'environ 2 000 euros ? Avec un contrat de trois ou cinq ans seulement, comme le propose ce gouvernement !? ».

Le gouvernement veut inciter le privé à investir davantage. Est-ce la solution ?

« A Los Angeles, un producteur célèbre vient d'engager 280 millions de dollars dans la construction d'une nouvelle fac de médecine : je n'imagine pas de fac Bettancourt en France... Ce n'est pas dans notre mentalité. Je pense surtout que l'on fait, pour des raisons idéologiques, un mauvais procès aux chercheurs en mettant en cause la rentabilité de leurs travaux. C'est une ineptie car, comme le disait Pasteur, il n'y a pas de recherche appliquée, il n'y a que des applications de la recherche ».

Propos recueillis par Michel-Philippe Caret

LES CHERCHEURS FINIRONT-ILS PAR SE FAIRE ENTENDRE ?

MARSEILLE L'HEBDO, 18 FÉVRIER 2004, DITES-NOUS, YÉZÉKIEL BEN-ARI, DIRECTEUR DU LABORATOIRE INMED ET PORTE-PAROLE RÉGIONAL DU COLLECTIF « SAUVONS LA RECHERCHE »

Une cinquantaine de personnalités - chercheurs, médecins, patrons d'entreprises... - se réunissent le 18 février à l'Agora des Sciences pour établir un état des lieux de la recherche dans la région. Les conséquences du projet de loi de la ministre de la Recherche, qui a fait descendre les chercheurs dans la rue, seront évidemment évoquées, à l'appel du collectif « Sauvons la recherche ».

Quels sont les principales revendications du collectif ?

« On note trois points capitaux. En premier lieu, les chercheurs dénoncent la baisse catastrophique des budgets alloués aux organismes de recherche Inserm et CNRS, ce qui pèse évidemment sur leur fonctionnement et leur travail. La baisse, ensuite, au niveau du

recrutement : c'est un signal fort vers les jeunes chercheurs pour leur dire « on ne veut pas de vous ». Enfin, nous demandons que des assises de la recherche - des vraies - soient organisées. On nous promet des choses pour 2010, mais il n'y aura peut-être plus de recherche à cet horizon.

Le collectif est-il représentatif ?

Au niveau national, près d'un chercheur sur deux a signé l'appel de « Sauvons la recherche » et nous avons collecté près de cent mille signatures de soutien (hors chercheurs). Dans la région, 70 % des directeurs de laboratoire Inserm et 50 % des directeurs de labo CNRS démissionneront de leur mandat administratif le 9 mars prochain, si nous ne sommes pas entendus.

Justement, pensez-vous arriver à vous faire entendre du gouvernement ?

C'est paradoxal : Jacques Chirac insiste régulièrement sur l'importance de la recherche fondamentale et le gouvernement reste sourd à nos demandes, qui concernent quelques postes, pas grand-chose en regard du milliard et demi accordé aux cafetiers, par exemple. Notre mouvement n'est ni syndical ni corporatiste : il regroupe des chercheurs, mais également des chefs d'entreprise, des industriels qui ont compris le rôle crucial de la recherche fondamentale pour la recherche appliquée. Et que la croissance économique de demain ne sera pas liée au pétrole ou au charbon. Mais à la matière grise.

NR

LA NEUROBIOLOGIE EN CONGRÈS AU GOLFE

LA PROVENCE, AVRIL 2009

Dans la grande salle du théâtre du Golfe, plusieurs chercheurs échangent en anglais autour des neurones et de leur plasticité. Pour la 7^e année consécutive, Yezekiel Ben-Ari, directeur de l'Institut de neurobiologie de la Méditerranée et ciotaden, a invité le gratin mondial de la spécialité à trois jours de congrès, avec l'appui du service « santé famille » de Lionel Valéri.

Le thème de 2009, la neuroarchéologie, « L'idée, c'est d'essayer de déceler les premiers signes d'une maladie neurobiologique avant que le malade n'aille de lui-même consulter son médecin à

cause de symptômes visibles. » En clair, les tremblements de Parkinson sont déjà la preuve d'une maladie bien installée. Mettre en place les outils d'un dépistage précoce, à l'instar de la campagne sur le cancer du sein, permettrait une prise en charge plus efficace des maladies. Pour en discuter au Golfe, on croise des candidats au Nobel, des cliniciens des plus grands services américains, ukrainiens ou japonais... « En sept ans, le rendez-vous de La Ciotat est devenu célèbre, se félicite Yezekiel Ben-Ari, lui-même chercheur de stature internationale. Certains chercheurs qui

sont demandés partout bloquent leurs agendas pour venir ici à leurs frais. » Reste qu'ils devront revoir leur plan de vol l'an prochain, le Congrès international de neurobiologie déménageant pour Amsterdam. Le budget de la manifestation s'élève à 20 000 €. « Ici, je crois que les caisses sont vides (la Ville a ramené de 8 à 2000 € sa participation) (NDLA). « A Amsterdam, j'ai obtenu des financements », confie Yezekiel Ben-Ari qui n'exclut toutefois pas un retour à La Ciotat en 2011.

GL



L'animalerie de la plateforme post-génomique (PPGI).

À LUMINY, DES SOURIS ET DES HOMMES VONT PERCER LES SECRETS DU CERVEAU

LA PROVENCE, 19 MAI 2009, MARSEILLE

Un millier de rongeurs, une centaine de chercheurs, réunis pour un challenge scientifique qui pourrait révolutionner la connaissance du cerveau. Voici résumé le programme de la nouvelle plate-forme « post-génomique », inaugurée hier à l'Institut de neurobiologie de la Méditerranée (Inmed) de Luminy. « Grâce à cet équipement unique en Europe, nous allons reproduire *in utero*, chez des fœtus de souris, les altérations du cerveau qui sont à l'origine de nombreuses maladies neurologiques », résume Yehezkel Ben Ari, le charismatique directeur de l'Inmed.



Mieux comprendre comment se construit le cerveau lorsqu'il est affecté par ces mutations génétiques permettra de progresser dans la connaissance, et dans un second temps les traitements du retard mental, de l'autisme, de la maladie de Parkinson, de l'épilepsie, de la schizophrénie. Financé par l'Inserm à hauteur de 640 M€, ce nouveau plateau de pointe a également bénéficié d'un soutien important du Conseil régional (540 M€). De quoi assurer à l'Inmed la poursuite de ses travaux dans un domaine (les neurosciences), où il est mondialement reconnu.

Car l'autre réussite de l'Inmed, c'est sa délocalisation à Marseille, « qui avait à l'époque laissé sceptiques pas mal de confrères », se souvient Alfonso Represa, chef de recherches. Or, depuis qu'il a quitté Paris et la maternité de

Port-Royal il y a 10 ans, avec chercheurs et bagages, ce laboratoire a multiplié les publications innovantes. « Je ne regrette rien », sourit Yehezkel Ben Ari, à l'origine de cette aventure marseillaise. « Au départ, nous étions 30 chercheurs, aujourd'hui nous sommes plus de 100, dont des post-doctorants de 10 nationalités. Nous avons fait ici davantage de découvertes qu'à Paris et nous avons créé deux sociétés de biotechnologie qui volent désormais de leurs propres ailes ». Soutenu dès le départ par

les collectivités, l'Inmed a su s'intégrer dans le pôle des neurosciences à Marseille, qui est l'un des plus riches d'Europe. Seul bémol : « La desserte du campus de Luminy est toujours aussi désastreuse. Toutes les grandes villes ont pourtant compris l'intérêt économique de mieux intégrer ses facs. Ici, on a l'impression de travailler au bout du monde... »

Sophie Manelli

YEHEZKEL BEN-ARI GRAND PRIX INSERM 2009

LA RECHERCHE, ACTUALITÉS, JANVIER 2010

Le grand prix INSERM de la recherche médicale a été décerné à Yehezkel Ben-Ari pour ses travaux sur la maturation du cerveau et l'épilepsie.

C'est un batailleur énergique et persuasif, quelqu'un qui sait faire bouger les choses », déclare Alfonso Represa, directeur de l'institut de neurobiologie de la Méditerranée, à propos de Yehezkel Ben-Ari. Il collabore avec lui depuis plus de vingt ans. Ses travaux lui ont valu une reconnaissance internationale », ajoute-t-il. Il se voit aujourd'hui décerner le grand prix Inserm de la recherche médicale.

Haut en couleur et charismatique, Ben-Ari détonne un peu dans la recherche française. Depuis qu'il a débarqué en France en 1966, ce natif du Caire s'est consacré à l'étude du cerveau.

La description de l'épilepsie temporale, qui représente 30% des épilepsies de l'adulte, figure parmi ses travaux les plus importants. À la fin des années 1970, il développe un modèle animal de cette maladie : « Nous avons montré que les crises entraînent la formation de nouvelles connexions neuronales qui contri-

buent à leur tour à engendrer de nouvelles crises », explique le neurobiologiste. Un phénomène en cascade qu'il qualifie de plasticité réactive. Ben-Ari s'intéresse ensuite à la maturation du cerveau. Et découvre qu'un neurotransmetteur, le GABA, a une action excitatrice sur l'activité cérébrale des nouveau-nés alors qu'elle est inhibitrice chez l'adulte. Cette découverte a eu des retombées importantes. Notamment auprès des femmes enceintes épileptiques, traitées auparavant avec des médicaments susceptibles de nuire à l'embryon parce qu'ils ciblent le GABA. Depuis, étudier les effets de l'environnement sur le cerveau du bébé à naître est devenu l'une de ses priorités. Ben-Ari, toujours très actif à 66 ans, rêve de créer une fondation.



Sculpture de P. De Grauw, « Le roi se meurt », bronze.

RÉSOLUMENT PLURIEL

LA MARSEILLAISE, 9 NOVEMBRE 2010

Malgré son phénotype tout à fait levantin, Yehezkel Ben Ari (né au Caire en 1943) est un vrai faux nonchalant, qui aime les digressions autant qu'elles lui permettent de saisir au vol la cible convoitée et, tout compte fait, de lui faire gagner un temps précieux toujours à réinvestir.

Le voilà donc en amphitryon d'une nouvelle exposition de sculptures et peintures, présentes à l'Institut de neurobiologie de la Méditerranée (Luminy) jusqu'en février de 2011. Mais c'est ce que j'ai voulu faire depuis le début. Créer ici dans ce bel édifice un lieu où le savoir et l'art se télescopent. A titre d'exemple, je suis parfaitement heureux que le projet de l'École des jeunes chercheurs, conduit par mon épouse Constance Hammond chercheuse elle aussi, ait récemment suscité l'intérêt du gouvernement dans l'optique d'une transposition au reste de la France. Il est ainsi fait le Pr Ben Ari, à peine on lui tend une perche qu'il se saisit déjà d'une autre, pour vous en faire partager la primeur. Rapide retour en arrière. En 1999, Ben Ari décide de renverser la « table » du train-train scientifique et de parier sur l'aventure de la délocalisation de la prestigieuse U29 (Inserm) de Port Royal. Il débarque donc à Marseille en réalisant l'exploit de convaincre la quasi-totalité de l'équipe de le suivre dans ce qui pourrait devenir une galère. Mais il est clair aussi, que ce cerveau International n'entend pas faire loger ses collaborateurs dans un de ces vilains préfabriqués que l'on aménage à la hâte. Yehezkel Ben Ari, en migrant vers le sud, entend ne rien perdre tout au

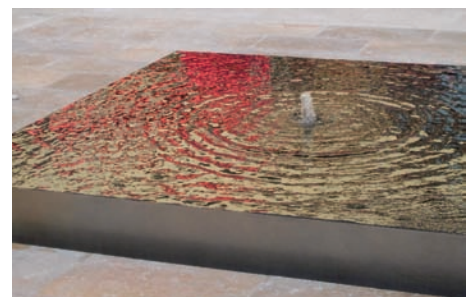
contraire. Grâce à un activisme pragmatique qu'on ne lui connaissait pas, il obtient de l'ensemble des collectivités territoriales le budget nécessaire à l'érection de ce nouveau bâtiment - conçu par le cabinet d'architecture norvégien Snøhetta - inauguré en 2004, en même temps qu'il reçut son nouveau nom de « guerre » l'Institut de neurobiologie de la Méditerranée.

CECI N'EST PAS UNE FIN DE CARRIÈRE

Quand on lui demande, s'il songeait au moment de la création de l'Inmed à une telle fin de carrière, le père du concept de neuro-archéologie éprouve une certaine difficulté à répondre, sans en laisser rien paraître il fait diversion : « Je suis aussi professeur *Honoris Causa* à Liège, créateur d'une Fondation consacrée à la protection de l'enfant et la femme enceinte, ainsi qu'une bio-tech spécialisée dans l'essai de nouvelles molécules antiépileptiques. » On comprend mieux son embarras, d'autant qu'il n'y a pas réellement de rupture avec la période antérieure, les cinq ans et demi qui se sont écoulés avec la fin de son mandat de directeur, il continue de diriger une équipe de recherche au sein de l'Institut : développement et pathologie cérébrale. Yehezkel Ben Ari ne cesse de se multiplier et, à le suivre, on n'éprouve pas le sentiment de voir quelqu'un arrivé au faite de sa trajectoire.

DÉPLAIRE POLITIQUEMENT ET ÊTRE RECONNU SCIENTIFIQUEMENT

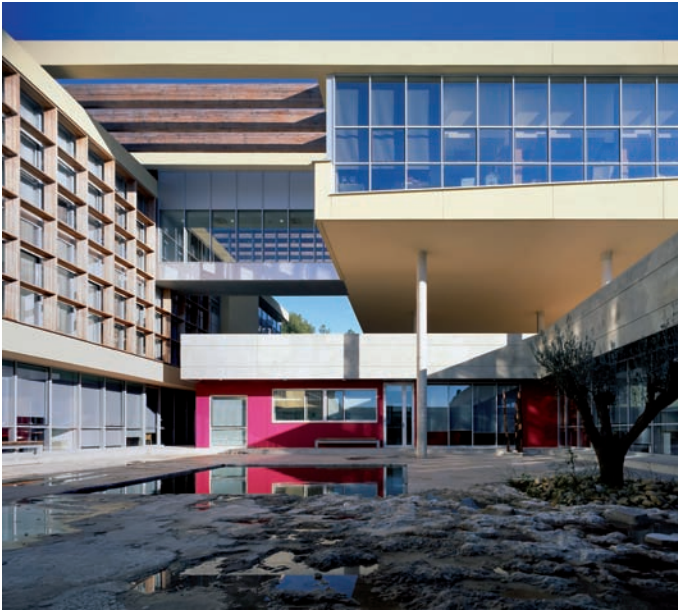
Faux nonchalant assurément, génial et prolifique aussi, il se paye le luxe de déplaire politiquement tout étant largement reconnu scientifiquement - médaillé 2009 de l'Inserm - depuis 2007 avec le mouvement de Sauvons la recherche : « Je crois que l'on a tort de conditionner l'intérêt et le financement d'une recherche en fonction de ce qu'elle



La fontaine du patio.



Sculpture de P. De Grauw, « En elle-même », bronze.



Patio intérieure - INMED.

peut rapporter tout de suite. Cela contribue à créer des chercheurs Kleenex. A ce titre, les lignes de crédit sous appel d'offres de l'Union européenne sont d'une bêtise absolue, puisqu'elles posent comme condition la garantie d'une valorisation de la recherche à un délai de deux ou trois ans. C'est une erreur car en vérité la découverte ne se programme pas les plus grandes se sont produites

par hasard ou du moins de manière inattendue. Après tout, aujourd'hui on ne sait pas du tout si la solution à la maladie d'Alzheimer ne jaillira pas d'un travail sur les poissons rouges », résume-t-il dans un sourire. Mais revenons au prétexte de ce nouveau rendez-vous, l'exposition « sculptures et peintures » en cours jusqu'en février 2011. Le Pr Ben Ari, dans un édite de présentation s'en explique : « L'Inmed, depuis sa fondation, se veut un centre d'accueil d'artistes afin à la fois d'être entouré d'œuvres d'art, permettre aux artistes d'exposer leurs travaux dans un cadre scientifique et confronter ainsi leurs visions et rapprocher la science de la vie (...) » Un programme ambitieux, à la mesure de l'enjeu des travaux de recherche poursuivis afin d'étendre le savoir sur le cerveau. Comme d'habitude, vous pourrez échanger agréablement avec l'ex-directeur de laboratoire, qui aura changé de casquette. Avec celle de « conservateur », il partage notre enthousiasme pour la peintre Yujeong Pyeon quand, en tentant de dépeindre ses toiles, nous qualifions son style de baroque glacé » - « Oui ? C'est tout à fait ça. » Le neurobiologiste galeriste reconnaîtra aussi parfois transiger avec son goût personnel, et il peut arriver que le choix tienne aussi à d'autres éléments d'ordre sociologique, étrangers à l'art . Rien de choquant à cela puisque Yehezkel Ben Ari est résolument pluriel.

Antonio Moreira

L'ART RAYONNE MÊME DANS LES COLLINES DE LUMINY

LA PROVENCE, ART ET EXPOSITION

Avec le Mont Puget en arrière-plan, le bâtiment de l'Institut de neurobiologie de la Méditerranée, conçu par le cabinet norvégien Snohetta, se détache dans le paysage naturel de Luminy.

A la beauté architecturale - le carrelage est en roche sciée dans la masse - s'ajoute un foisonnant déploiement d'art contemporain. Une initiative du

professeur Yehezkel Ben Ari, directeur et mécène. Pendant vingt ans, il a développé ce laboratoire prestigieux à Paris avant de s'implanter à Marseille en 2005. Surtout collectionneur de sculptures, il a commencé par un élève de Zadkine. Le choix des artistes est totalement personnel, cela n'a rien à voir avec le budget de l'Inserm. De son bureau au patio central à ciel

ouvert, l'art rayonne ainsi entre acquisitions d'œuvres permanentes (comme celles de Jean Leprêtre) et expositions temporaires (en ce moment, Françoise Hamel, Laurence Mallaret et Renaud Bergues). « Au départ, les chercheurs étaient contre, témoigne M. Ben Ari. Depuis, ça a changé leur vie ». Notamment par un généreux projet tourné vers les lycéens.



Sculpture « Les messagers » de P. De Grauw.

SAUVONS LA RECHERCHE

La recherche scientifique est un bien public. Certes, elle contribue à enrichir le pays, obtenir des brevets et découvrir des médicaments qui vont améliorer notre vie et réduire le chômage dans la compétition mondiale que nous subissons. Mais elle est bien plus que cela car elle constitue un élément central du niveau intellectuel et de la capacité d'innovation d'un pays. Malheureusement, certains gouvernements – souvent de droite – ne considèrent la recherche que sous l'angle du retour sur investissement, des brevets qu'elle va engendrer et de l'amélioration du PIB qui en résulte, oubliant la totale incapacité à prévoir le type de recherche qui permet ces avancées. En effet, la recherche est par définition rebelle aux ordres venus de là-haut et aux solutions toutes faites, elle suit ses voies avec un degré d'imprévisibilité énorme. Quasiment aucune découverte qui a profondément modifié notre vie ne résulte d'un acte prévisible... mais de découvertes qui au départ n'avaient aucune utilisation et application. Au départ, c'est cette incompréhension profonde entre le travail du chercheur, sa passion, sa volonté d'indépendance, sa capacité à travailler avec un salaire souvent ridicule et les pouvoirs publics qui ont engendré un mouvement de révolte fort et original. Celui-ci a montré d'abord combien, contrairement aux idées reçues, les scientifiques sont estimés par la population. Il a ensuite permis la tenue d'états généraux au cours desquels tous les problèmes ont été débattus, parfois avec âpreté, et combien la récupération par le politique de tout cela était *in fine* prévisible. Nous assistons à une véritable mise sous tutelle de la recherche au profit du court terme, avec des évaluations absurdes et répétées – le chercheur français est certainement parmi les plus évalués – à une domination complète par l'administrateur, avec des règles absurdes franco-ubuesques qui ont pour seul but de nous faire travailler à perte et gaspiller de l'énergie qui serait utile ailleurs ? Ce qui nous a fait dire que « si Pasteur avait été soumis au code des marchés publics, il aurait attrapé la rage ».



L'UNION POUR LA SANTÉ

LIBERTÉS, SEPTEMBRE 1996

Par le Comité directeur : Yezekiel Ben-Ari, directeur de Recherche au CNRS, professeur Jean Bernard, de l'Académie française, de l'Académie des Sciences, de l'Académie de Médecine, Jean-Pierre Bocquet, président de la Fédération des parents d'élèves de l'Enseignement public (d'utilité publique), professeur Christian Cabrol, député européen, professeur B. Christoforov, Chef de service à l'Hôpital Cochin, professeur Françoise Foretfe, Chef de service à l'Hôpital Broca, professeur Bernard Glorion, président de l'Ordre national des Médecins, professeur Philippe Lauret, Chef de service au CHU de Rouen, Marianne Grunberd-Manago, présidente de l'Académie des Sciences, professeur Philippe Meyer, professeur à l'Université Paris V, Jean Nouvel, architecte.

A aucun moment de notre histoire nous n'avons connu une médecine aussi passionnante, aussi riche et aussi prometteuse de progrès. Les greffes se multiplient et se banalisent ; des caméras explorent l'intérieur de notre corps, des drogues de plus en plus puissantes et sophistiquées modifient certains phénomènes psychiques.

Malgré cela, la population ne va pas bien. Les dépenses de santé augmentent de façon vertigineuse et dans tous les domaines : médicaments, examens de laboratoires, consultations, journées hospitalières, arrêts de travail, incapacité, invalidité ! Comme il faut un coupable, on dénonce les médecins. A tort. C'est tout un système qu'il convient de reconsidérer et d'adapter aux progrès scientifiques et aux besoins de l'homme contemporain pris dans un mode de vie et un environnement qui ne favorisent pas son développement harmonieux.

Car, quand nous parlons de « santé », ce n'est pas en son sens restrictif, l'absence de maladie, mais selon la définition de l'OMS : tout ce qui concourt au plein développement physique, mental et spirituel de l'homme.

Il ne faut pas entériner l'illusion que l'homme va bien parce qu'il est soigné. La multiplication des soins traduit, parfois, un échec de la médecine. A la limite, si les personnes étaient en bonne santé, les médecins devraient disparaître alors qu'au contraire ils se multiplient. Et certains ont même de la peine à vivre dignement alors qu'ils assument la profession la plus utile, la plus noble.

Les « patients » sont souvent mécontents de leur état, se plaignent de troubles multiples et, pour exprimer leur mécontentement, s'adonnent à des techniques parallèles, d'ailleurs souvent onéreuses, qui osent se dire « naturelles » alors que, le plus souvent, elles sont pratiquées par des charlatans.

Ainsi se manifeste dans l'opinion un courant de critiques par des livres, remettant en cause l'hôpital, la médecine, la prolongation de la vie, la naissance, les vaccinations, etc., sans parler des techniques psychiatriques qui sont souvent l'objet de contestations violentes. Donc, il y a un mouvement général de mécontentement malgré la réalité, le progrès scientifique considérable et des dépenses croissantes. La solution n'est dans pas dans une augmentation encore plus grande des dépenses, pas plus que dans la multiplication des recherches ponctuelles. Tout cela est nécessaire, mais pas suffisant. Il est prouvé que toujours plus d'hôpitaux, de médicaments et de découvertes ne satisfont qu'un aspect du problème et laisse persister un malaise auquel il faut maintenant répondre. Un grain de sable s'est donc glissé dans le rapport médecin-malade, couple malheureux qui vit souvent dans le malentendu.

Or les qualités professionnelles et humaines de chaque médecin ne sont absolument pas en cause ; alors que peut-être il serait utile de se pencher sur les conditions matérielles d'un médecin qui ne lui permettent pas toujours une disponibilité et un temps suffisant. Le médecin se voit confronté aujourd'hui à des problèmes qui dépassent le champ de ses compétences et de ses capacités thérapeutiques.

Un fait spécifique à notre société est, en effet, l'extension considérable du champ de la santé. Cette extension est la conséquence du droit à la santé que promet la société à l'individu. Toute souffrance physique et psychique devient pathologique, et le médecin se retrouve seul juge, arbitre et responsable du bonheur de chacun.

Les individus attendent de plus en plus de lui une prise en charge globale à travers les malaises physiques ou psychiques, ils posent au médecin les problèmes de leur vie sentimentale, professionnelle, sociale, etc.

Que le médecin le veuille ou non, il semble bien pourtant que son domaine s'arrête dès le moment où ses investigations le mènent au-delà des organes du malade, vers

une personne totale, une famille, des problèmes professionnels ou sociaux.

Au dialogue succède l'impuissance, le médicament consolation, la sclérose, le repliement. Il y a donc une « non convergence » de ce que demandent les malades et de ce que le médecin peut faire. Et c'est ce malentendu qui explique l'augmentation frénétique de la consommation médicale. Le patient insatisfait allant ailleurs demander plus.

Les difficultés viennent en effet de ce que chacun attend passivement que le médecin le rende heureux.

On ne peut plus aujourd'hui laisser croire aux individus qu'ils ont droit à une santé synonyme de bonheur de vivre sans qu'ils y participent pleinement. L'information est donc nécessaire. Elle a d'ailleurs déjà commencé mais aujourd'hui chacun en sait trop ou trop peu. Trop pour qu'il puisse être maintenu dans l'infantilisme du malade qui suivrait sans discuter les conseils qu'on lui donne ; trop peu pour qu'il puisse prendre en charge lui-même son propre équilibre. C'est pourtant le but auquel il faut tendre. Les connaissances médicales ne doivent plus être séquestrées par un petit nombre de personnes compétentes. C'est l'époque de la majorité médicale.

C'est à la fois une nécessité pour le bien de chacun et un droit. Une nécessité puisque, nous l'avons vu, le médecin ne peut prendre en charge la santé d'un patient qui incline, dans ce mot, sa vie toute entière. Un droit, parce que les hommes inclinent de plus en plus à toutes les grandes entreprises. On leur confie des voitures meurtrières, ils peuvent se tuer par le tabac, l'alcool et bien d'autres moyens, ils se gouvernent même par voie démocratique. Pourquoi le droit à participer à leur propre santé serait-il le seul à ne pas leur être reconnu ?

L'avènement de cette majorité médicale exige une

formation de tous. C'est l'un des buts que se propose l'UNION POUR LA SANTÉ. La connaissance doit se propager dans deux sens : un sens didactique, il faut connaître en détail les progrès scientifiques, favoriser la diffusion des connaissances médicales, multiplier les initiatives en faveur de l'éducation sanitaire des masses, créer une formation de la jeunesse en liaison avec des organismes spécialisés. Les pouvoirs publics s'y emploient. Une association indépendante comme la nôtre doit également y pourvoir.

La médecine ne doit plus s'éloigner chaque jour davantage de son but initial qui est de rendre à l'homme l'art de bien vivre.

Le rôle du médecin n'est pas de changer la société, mais néanmoins, il compte le devoir de faire connaître ce qu'il observe, car, se contenter d'effacer les symptômes lorsqu'ils surviennent, serait entériner l'illusion que l'homme va bien puisqu'il est soigné. De neutre et neutralisant qu'il est, le médecin doit devenir mobilisé et mobilisateur. Hier, incarnation du savoir tout-puissant et indiscuté, il doit aujourd'hui être un homme qui s'informe de la vie des autres, dont il ne sait souvent rien.

L'UNION POUR LA SANTÉ va constituer une large structure d'accueil, de dialogue et de réflexions d'une stricte indépendance politique, confessionnelle, idéologique, la seule, à notre connaissance, réunissant au plan national comme au plan régional, soignants et soignés, tous ceux qui sont directement concernés par les problèmes de la santé : médecins, infirmières, sages-femmes, assistantes sociales, directeurs d'hôpitaux, responsables d'associations familiales, de parents d'élèves, de maisons de jeunes, etc. Le progrès est l'œuvre des hommes. Il ne leur est pas imposé. Finalement, la santé ne doit plus être seulement la somme d'un certain nombre de guérisons.

LE TÉLÉTHON ET LE FINANCEMENT DE LA RECHERCHE MÉDICALE EN FRANCE

LIBÉRATION, MARDI 26 AVRIL 2011, REBONDS

Après les différents débats, conflits et discussions qui ont entouré le dernier Téléthon, en décembre 2010, il est temps de faire le point sur ce qui est le plus important : le financement de la recherche médicale en France. Le désenclavement des handicapés et de leur famille, les consultations multidisciplinaires, le transfert des avancées génétiques vers la pratique médicale, l'enthousiasme de milliers de personnes œuvrant ensemble attestent du succès justifié du Téléthon. Reste que, après vingt-cinq ans, l'opération est fragilisée par un tarissement des dons et des critiques d'autres associations, notamment sur sa prépondérance médiatique. Dans d'autres pays, Téléthon ne rime pas avec myopathie. Les Britanniques ont « Children in Need », les Espagnols « Gala Innocente », les Australiens « Channel Seven Perth Telethon » au profit d'hôpitaux pour enfants. Un débat serein pourrait éviter un échec du Téléthon qui ne bénéficierait à personne. Plusieurs points doivent être évoqués.

LA VULNÉRABILITÉ DE LA RECHERCHE PUBLIQUE

Le budget annuel de l'Association française contre les myopathies (AFM) – 90 millions d'euros – est important. En comparaison, avec un budget 2011 de 140 millions d'euros (hors salaires et en recul par rapport à 2010), l'Inserm doit couvrir tous les domaines de la recherche biomédicale. Malgré les plans campus, pôle d'excellence, pôle de compétitivité, les budgets des organismes de recherche en biologie-médecine sont en baisse constante. Un bon laboratoire doit trouver à l'extérieur de son organisme 60% à 80% de son budget contre 20% à

30% il y a encore dix ans, ce qui accroît l'attractivité de l'AFM. De plus, comme dans d'autres services publics, on sabre dans le nombre de postes statutaires, à la place, on recrute des post-docs et des techniciens en CDD. Les chercheurs français passent plus de temps à chercher des finances que leurs collègues américains, car les sommes attribuées sont plus faibles et l'administration franco-ubuesque. Cet ensemble rend la recherche publique plus vulnérable et la tentation de travailler sur des thèmes qui rapportent est d'autant plus forte.

LA COMMUNICATION

L'attraction des médias pour le spectaculaire et les promesses de guérison résonnent en écho avec l'importance excessive accordée en sciences aux scoops, publiés par des revues scientifiques à « fort impact ». Cette vision conduit à une mise sous tutelle de la recherche. Umberto Ecco expliquait qu'un bon chercheur ne doit pas promettre n'importe quoi pour attirer investisseurs et médias, car il réduit la frontière entre le scientifique et le magicien, rendant grande la tentation de préférer « la copie à l'original ».

LE CHOIX DES MALADIES PRIVILÉGIÉES

Le Téléthon s'occupe des myopathies (une quarantaine de milliers de malades en France) et de maladies rares (en tout, plus de 2 millions de malades). Seules quelques-unes sont aidées : 24 essais cliniques en 2011 pour un éventail de maladies dont 10 éventuellement traitées par thérapie génique, 9 par des approches pharmacologiques et 5 par thérapie cellulaire. Comment sont choisies les maladies « primées » ? Sont-elles choisies

quand une thérapie semble possible, afin de permettre au téléthon d'engranger le bénéfice télévisuel de travaux ayant pris des années d'efforts, notamment par les structures publiques de recherche ? Par ailleurs, il faut savoir que les grands fléaux neurologiques – Parkinson, Alzheimer, épilepsies, autisme, dépression, anoxie cérébrale à la naissance, accidents cérébro-vasculaires – sont que peu ou pas concernés. Certes, le Téléthon n'est pas responsable de cette situation. Mais le financement caritatif de certaines maladies est ridicule : quelques dizaines de milliers d'euros par an pour une fondation en charge des épilepsies, et à peine 2 euros pour chacun des 125 000 patients infirmes moteurs cérébraux. Ces problèmes doivent être soulignés même s'il n'y a pas de réponses évidentes. La thérapie génique, choisie depuis les origines par le créateur du Téléthon comme graal de la guérison des myopathies, est discutable. L'écrasante majorité des maladies neurologiques n'est pas liée à une anomalie d'un seul gène mais « sporadique » ou due à des complexes multigéniques que l'on ne répare pas en corrigeant « l'orthographe » du gène. L'extraordinaire plasticité cérébrale et l'expression précoce, *in utero*, de bon nombre de malformations rendent illusoire la thérapie génique de ces maladies. Certes, l'identification de mutations a permis de développer des modèles animaux utiles, mais il faut ensuite se baser sur des expertises en physiologie, biochimie, anatomopathologie, etc. afin de transformer ces avancées en thérapies. Malheureusement, ces disciplines sont asséchées à cause d'un pilotage de la recherche par le court terme. Ainsi, on continue à privilégier l'identifica-

tion de nouvelles mutations dans des formes familiales de retard mental ou d'autisme (262 à l'heure actuelle), mais les rares essais cliniques en cours n'ont souvent pas grand-chose à voir avec ces mutations. Les thérapies cellulaires ne semblent pas non plus devoir fournir de solutions à grande échelle aux maladies neurologiques comme la chorée de Huntington ou la maladie de Parkinson. Il n'est pas question de contester l'importance des essais thérapeutiques réussis grâce au Téléthon dans d'autres

domaines (l'immunologie par exemple), mais il convient de souligner qu'elles achoppent souvent dans le domaine neurologique.

Quelles propositions ? Il faut une meilleure coordination entre la recherche publique, le Téléthon et les autres associations caritatives. Accroître le financement de la recherche publique garante d'une recherche fondamentale tous azimuts. Rapprocher la science du citoyen en utilisant les médias à bon escient pour former et expliquer pourquoi la recherche

n'aboutit pas rapidement à des thérapies. Considérant que les succès du Téléthon viennent pour l'instant d'autres maladies que ses cibles historiques, le Téléthon pourrait choisir des projets mûrs pour l'exploitation clinique et se concentrer sur la thérapie de quelques maladies handicapantes rares, mais de façon explicitée. C'est dans ces conditions, et en laissant une place aux autres acteurs de la recherche, que le Téléthon sera pérennisé.

Yehezkel Ben Ari

LE PROBLÈME ISRAËLO-PALESTINIEN OU LE NŒUD GORDIEN

De par mes origines mixtes, la découverte d'Israël d'abord, de la Palestine ensuite ont été des facteurs déterminants de ma maturation politique. Quittant mon pays natal sans raison apparente et sans l'avoir voulu, me retrouvant *de facto* sioniste avec la foi du charbonnier dans la justesse des thèses israéliennes – une terre sans peuple à un peuple sans terre – je ne pouvais qu'être conquis par cela. Je me suis retrouvé à suivre un cursus classique avec école d'agriculture, kibbutz, armée avec un long service militaire, puis université, sans jamais douter de la justesse de la justification de l'éloignement des Palestiniens – le peuple « invisible ». L'immigration en France puis la guerre des six jours à laquelle je contribuais encore avec enthousiasme en rentrant en Israël sans que l'on me le demande, me mirent finalement pour la première fois en contact avec ce peuple ignoré. Le reste suit, la découverte de cet incroyable lavage de cerveau qui a présidé à l'opération depuis des décennies, l'impitoyable évidence de la profonde injustice de la politique israélienne et peut-être surtout le fait qu'il y a deux poids et deux mesures, en ce sens que Israël a des droits qu'aucun autre pays n'a *in fine*. Cela m'a fait comprendre combien on ne peut pas se prétendre humaniste et accepter cette exception. La réponse au devenir des terres occupées ne peut venir que d'une séparation entre ces deux peuples sur la frontière du 6 juin 1967. Sans cela la paix n'est pas possible car il s'agira toujours d'une occupation.

J'ai donc commencé à réfléchir à un possible plan de paix qui dans l'absolu pourrait amener la paix. Vaste programme, ambitieux et naïf, mais *in fine* et malgré tout, plein de bon sens car chiffré et se basant sur l'exemple pas mal réussi de la Bosnie – justement dans lequel la séparation entre les parties avaient du moins permis de stopper une guerre d'extermination tout en fournissant une situation économique viable. J'ai pu, avec des conseillers, chiffrer le coût de l'opération, les nécessités économiques, pendant la période transitoire, etc. Un des conseillers du président Arafat m'a dit combien ce plan était inacceptable car se traduisant par une mise sous tutelle d'une autorité Palestinienne qui a mérité au même titre que l'autre côté cette reconnaissance... Un ancien ministre des Affaires Etrangères français m'a dit tout le bien qu'il en pensait et d'autres suggestions me sont venues d'autres personnes. Bien entendu, tout cela est vain car Israël ne quittera pas les territoires occupés et, il y aura – comme d'ailleurs le prédisait le conseiller d'Arafat – un état bi-national, car le retour en arrière est désormais impossible car pas viable.

Contrairement à pas mal de personnes, je pense que la non solution de ce problème pèse lourd dans de nombreux conflits et la persistance de cette situation encourage les extrémistes de tout bord.

**POUR RÉGLER LE CONFLIT ISRAËLO-PALESTINIEN
VOICI LE PLAN DE SÉPARATION QUE L'ONU DEVRAIT METTRE EN ŒUVRE
- PROCHE-ORIENT : LA PAIX EST DANS LA RUPTURE
LIBÉRATION, 29 SEPTEMBRE 2003, REBONDS**

A l'évidence, la « feuille de route » connue les accords d'Oslo agonisent. Etant donné la haine et la méfiance entre les deux peuples, le projet d'un Etat binational dans le territoire de la Palestine de 1948 est illusoire. Tout aussi illusoire sont les différents plans car ils impliquent tous un *statu quo* suivi d'un retrait partiel des colonies et des négociations sur le tracé définitif, offrant ainsi de nombreuses occasions aux extrémistes des deux bords de faire parler la poudre et interdire son application. Une internationalisation du conflit et la séparation des deux parties sont par conséquent la seule solution viable au conflit. (cf. Elie Bar envi, *Marianne*, septembre 2003)

Nous proposons un plan de paix basé sur le principe d'une séparation complète sans négociations directes et un retour immédiat aux frontières du 6 juin 1967 avec une force d'interposition des Nations Unies placée le long de la frontière de 1967. Pendant la période intérimaire – limitée, à deux ans –, l'autorité palestinienne transfère ses pouvoirs à un gouverneur nommé par les Nations Unies qui a pour charge – en plus du commandement de la force d'interposition l'application d'un plan Marshall pour la Palestine. Ce plan est piloté par les pays du quartet et en particulier par l'UE que des liens équilibrés avec les deux parties et l'échec de l'approche américaine embourbée en Irak offrent une occasion unique de réinvestir une région et d'affirmer sa politique.

La démission de l'autorité palestinienne élue démocratiquement est injuste. Elle est cependant nécessaire car elle garantit aux Palestiniens la création d'un Etat viable sur tous les territoires occupés depuis 1967 et permet d'obtenir les soutiens financiers pour la reconstruction de la Palestine. En ce qui concerne les Israéliens —opposés de toujours à l'internationalisation du conflit—, il est temps enfin d'adopter des mesures coercitives en cas de refus, le blocage par l'UE de toutes les relations, y compris économiques, accompagné d'un embargo et l'inclusion des crimes commis pendant le conflit dans le cadre des poursuites devant les cours de justice internationales. Une attitude ferme aura un effet bénéfique sur une opinion publique en train de se rendre compte combien la politique de Sharon est un échec et représente à terme un risque pour la survie de

l'Etat. (cf l'article de A. Bueg, *Le Monde* du 11 septembre). L'assemblée des Nations unies vote la résolution suivante.

VOLET JURIDIQUE

Article 1 : L'autorité palestinienne est dissoute et ses pouvoirs exécutifs sont transférés pour une durée de deux ans à un gouverneur nommé par le secrétaire général des Nations unies, sur proposition des membres permanents du Conseil de sécurité. Le président Arafat et les membres de son gouvernement recevront l'aide et la protection du gouverneur général pendant cette durée.

Article 2 : Le gouverneur commande les forces d'interposition, contrôle les finances, bat monnaie et possède les pouvoirs financiers et économiques y compris réception des dons attribués par les Etats et organisations caritatives et onusiennes (UNRWA, etc.). Il contrôle la police et nomme des représentants auprès d'organes de gestion et de gouvernement local. Cependant, les maires élus conservent leur pouvoir jusqu'à la prochaine élection.

Article 3 : Une assemblée constituante représentative composée de membres du parlement palestinien, de personnalités compétentes et de personnalités civiles palestiniennes de la diaspora est nommée par le secrétaire général des Nations unies six mois après le début d'application de cet accord. Elle fera une proposition d'organisation d'un Etat palestinien au plus tard dix-huit mois après le début de l'application de cet accord.

Article 4 : Des élections générales sont organisées sous l'égide des Nations unies, dix-huit mois après l'entrée en vigueur de ce plan. Elles aboutissent à l'élection des organes de gouvernement de l'Etat palestinien qui prend fonction six mois plus tard – à la date d'expiration du mandat du gouverneur. Toutes les personnes vivant en Palestine ou ayant quitté le territoire depuis la guerre des Six jours pourront voter et sont éligibles à ces institutions.

VOLETS MILITAIRES ET TERRITORIAUX

Article 1 : Les forces israéliennes quittent les territoires occupés depuis 1967 dans les six mois qui suivent l'adoption de cette résolution. Ces forces ne pourront en aucun cas intervenir en territoire palestinien quelle qu'en soit la cause. Les installations construites par Israël – routes, bâtiments, camps militaires etc – sont cédées en l'état aux autorités de transition.

Article 2 : Une force d'interposition est placée sur la ligne de démarcation du 6 juin 1967. Ces forces – de l'ordre de 10 000 soldats et officiers – ont pour tâche principale d'interdire, y compris par l'usage de la force tout passage entre des deux entités. Elle est placée sous commandement de l'UE avec la participation des Etats-Unis et des autres membres du quartet. Les forces israéliennes peuvent prendre toute disposition y compris la construction de murs et le placement de forces militaires afin de verrouiller la frontière à la condition expresse que ces éléments soit placés à l'intérieur des frontières de l'État d'Israël – celles du 5 juin 1967.

Article 3 : Toutes les colonies israéliennes sont transférées à l'intérieur du territoire israélien au plus tard six mois après l'adoption de cette résolution.

Article 4 : Pendant la phase de transition, Jérusalem, y compris la partie Est, reste sous l'autorité d'Israël. Des propositions pour le statut définitif de la ville sont faites par une commission nommée à cet effet par le secrétaire général des Nations unies. Le principe est que cette ville doit rester unie avec les autorités centrales des deux Etats. Si les Israéliens refusent, la ville est partagée le long de la frontière de 1967. L'annexion de la partie Est de la ville par Israël – qui n'a d'ailleurs pas été reconnue par la quasi-totalité des nations – est nulle et non avenue ainsi que les confiscations de biens et terres par Israël depuis 1967.

Article 5 : Les forces de police palestinienne, composées notamment des policiers de l'actuelle autorité, sont placées sous l'autorité du gouverneur qui nomme des officiers y compris à partir d'éléments extérieurs.

Article 6 : Une amnistie générale est décrétée pour les personnes condamnées pour des délits liés au conflit – y compris délits de sang. Les prisonniers détenus en Israël sont remis aux mains de l'autorité du gouverneur. De la même façon, les militaires israéliens ne sauraient être poursuivis pour faits liés au conflit et antérieurs à la signature de cet accord.

Article 7 : Un plan de démilitarisation est prévu dans l'accord. Il s'attache notamment une limitation de la future armée palestinienne en interdisant pendant vingt ans la possession d'armées de l'air et de mer et une limitation du nombre de chars d'assaut.

VOLET ÉCONOMIQUE

Article 1 : Un plan type Marshall est décrété afin de

reconstruire la Palestine. Il est doté d'un fonds conjoncturel de l'ordre de 10 milliards d'euros provenant des pays les plus riches (Club des 7, UE, Etats-Unis, etc.), des banques mondiales et des pays arabes. Ces fonds sont gérés par le gouverneur de la Palestine et affectés tant à la reconstruction des infrastructures – routes, hôpitaux, port et aéroports – que des maisons détruites par les combats. Les travaux de construction sont effectués par des ouvriers et techniciens palestiniens afin de faire redémarrer l'économie palestinienne.

Article 2 : Dans le même souci, l'UE, les Etats-Unis, le Japon et les pays arabes limitrophes acceptent de détaxer totalement les produits palestiniens pour une durée de deux ans à partir de la signature de ces accords.

Article 3 : Le fond spécial dédommage les colons israéliens pour leurs propriétés à concurrence de 25 000 euros maximum à la condition que celles-ci soient laissées en bon état. Cette somme s'ajoute à celles qui peuvent être attribuées par les autorités israéliennes.

Article 4 : Les appartements et maisons laissés par les colons sont distribués par une commission nommée par le gouverneur notamment au profit de familles endeuillées par la disparition d'un membre pendant la guerre.

AUTRES ASPECTS

Article 1 : A la fin de la période intérimaire, les nouvelles autorités palestiniennes récupèrent leurs droits régaliens et peuvent adopter une loi du retour pour les réfugiés.

Article 2 : Un dédommagement est proposé aux réfugiés palestiniens et/ou à leurs descendants qui ont quitté la Palestine lors des guerres précédentes – et notamment celle de 1948. Un budget financé par les donations des organismes et Etats riches qui garantissent l'application de cet accord est créée et géré par une commission nommée par le secrétaire général des Nations unies. L'Etat d'Israël reconnaît une part de responsabilité dans l'expulsion de Palestiniens en 1948 et participé au fonds spécial à concurrence de 10 % de la totalité de la somme fixée par les Nations unies.

Yezekiel Ben-Ari, Edgar Morin,
Véronique Nahoum-Grappe et Francis Tanguy

Yézékiel Ben-Ari est directeur de l'Institut de neurobiologie de la Méditerranée; Edgar Morin est philosophe ; Véronique Nahoum-Grappe enseigne à l'École des hautes études en sciences sociales; François Tanguy est directeur du théâtre du Radeau au Mans.

L'ABBÉ, LE PRÉSIDENT ET LA GIROUETTE

LIBERTÉS, SEPTEMBRE 1996

L'analyse des commentaires suscités par l'affaire abbé Pierre-Roger Garaudy est révélatrice des progrès de la droite extrême – raciste et antisémite dans la conquête de l'opinion publique. Racisme, antisémitisme et révisionnisme sont des bêtes fécondes, qui traversent la Société française et ne concernent pas que des salauds patentés. D'où l'importance d'analyser sans parti pris le problème en profondeur, d'autant que le révisionnisme est la pierre angulaire du renouveau de l'antisémitisme, c'est la négation du mal absolu, un crime presque aussi grave que le génocide lui-même puisqu'il s'agit de tuer la mémoire, le seul lien qui reste entre les rescapés, leurs descendants et leur histoire. Que le lecteur de ces lignes s' imagine un instant que son enfant soit tué dans des conditions épouvantables et que la société décide que le crime n'a jamais eu lieu. L'analyse du phénomène est d'autant plus nécessaire que la France a le triste privilège d'avoir le parti d'extrême-droite le plus important d'Europe occidentale, après celui d'Autriche, et que le principal but du révisionnisme est de préparer d'autres avènements radieux couleur brune.

A l'évidence la querelle sur les chiffres et la recherche sur la vérité scientifique dans ce domaine, ce qu'on a pu appeler la recherche hypercritique, est une attitude classique du répertoire des antisémites. Et si l'on pouvait démontrer que Hitler n'a tué que 5 345 648 juifs et non pas 6 millions, serait-on avancés sur la compréhension du génocide ? A partir de combien de massacres d'innocents le crime est-il patenté génocide ? Y-a-t-il une échelle de gradation selon qu'il s'agisse de juifs, de

noirs, de tziganes, de tchéchènes ou de baptisés ? Sait-on exactement combien de millions d'infidèles ont été massacrés par les églises, en particulier par celle de Rome, de loin la plus efficace dans ce domaine, pendant des siècles ? Plus près de nous, le dernier génocide a eu lieu sous nos yeux à Srébrénica et ailleurs en Bosnie. On ne sait pas exactement combien de personnes ont été massacrées par les Milosevitch et autres Karadzic, pourtant personne ne conteste la validité du génocide. Le but des recherches sur le massacre des juifs d'Europe n'est pas une comptabilité de voyeuriste, mais une tentative pour comprendre comment un des peuples les plus cultivés d'Europe a pu mener une entreprise de cette envergure avec l'accord tacite et souvent le soutien de nombreux autres pays européens.

La tonalité des commentaires qui ont suivi le soutien de l'abbé à son ami de 40 ans, avait pour thèse générale : l'abbé n'est pas antisémite, il a donné les preuves de son courage (dans la résistance) et de son engagement (le droit au logement des pauvres). Il s'agit d'une erreur due à son âge avancé, d'une faiblesse vis à vis des très nombreuses sollicitations dont il est l'objet ou encore d'une preuve de sa fidélité (en amitié).

L'attitude de l'Abbé n'est pas due à son âge avancé parce que le cerveau ne peut fabriquer (sauf maladie neuropathologique) à un âge avancé ce qui ne s'y trouve. Des personnes bien plus âgées que lui ne sont pas devenues révisionnistes - voire antisémites, soudain à partir de 80-90 ou 100 ans. Il ne s'agit pas non plus de faiblesse face aux sollicitations nombreuses. On ne devient l'homme le plus populaire

de France sans une parfaite maîtrise du monde médiatique et l'abbé Pierre a effectué un parcours sans faute. Ses déclarations depuis sont d'ailleurs un soutien sans équivoque au Révisionnisme (Cf. les accusations sur le complot « Sioniste international »), thème qui reprend les classiques de l'antisémitisme historique des protocoles des Sages de Sion (en vente du côté de l'église du Chardonnet). La thèse du soutien courageux à un ami de 30-40 ans n'est pas plus convaincante : on ne défend pas un ami quand il y a un tel abîme entre les conceptions morales ! Pourrait-on imaginer un soutien courageux du défenseur des sans-abris à un ami de 30 ans qui écrirait qu'il faut parquer les pauvres dans des ghettos ? L'abbé Pierre aurait-il défendu un ami qui écrivait un livre pour prouver que Jésus n'a jamais existé et que les évangiles ont été écrits par un écrivain en manque de publicité ?

Deux explications me semblent pouvoir éclairer en partie le soutien de Pierre aux élucubrations de Roger – girouette polythéiste qui brûle avec délectation ses idoles du moment. Certes, l'abbé Pierre a montré tout au long de sa vie un courage exemplaire et un engagement sans faille pour les plus démunis, mais le saint homme n'en reste pas moins un représentant typique de l'Église de Rome, celle du peuple déicide, celle d'avant Jean XXIII. Les déclarations de l'abbé Pierre sur les évangiles comme aboutissement de l'ancien testament a été une thèse classique de l'église pendant des siècles et un ciment précieux pour justifier les massacres d'un peuple déicide dépassé par l'Histoire, composé d'Untermenschen. L'épiscopat français a eu raison de

rapidement prendre ses distances avec les déclarations de l'abbé Pierre faute de conséquences irréversibles sur les timides rapprochements récents entre deux des principales religions monothéistes. Mais le mal est fait.

Il y a une autre explication à l'attitude de l'abbé Pierre. Peu avant sa mort un autre français célèbre a aussi défendu un ami avec bec et ongles et révélé ses amitiés coupables du côté de Vichy pendant la guerre. Contrairement à ce qui a été dit, je ne pense pas qu'il s'agissait de mettre en ordre sa conscience et de régler ses comptes avec l'Histoire. Je pense qu'il s'agissait plutôt d'un extraordinaire péché d'orgueil de François Mitterrand. Avant sa mort, le Président revient à ses sources profondes et considère sa morale

personnelle supérieure à celle des hommes. Il a eu raison tout le temps et contre tout le monde. Le génie machiavel a adoré jouer les différentes facettes de son personnage, il n'a pas eu à brûler ses idoles du moment contrairement à Garaudy. Il y a malgré les différences un parallélisme troublant entre Mitterrand et l'abbé dans leur vision de la France profonde. Ils sont à l'image de la France qui est donc forcément à leur image. Je recommande vivement à ces messieurs la lecture de l'Ecclesiaste comme antidote aux méfaits des pouvoirs politiques ou médiatiques. Quelle que soit l'explication exacte de l'attitude de l'abbé, du président et de la girouette, il est consternant de constater combien en quelques années de génération Mitterrand et avant même la disparition des rescapés de la Shoah, il est

presque devenu chic d'avoir flirté, un peu, beaucoup, passionnément, avec la droite extrême. On mesure les progrès de celle-ci dans la lutte pour le contrôle de l'opinion publique, stade essentiel pour l'accès au pouvoir.

La stratégie qui consiste à réduire ou à relativiser l'attitude de l'abbé Pierre, n'est pas sans rappeler celle qui vise à affaiblir le Front National en copiant son programme. Elle est extrêmement dangereuse et aboutit forcément aux résultats inverses à ceux espérés. La lutte contre l'obscurantisme, notamment religieux, est une pierre angulaire parmi l'ensemble des moyens qui permettent de s'opposer à l'essor du racisme et de l'extrême droite.

Yezekiel Ben-Ari

LES GUERRES DE BOSNIE : QUAND TROP C'EST TROP !

Il est apparu évident dès le début des événements en Bosnie que cela allait tourner au massacre et que pour qui a vécu les guerres incessantes au Proche Orient il y avait un air de bien connu. J'ai donc commencé par suivre les gens de théâtre – autour de Ariane Mnouchkine – qui avait tout compris avant les politiciens englués dans leurs certitudes (en particulier François Mitterand). Ensuite, j'ai essayé d'organiser au laboratoire des réunions d'informations et de débat avec des experts et enfin je me suis décidé à y aller afin de voir ce que je pouvais faire. Mes visites – avec les vols de l'armée Française seul moyen de transport possible – m'ont amené à voir la réalité de l'horreur à Sarajevo, Goradje, Dobrinja, etc. Nous avons eu des réunions avec les politiques (maire de Sarajevo, Ambassadeur de France, etc.) souvent avec des messages ubuesques sur ce qui est fait par rapport aux besoins. Nous avons pu apporter des aides ponctuelles à des hôpitaux, faire venir en stage à Paris des médecins souhaitant se former, organiser le premier congrès scientifique à Sarajevo libérée, puis enseigner dans une école internationale fondée par deux jeunes hollandais qui opère les étés et concerne tous les sujets, notamment les AVC et épilepsies que j'ai pu couvrir. Les articles écrits à cette époque témoignent simplement à la fois des horreurs – mais aussi des choses sublimes comme on en rencontre uniquement dans ces situations, comme ces médecins ayant des responsabilités énormes dans un coin perdu sans anesthésiste ni chirurgien, comme ces militaires français qui montent du bois à des vieux habitant les étages élevés et dans l'incapacité de se chauffer... – mais aussi et surtout combien la conscience des intellectuels, notamment français est souple et peut s'accommoder avec n'importe quelle thèse pour peu qu'elle leur permet de faire parler d'eux...

La signature à Paris des accords de Paris / Dayton mettant fin à la guerre – sans rien résoudre comme de bien entendu – fut l'occasion pour quelques-uns de tenter de réveiller les consciences en rappelant qu'un assassin passible de crimes contre l'humanité, comme cela allait être reconnu plus tard, était reçu en grande pompe à l'Élysée...

Scène de théâtre ? Nous sommes quelques uns dans un café avec notamment François Tanguy, Ariane Mnouchkine et Olivier Py. Il est 11 heures du soir et demain arrive Milosevic. Quoi faire ? : Ariane propose de lâcher des cochons place de la concorde avec « Milosevic assassin » sur leurs queues ! Olivier appelle Runjis, ils peuvent livrer des cochons mais déjà débités, ça fait belle lurette qu'ils n'ont pas à Paris des cochons sur pied. On se décide à mettre du rouge dans les fontaines de Paris et donc nous voilà le lendemain partis avec quelques kilos de poudre de boulanger et on les met dans les fontaines un peu partout (St-Sulpice, Place d'Italie, etc.) avec coup de fil à *France Inter*...

DEBRAY, BON ÉLÈVE DE MITTERRAND**LE MONDE, 22 MAI 1999**

Régis Debray devait être très occupé en 1991-1995, pendant la guerre de Bosnie en tout cas ; il n'avait pas le temps de faire du tourisme dans un pays bombardé par des bombes qui ne venaient pas des stocks de l'OTAN. Dommage : il aurait pu se définir autrement que par opposition au Satan américain et ses « valets européens » et voir ce que la gestion d'une crise par Mitterrand et Major permit à Milosevic de réaliser. La comparaison de la crise kosovare avec la bosniaque est essentielle : ce qui s'est passé à Sarajevo ou Srebrenica était la chronique annoncée de la guerre du Kosovo.

A l'époque, Mitterrand – digne maître de Debray en opportunisme amoral – nous expliquait qu'il s'agit de guerres ataviques entre peuples barbares ; qu'il ne fallait pas ajouter la guerre à la guerre (donc on désarma les victimes, c'était plus équitable) ; que nous allions avoir une République islamique de facture iranienne à deux heures de Paris (on l'attend toujours).

On nous expliquait aussi que l'armée serbe était parmi les plus fortes du monde – la preuve, elle a résisté à Hitler. On oubliait de nous rappeler que la Wehrmacht a atteint Belgrade en quelques jours, que la fameuse résistance serbe était multiethnique, dirigée par un Croate, que Belgrade fut la première ville « Judenrei » d'Europe et que le régime des tchetniks de Nedic et Mihailovic n'avait pas grand-chose à envier à celui des oustachis croates de Pavelic. Et encore, qu'il s'agissait d'une guerre civile entre Serbes et Musulmans (on oubliait de dire que l'armée dite Yougoslave – de fait serbe – avait préparé l'agression de la Bosnie dès les années 80). Tout cela afin de justifier l'injustifiable, la non-intervention, la non-assistance à peuple en danger.

La comparaison du rôle des médias dans ces deux conflits est particulièrement intéressante. La guerre en Bosnie fut particulièrement médiatisée ; les atrocités se déroulaient en temps réel sur nos petits écrans, dans nos salons (Mladic haranguant les futures victimes à Srebrenica devant des militaires de la Forpronu participant à leur corps défendant au massacre).

Milosevic nous a préparé un autre scénario pour le Kosovo. Ici, la conséquence des massacres – la déportation d'un peuple – est visible à l'extérieur, pas les atro-

cités. La médiatisation de la guerre bosniaque n'a pas empêché le boucher des Balkans de réaliser son programme, infirmant les thèses du présentateur de télévision Lary King selon lequel il n'y aurait pas eu d'Auschwitz si la télévision avait existé du temps d'Hitler. A tel point que l'on a pu se demander si l'excès d'informations télévisuelles fragmentées ne modifierait pas l'appréhension que nous avons de la réalité, rendant l'analyse dénuée de toute crédibilité.

Par un dérapage insidieux, cette déconstruction de la pensée a pu permettre à certains une lecture révisionniste du génocide bosniaque alors même qu'il se déroulait sous nos yeux. Régis Debray s'inscrit dans cette veine, il n'a besoin ni du passé (l'expérience de Milosevic en nettoyages ethniques), ni du présent (les milliers de déportés et leurs témoignages), ni du proche futur (la découverte prochaine de charniers créés en l'absence d'observateurs plus expérimentés qu'un médiologue en mal de publicité).

Un petit voyage soldé par un inventaire à la Prévert : un auto-stoppeur, deux pizzerias et trois Albanais heureux, et le tour est joué ! Régis Debray n'a pas besoin d'attendre une quarantaine d'années pour nier le génocide. Régis Debray et ses compagnons de route peuvent se déchaîner – circulez, il n'y a rien à voir. L'absence d'images aboutit au même résultat que son trop-plein.

Il faudra bien pourtant que notre médiologue nous explique pourquoi il existe un soutien de l'opinion publique aux bombardements de l'OTAN, notamment des Nordiques plus naturellement enclins au pacifisme. L'explication n'est pas à rechercher du côté de la comptabilité des massacres – on en a vu de pires, il n'y a pas si longtemps. Elle n'a pas non plus de rapport avec la proximité – à 2h d'avion, c'est intolérable, et à 2h30 supportable ?

Avec la tragédie de la Bosnie, l'opinion publique a à la fois compris que Milosevic avait réellement l'intention de réaliser son programme d'une Grande Serbie « Islamenfrei » et les limites d'une gestion strictement européenne de la crise. En ce sens, l'intervention militaire en Serbie représente un succès de la société civile en dépit de la façon dont les décisions ont été prises, de l'absence de l'ONU, de la stratégie aberrante et des motivations discutables de nos gouvernants.

La création du TPI, la condamnation de quelques criminels de guerre sont autant de signes d'une (petite)

réintroduction de la morale dans la sphère du champ politique. Il sera difficile à nos politiciens de l'ignorer totalement à l'heure des grands marchandages.

Il est encore temps pour qu'une certaine gauche se ressaisisse et se démarque du retour de la mode rouge-brune.

Sinon, à l'heure de l'ouverture inéluctable du Kosovo et de la découverte de la version Milosevic de la solution finale, il sera difficile de lui pardonner sa forfaiture.

Yezekiel Ben-Ari

KOSOVO : INCONGRUITÉS D'APRÈS-GUERRE

LIBÉRATION, 25 AOÛT 1999, DÉBATS

La guerre du Kosovo semble finie, mais la paix n'est pas revenue. Pour qu'elle s'établisse, le poids des opinions européennes va être plus déterminant qu'il n'y paraît.

Les faits sont cruels, pas seulement pour ceux qui en sont victimes : annoncés par les précédentes guerres en Croatie et en Bosnie, les massacres du Kosovo ont bien eu lieu ! On a « juste » sous-estimé leur ampleur. Admirable armée serbe, l'une des meilleures du monde, nous assurait-on, qui a surtout montré un talent certain pour la destruction de villes et de villages, pour la rapine, le viol et les massacres ! Impeccable tactique de la terre brûlée avec ces soldats rentrant chez eux chargés de matériel tout en faisant le signe de la victoire ! Tout cela ne s'improvise pas. L'épuration ethnique n'était pas une conséquence de la guerre mais la raison d'être ; du nord au sud du Kosovo, les massacres étaient programmés, comme à Vukovar ou à Srebrenica. Les bombardements de l'Otan avant et après le dénouement de la crise. Avant, il y avait la version cynique style Norman Mailer, pour qui la « purification ethnique, avec les viols, les massacres épars qu'elle implique (...), n'est pas un génocide mais « un génocide psychique » (sic) (*Libération* du 30 mai). Les familles des milliers de victimes apprécieront la sémantique.

Il y a aussi ceux qui comme Jean-François Kahn préfèrent défendre Régis Debray « héros inconscient » résistant, qui « en une bravade ahurissante devant laquelle la charge des cuirassiers de Reichshoffen n'est que roupie de sansonnet, affronte d'un seul coup ceux dont dépendent son prestige – les journalistes, la gauche morale et la droite cynique » (*Libération* du 28 mai).

Plus inquiétante est l'analyse faite par Jean-Pierre Chevènement et ses amis. Avant la signature de l'accord, ceux-ci avaient regretté l'inculpation de Milosevic sous le prétexte que cela réduit les chances de la paix, alors que chacun a pu voir quelques jours après qu'il n'en était rien ? Ces regrets étaient accompagnés de l'énoncé d'un sophisme néo cornélien fallait-il négocier avec un criminel de guerre ou – variante – était-il encore un criminel de guerre si on négociait avec lui ? Le ministre de l'Intérieur croit-il sérieusement que négocier avec un assassin preneur d'otages le transforme en citoyen ordinaire ? Juridisme douteux. Douteuse aussi, après le long silence sur le sort des Albanais kosovars déportés dans des conditions atroces, la préoccupation pour la sécurité des Serbes contraints à une migration forcée. Ce souci unilatéral suggère et c'est

inadmissible, qu'il y a des populations que l'on peut plus facilement massacrer que d'autres. Derrière cette rigidité des catégories du jugement qui se veut clairvoyance, il y a un certain nombre de thèmes obsessionnels qui déterminent mécaniquement la distinction entre ce qui est juste et ce qui ne l'est pas. L'antiaméricanisme est l'une des composantes essentielles de ce « bruit blanc » les victimes ont tort, alors que cette guerre a été conduite par les Américains – elles auraient du mieux choisir leur sauveurs – et si elles acclament les soldats de la Kfor, c'est bien qu'elles n'ont rien compris. Pour nos censeurs, cette guerre menée à 5 000 mètres d'altitude et qui – comme presque toutes les guerres modernes – a fait plus de victimes civiles que de militaires est essentiellement un redorage de blason pour l'empire du mal. CQFD.

Pourtant, admettre que cette guerre fut justifiée mais mal menée n'est pas absoudre les yankees de leurs crimes passés (Chili, Amérique Latine, etc.) présents (Irak en particulier) et éventuellement futurs (entre le mondialisme, la destruction de la planète et l'abâtissement général programme par Hollywood, il y a un large éventail de possibilités). De même, la gestion européenne de cette crise n'aurait eu aucune conséquence sur

son déroulement. Elle se serait traduite par les mêmes bombardements et la même réticence à engager des troupes au sol. Doit-on rappeler que Sarajevo fut bombardé pendant quatre ans sans que les Européens y fassent quoi que ce soit ? L'engagement de troupes au sol aurait signifié l'éclatement des coalitions au pouvoir en Allemagne, Italie et vraisemblablement en France. Les gouvernements des pays démocratiques n'engagent pas facilement des troupes sur le terrain, et ce n'est pas une spécificité américaine. Enfin, si l'absence de l'ONU est regrettable, puisqu'elle a une légitimité que l'OTAN ne saurait avoir, il faut garder à l'esprit que les massacres de Srebrenica furent commis alors que les populations avaient été mises sous la protection des forces de l'ONU, qui déguerpirent au premier coup de feu. On peut comprendre que les intéressés ne soient pas très chauds pour mettre leur sécurité dans de telles mains.

De toute façon, pour les amis de Jean-Pierre Chevènement, l'entité de référence dont ils se proclament les défenseurs

exclusifs est la « République ». Chacun chez soi, et que les bourreaux et victimes se débrouillent. La volonté de non-ingérence dans les Etats indépendants est vue comme un moyen essentiel de s'opposer à la mondialisation rampante. Curieuse conception de la république, qui refuse à autrui le bénéfice des valeurs de la citoyenneté et qui paradoxalement laisse le terrain libre à tous les relativismes. Cette vision rappelle étrangement les thèses de Le Pen sur la plus grande proximité avec sa famille qu'avec ses cousins, avec ces derniers qu'avec ses voisins, etc. Le choix n'est pas entre républicains rigides et mondialistes. On peut refuser le McWorld, être en faveur de la taxe Tobin, de la protection des cultures et de leur diversité, s'opposer à la *pax americana* et son mode de vie sans devenir un adepte du conservatisme, de l'intégrisme et du djihad. La république mérite mieux que cette version rigide et sans avenir.

La mise en accusation de Milosevic au TPI montre que l'Histoire ne se répète pas toujours et que le pire n'est pas certain. Elle a joué un rôle important dans la capitulation de Milosevic comme elle avait

contribué à la mise à l'écart de Karadzic et des autres marionnettes de Milosevic dans la *Republika Srpska*. La volonté apparente des puissances occidentales de recueillir les preuves des massacres montre que nos gouvernants ont appris depuis la tragédie bosniaque et que considérations politiques et juridiques peuvent coïncider.

Le procès de Milosevic serait un acte fort, comme l'ont été d'autres procès (Eichmann, les colonels grecs et peut-être Pinochet, Videla). Il constituerait un véritable électrochoc pour les Serbes en facilitant la sortie de la folie nationaliste et suicidaire dans laquelle ils sont enfermés depuis une dizaine d'années. Il rendrait difficile, voire impossible, la réalisation des étapes suivantes de déstabilisation prévues par Milosevic (Sandjak, Monténégro ou Macédoine).

La place de Milosevic est à La Haye. Ce n'est qu'à ce prix que cette dernière guerre balkanique n'en préfigurerait pas d'autres.

Yehezkel Ben Ari et Georges Waysand

LE CONFLIT BOSNIAQUE : MÉMOIRES MENSONGES ET MÉDIAS.

RÉPONSE À M. KASPEREIT, PAR YEHEZKEL BEN ARI

LIBERTÉS, JANVIER / FÉVRIER 1996,

Récemment, Yehezkel Ben-Ari, directeur de recherche au CNRS, a convié ses collègues chercheurs et médecins à une conférence débat sur la Bosnie. Ce débat animé par l'Amiral A. Sanguine W, F. Vernet, porte parole de la déclaration d'Avignon, J. M. Vincent, professeur à l'Université Paris VIII et par F. Tangué, metteur en scène, gréviste de la faim, était couplé à une exposition sur l'épuration ethnique dans les locaux de l'Unité INSERM 29 dont Y. Ben-Ari est le directeur. Alors que nous étions face au flot et au

flou d'informations, si difficiles à décrypter, cette rencontre a d'abord permis d'informer de façon claire sur les racines historiques de ce conflit, d'analyser quels processus avaient conduit à la situation actuelle et de comprendre que celle-ci ne relève pas d'une simple fatalité.

Il n'est pas indifférent que ce débat se soit tenu dans un hôpital qui constitue une communauté, un lieu où l'on naît, vit, meurt mais également où l'on garde espoir. De ce point de vue, Sarajevo apparaît telle une ville phare. Comme tous ceux qui côtoient la mort prématurée, injuste, provoquée, ses habitants savent ce que vivre veut dire. Ils connaissent le prix de la liberté alors que la plu-

part d'entre nous, heureusement épargnés par la guerre, n'en connaissent que la peur et refusent de considérer que ce qui se joue là-bas nous atteint aussi d'une façon plus insidieuse. Nous avons tous à apprendre de ces gens qui à Sarajevo ou ailleurs luttent contre le désespoir. C'est ce qu'a compris Y Ben Ari, qui, par ailleurs d'origine juive et ayant vécu plusieurs années en Egypte où il est né puis en Israël, reste très sensibilisé au risque que représentent pour l'humanité les fanatismes religieux, particulièrement redoutables lorsqu'ils s'allient à la résurgence triomphante de tous les archaïsmes. C'était comme si ce que l'on a vu dans l'ex-Yougoslavie, constituait de nouveau une mini-expérience de l'anéantissement du regard intelligent sur lui-même et sur le monde que l'homme a acquis au cours de sa lente évolution.

Au-delà de ce débat, Y. Ben Ari et d'autres scientifiques, des enseignants, des médecins, des gens de spectacle ont mis en commun leur compétence, leur détermination et leur imagination pour, sur place, apporter une aide qu'ils veulent plus en rapport avec les réels besoins, celle que n'offre pas toujours l'aide officielle, souvent aveugle ou détournée. Cette action personnalisée a l'avantage de restituer la parole à des personnes dont l'isolement jusque-là imposé pouvait faire douter de leur identité. (Dr. Françoise Ferré)

Le plus drôle dans la « tribune parallèle » de M. G. Kaspeiret, publiée dans le numéro 29 de *Libertés*, c'est le titre, car le regard de l'auteur est très exactement celui qui a dominé la France de François Mitterrand et la Grande-Bretagne de John Major : un amalgame de contre-vérités et d'absence élémentaire de jugement moral. Résumons : Les Serbes sont des gens biens ; la preuve, ils étaient du bon côté pendant la 2^e guerre mondiale ; sur le plan militaire les Serbes sont quasiment invincibles (ils ont même résisté à Hitler) ; la guerre civile est atroce, mais c'est normal car ces peuples se détestent depuis si longtemps, c'est une fatalité historique due au gène diabolique des Balkans ; conclusion : il n'y a pas de bons et de méchants, mais seulement des belligérants ; il faut les séparer en créant une grande Serbie composée de 50% du territoire bosniaque généreusement attribué à la Serbie après avoir chassé les non-serbes qui y habitent depuis des siècles et formaient la majorité de villes comme Srebrenica, Zepa ou Banja Luka. Ça s'appelle la « realpolitik ».

Nul doute que notre auteur courageux était parmi ceux qui trouvaient des arguments identiques pour considérer la Pologne de 1940 comme une puissance belliqueuse avec l'Allemagne, et prôner la création de la Grande Germanie comme la seule solution.

Examinons ces arguments en détail :

HISTOIRE

Le mythe du serbe farouchement antinazis, l'amitié historique franco-serbe, l'image d'Épinal du bon roi Pierre 1^{er} de Serbie sur son cheval blanc, et le cynisme de François Mitterrand ont joué un rôle central dans cette anesthésie invraisemblable des intellectuels et de l'opinion publique avec comme conséquence une chape de béton sur notre conscience collective. Doit-on rappeler à M. Kaspeiret que Tito était croate, son État-major et son armée multiethniques ? Le succès des partisans de Tito contre les Allemands résulte du fait qu'il s'agissait d'une guerre nationale de survie contre un envahisseur. Ce n'est pas une spécialité balkane que de faire des miracles dans ces conditions (cf. le succès des polonais contre les forces de Lénine en 1919, ou celle des russes contre les nazis à Stalingrad). Certes, il y a eu un régime de collaboration fasciste croate et quelques régiments SS de musulmans bosniaques entraînés par le mufti de Jérusalem (qui ont d'ailleurs combattu à côté de régiments SS français), mais doit-on pour autant décider que leurs descendants sont tous justes bons à être massacrés ? Sauf erreur, l'Allemagne n'était pas franchement du bon côté pendant la guerre, ça n'empêche pas nos enfants de faire l'amour et l'Europe de demain avec les jeunes allemands, comme le dit si bien Georges Brassens. Certes, les oustachis (croates) et les tchétniks (serbes) ont commis des crimes atroces pendant et après la guerre et s'il fallait absolument faire une généralisation sur les haines historiques entre ethnies – exercice difficile et en général erroné – il concernerait les serbes de Belgrade et les croates de Zagreb, les bosniaques étant hors jeu en quelque sorte.

1. La supériorité militaire du serbe argument évoqué à l'Ouest pour plier devant la violation répétée des résolutions de l'ONU par les fascistes de Palé. Le texte de M. Kaspeiret a singulièrement vieilli, en moins de deux mois il a été infirmé par les faits, puisque cette fameuse force a été défaite complètement en moins de trois jours par

les forces bosno-croates : sans le cessez-le-feu imposé brutalement par les américains pour des raisons de politique intérieure, les dirigeants fascistes de Palé seraient à l'heure actuelle retournés à Belgrade d'où bon nombre sont originaires de toute façon. Les experts militaires ici et là-bas sont formels, l'armement des Serbes de Palé date de plusieurs décennies et une seule frappe sérieuse de la FFR et de l'OTAN a suffi à désorganiser complètement leurs réseaux de communication rendant impossible la poursuite de la guerre. Les forces de Palé sont des milices – pas une armée – et si les forces bosniaques, autrement plus motivées, avaient quelques canons et armes antichars, les troupes de Karadzic auraient été défaites depuis longtemps. Concernant les victimes françaises du conflit, M. Kaspereit ferait bien d'aller rencontrer les soldats de la FFR ou de la FORPRONU qui savent bien d'où sont venues les balles et les obus qui ont tué 53 de leurs camarades et fait de nombreux blessés. Ces forces ont retrouvé le sourire depuis qu'on leur a enfin permis de ne plus accepter d'être humiliés par la milice de Palé.

2. Crimes de guerre - «belligérants» et médias

N'en déplaise à M. Kaspereit, il faudrait peut-être rappeler que la guerre a été planifiée dès 1990 par Milosevic (cf. les exercices de l'année yougoslave à Sarajevo pour choisir les emplacements des canons qui seront utilisés par Karadzic entre 1992 et 1995. Il faut remonter en Europe à la période 40-45 pour retrouver un génocide du type de celui perpétré par les fascistes de Palé sur la population bosniaque. Les dizaines de milliers de viols de jeunes femmes (le critère d'âge retenu était souvent celui de 6-7 ans), les massacres à la chaînes (cf. Srébrénica), la destruction de tout ce qui est non-serbe (cf. la destruction des mosquées du XV^e et XVI^e siècle de Banja Loka transformées en parking) relèvent d'une politique orchestrée. Les massacres n'étaient pas des conséquences de la guerre, des bavures – comme il y en a eu certainement de la part des forces bosniaques mais précisément le but principal de la guerre et sa finalité : empêcher toute responsabilité de vie commune entre serbes et non serbes. Les Karadzic, Mladic, Kan et consorts sont des criminels de guerre reconnus par le tribunal international de la Haye et les diplomates de Dayton (USA) ont des difficultés à trouver un interlocuteur valable à Palé et pour cause. Les forces croates de Turdjman et du Herzeg-Bosna ont commis

des crimes de même nature qui méritent châtement (cf. les décisions récentes du Tribunal international de mettre en accusation 8 officiers croates pour les atrocités commises à l'encontre de musulmans dans la région de Mostar, et l'incroyable promotion à Zagreb du criminel de guerre Blazic). Ça n'est pas le cas des bosniaques d'Izetzbegovic et de Siladzic dont les forces avaient pour but de se défendre face à un agresseur et de récupérer les terres d'un État de droit reconnu par les Nations Unies. Parler dans ces conditions de « belligérants » – autre terme favori des hérauts de la grande Serbie – à commencer par notre ancien Président de la République, est un outrage à la Souffrance et à la mémoire du même niveau que celui des révisionnistes qui contestent l'holocauste. On ne se contente pas de laisser les massacres se perpétuer, on viole la mémoire des rescapés. Dans un processus inique, on a assisté à la falsification des événements en temps réel ; il n'est plus nécessaire d'attendre 50 ans pour réécrire l'histoire... L'attitude de François Mitterrand à l'égard de Vichy et de l'holocauste est à mettre en parallèle avec son analyse du problème bosniaque (tout comme les conclusions inverses du Président Chirac dans les deux cas). Il y a, M. Kaspereit, un agresseur et des victimes en Bosnie, le premier occupait par la force près de 70% du territoire il n'y a pas si longtemps, après y avoir effectué une épuration ethnique qu'auraient envié les nazis, les seconds essayant de se défendre avec des moyens très limités tout en proclamant haut et fort leur intention de rétablir une démocratie multiethnique (cf. les propositions du Président Izetzbegovic d'octobre 1995).

Enfin, concernant les médias, M. Kaspereit déplore à juste titre qu'ils n'aient pas montré les souffrances du côté serbe, donnant ainsi l'impression que les victimes n'étaient que du côté bosniaque. Cependant, une analyse plus fine du rôle des médias dans la genèse et l'évolution du conflit illustre de façon caricaturale le degré de désinformation, résultat d'un excès d'informations, privilégiant l'image à l'analyse. D'après Larry King, le présentateur phare de la télévision américaine, si la télévision avait existé en 1940, il n'y aurait pas eu de camps de concentration. A la lueur du conflit bosniaque, on peut penser que la seule conséquence aurait été de mieux voir les assassins en pleine action. Les gouvernements

des pays démocratiques auraient refusé toute intervention avec les mêmes prétextes qui ont prévalu en Bosnie de 1992 à l'été 1995.

3. L'épouvantail de l'état islamique

Le dernier sondage effectué en Bosnie remonte à 1990. Près de la moitié des Bosniaques (46%) se déclare sans confession, 43% d'ethnie musulmane, mais 16,5% seulement de confession musulmane, 31% d'ethnie serbe mais seulement 20% de religion orthodoxe (cf. l'excellent article de C. Savary dans *Le Monde Diplomatique* d'octobre dernier). Sarajevo, comme les villes principales de la Bosnie, est – était – une ville réellement multiethnique avec un taux de mariages inter ethniques sans commune mesure avec celui observé dans d'autres villes en guerre. Si effectivement le partage est inévitable entre les peuples juifs et palestiniens (qui n'ont pas partagé grand chose en un demi siècle de cohabitation militaire), il n'en est pas de même pour un peuple ou des familles serbo-croato-musulmanes sont si nombreuses, conséquence de cet esprit de tolérance qui caractérise profondément une ville qui a tellement marqué ce siècle. Ce n'est pas tout à fait un hasard, par conséquent, si l'on rencontre tellement de serbes ou de croates à des postes de responsabilité – y compris dans l'armée – en Bosnie (ne cherchez pas, il n'y a pas de musulmans en situation équivalente à Belgrade, Palé ou Zagreb). Parler dans ces conditions d'état islamique que souhaiteraient instaurer les Bosniaques est absurde. Il y a effectivement une ou deux écoles coraniques à Sarajevo (il y en a quelques unes en France), et on rencontre des jeunes filles très particulièrement voilées (résultat de la distribution gratuite de châles avec 50 DM de prime envoyés par les émirats arabes). Le plus drôle est que les jeunes filles sont fardées et maquillées à l'excès, visiblement elles n'ont pas tout à fait saisi la philosophie sous-jacente. Consommation d'alcool, parc et autres interdits sont là pour rappeler que l'état islamique n'existe que dans les fabulations de politiciens qui exploitent la peur que véhicule l'islamisme. Cela étant, il n'est pas contestable que les massacres, l'épuration ethnique et les déplacements de populations avec leur lot de réfugiés, favorisent les extrémismes et renforcent les tendances islamistes réactionnaires au sein du parti SDA (Parti du Président Izetbegovic). A qui la faute ? Le progrès des oppositions à la culture multiethnique est directement proportionnel à l'ampleur de l'abandon de la Bosnie par

les démocraties occidentales. Un exemple : une école de Dobrinja, le quartier le plus dévasté de Sarajevo sur la ligne de proximité de l'aéroport, a pu poursuivre une scolarité sous les bombes grâce à un système ingénieux de tranchées reliant les caves des buildings, l'école ayant été détruite dans les premiers jours de la guerre. En juin, les élèves suivaient des cours d'été de français se sont arrêtés et les enfants ont eu la possibilité d'apprendre soit l'arabe, soit l'anglais. Ils ont refusé net : l'anglais, ils l'apprenaient déjà dans le cursus normal, l'arabe, ils n'en voulaient pas, ce qui est d'une importance certaine dans une communauté à dominance musulmane, caractérisée par la volonté de rester laïque et tolérante. C'est grâce à une initiative d'une association française très active à Dobrinja (Enfants de Bosnie) que le salaire des enseignants français a pu être pris en charge et les cours poursuivis (l'Ambassade de France brille par la timidité de ses initiatives à l'opposé des ambassades d'Iran, ou des pays du Golfe).

4. Le dépeçage de la Bosnie et les accords de Dayton

La solution préconisée par M. Kaspereit se résume au mot « partage », celui de la Bosnie pour la création d'une grande Serbie. Le partage, dit-il, serait inévitable car un tiers de la population – les serbes – n'acceptera jamais de vivre sous « domination musulmane ». On a entendu dans la même veine, le cinéaste E. Kusturica (*Paris Première* - émission animée le 10 octobre par l'ineffable E. Hallier) revendiquer le droit des serbes à vivre dans un territoire sans musulmans (ou croates). Bigre, l'Isamenfrai remplace le judenfrai. Il est peut-être nécessaire de rappeler que serbes, croates et musulmans ont vécu en bonne intelligence en Bosnie pendant des décennies (le pourcentage de mariages interethniques en témoigne), et que le projet du gouvernement bosniaque est celui d'un état fédéral républicain et laïque. En fait, ce qui gêne les hérauts de la grande Serbie (ou de la grande Croatie) c'est précisément l'existence d'états multi-ethniques, ça fait désordre et ça infirme la thèse chère aux Le Pen de France et d'ailleurs sur l'inéluçabilité de l'établissement d'un apartheid planétaire ; chacun chez soi et pas de mélange.

Il n'est pas nécessaire d'être devin pour savoir que l'accord de Dayton imposé récemment par le rouleau compresseur américain – avec les Européens tolérés sur les strapontins – n'aboutira pas à une paix durable. En fait, ce projet reprend avec une lecture technocratique et à visée

électorale – donc à courte échéance – celui de découpage des Mitterrand, Vance, Owen et al. La blitzkrieg US a jugé nécessaire et suffisant pour résoudre le problème de l'ex-Yougoslavie de résoudre le conflit entre la Serbie et la Croatie, reste, c'est à dire la Bosnie, était forcé de suivre étant donné le rapport des forces en présence. Dans ce but, Milosevic et Turdjan ont reçu des primes substantielles (pas de jugement des criminels de guerre et des responsabilités écrasantes des Serbes et des Croates dans le conflits, levée de l'embargo, retour de la Slavonie orientale à la Croatie et dépeçage de la Bosnie puisque *de facto* plus de 75% du territoire est attribué aux serbes et aux croates). Plus hallucinant encore, la mise en œuvre de l'accord – c'est à dire notamment la venue des Marines US – dépend de l'accord des Karadjic, Mladic et al et rigoureusement rien n'est prévu afin de les forcer à accepter ces accords et de les matérialiser sur le terrain. Ainsi l'IFOR (Implémentation Force en terminologie US) veille au respect de l'accord et se défend vigoureusement en cas d'attaque (on a quand même appris quelque chose) mais elle n'a pas autorité pour appliquer de force l'accord. Questions : qui va garantir le retour des réfugiés sur le terrain ? Pourquoi Karadjic accepterait-il ce retour sans qu'il ne soit contraint de le faire ? Que fera l'IFOR si Sarajevo est bombardée à nouveau par les milices serbes ? Au nom de quelle logique, l'accord prévoit-il le maintien du déséquilibre militaire puisque l'embargo sur

les armes qui ne concerne que les bosniaques est maintenu ? Il faut savoir que les enquêtes effectuées auprès des réfugiés confirment toutes leur souhait de retourner dans leurs villes et villages car il n'y a pas d'autres alternatives. La seule condition posée pour vivre à nouveau avec les ennemis est précisément de juger les criminels. Comment pourrait-il en être autrement ? Imagine-t-on les rescapés des familles massacrées retournant vivre chez Karadjic ? Cette morale élémentaire, de bon sens, constitue le seul ciment sur lequel il sera possible de reconstruire la Bosnie-Herzégovine. Et, c'est parce que les diplomates refusent cette réalité évidente que les accords de Dayton sont voués à l'échec. Le gouvernement français serait mal inspiré de se sentir entièrement lié par l'accord de Dayton. Il faudra bien un jour, quand l'échec de cet accord sera patent, reprendre le problème bosniaque et la France et l'Europe pourront proposer une alternative et partiellement effacer la page honteuse de leur politique yougoslave de 1992 à 1995.

NDLR : Gabriel Kaspeiret préfère ne pas répliquer. En ce qui concerne les spéculations sur son attitude en 1940, rappelons qu'il est Croix de Guerre 39-45, Médaille de la Résistance, Croix du Combattant Volontaire. Pour sa part, *Libertés* se félicite, dans son esprit de libre confrontation, d'avoir publié, sur un sujet aussi battant, deux points de vue diamétralement opposés mais tous deux autorisés.

CARTE POSTALE DE GORAZDE

LIBERTÉS, OCTOBRE 1996

Que le lecteur de ces lignes s'imagine une route de 80 km que traverse un paysage bucolique, pastoral, avec montagnes, rivières. Seulement voilà, cette route part de Sarajevo, traverse un territoire ennemi situé à quelques dizaines de kilomètres de Palé, capitale d'un dictateur de sous-préfecture et aboutit à Gorazde « enclave » bosniaque.

Depuis les accords de Dayton, la route est en principe accessible aux Bosniaques,

qui s'y aventurent avec précautions car les incidents sont nombreux : autobus lapidés, voitures tombées en panne et disparues avec leurs occupants, etc. A l'arrivée, une petite ville de 40 000 habitants située sur les deux bords de la Drina. Côté face, le décor est superbe, avec des collines boisées de part et d'autre d'un fleuve qui incite à la baignade. Côté cour, la ville est flétrie par la guerre. Il ne reste quasiment aucun toit, aucune maison qui n'ait

été endommagée par les bombardements de l'artillerie serbe de Palé pendant quatre ans. Avec plus de 4 000 morts et à peu près deux fois plus de blessés souvent invalides, la ville de Gorazde isolée de Sarajevo depuis quatre ans est une illustration caricaturale de cette guerre et de la résistance opiniâtre des Bosniaques pour préserver leur culture multiethnique.

C'est peut-être ici plus qu'ailleurs en Bosnie que l'on comprend à quel point la

guerre ne concernait qu'un côté ; les Serbes avaient installé leur artillerie sur toutes les collines, tiraient leurs obus afin de démolir de façon systématique hôpitaux, écoles et industries, – et chaque pâté de maisons. Le soir, il leur suffisait de retourner tranquillement à la maison, retrouver famille et vie normale.

Encore plus que dans d'autres guerres, le plus détestable et le plus beau du comportement humain sont côtoyés. Ainsi, notre hôte, le « commandant », organise toute la défense de la rive Est de la Drina et réalise des actes d'héroïsme invraisemblables, comme prendre une batterie d'artillerie et libérer un quartier de la ville occupé par la milice avec des armes dont n'auraient pas voulu nos arrière-grands-pères en 1914. Le commandant est « en principe » musulman, père de deux adorables bambins, sa femme est croate (catholique), et ses deux belles-sœurs mariées à des Serbes vivent de l'autre côté. Les deux oncles étaient parmi les plus farouches artilleurs d'en face et bombardaient allègrement la maison de leurs beau-frère et neveux.

Le plus beau chez les Garazdiens est cette volonté de vivre et de reconstruire comme si rien ne s'était passé. Nous avons ainsi pu visiter le Conservatoire de musique de la ville, bâtiment atteint par plusieurs obus. A l'intérieur, les cours de guitare se sont poursuivis pendant toute la guerre, grâce au don d'instrument d'un touriste britannique. La fébrilité des jeunes musiciens qui passaient leur examen de fin d'année ce jour-là était semblable à celle de tous les Conservatoires du monde. Le guitariste, Jean Mathelin, qui accompagnait notre délégation, a donné un concert écouté dans des conditions d'émotion et de ferveur impressionnantes. Il s'agissait là du premier concert à Gorazde depuis 1991.



En vol vers Sarajevo



Le conservatoire de musique de Gorazde.

Sur le plan sanitaire et médical, il n'y a toujours pas d'eau courante à Gorazde. Il faut savoir qu'une famille consomme en moyenne l'équivalent d'une baignoire d'eau par semaine qu'il faut chercher au puits. Un hôpital moderne vient d'être complètement détruit dès le début de la guerre. Dans toute la ville une jeune pédiatre, une jeune interne de Tours (Médecins sans Frontières) et une jeune infirmière également française, effectuent un travail remarquable. Avec un millier d'accouchements par an et aucun anesthésiste à Gorazde, aucune intervention chirurgicale n'est possible. Étant donné la distance de Sarajevo (3 à 4 heures) une urgence peut

devenir fatale. De même, il n'y a aucun psychiatre, domaine essentiel étant donné l'ampleur des problèmes. Un psychiatre japonais a tenu le coup pendant dix jours avant d'abandonner, exténué (12-15 heures de travail par jour, 7/7 jours).

Après Zepa, Srebrenica et d'autres enclaves les Serbes de Palé ne désespèrent pas de faire tomber Gorazde dans l'escarcelle de la Republika Srpska. L'absence de fermeté des pays occidentaux – qui ont systématiquement cédé à Palé et abandonné d'autres enclaves qu'ils étaient censés défendre n'incite pas à l'optimisme. Il ne s'agit pas pour Palé uniquement d'une volonté de continuité territoriale, mais de contrôler Gorazde, la seule ville de la région dotée d'écoles, d'hôpitaux, etc. Quand on parle aux Gorazdiens d'enclave, ils répondent de façon sarcastique que l'enclave c'est autour. Il faudra bien que les autorités – y compris celles de Sarajevo – fassent avec la volonté farouche des Gorazdiens de vivre au pays... après l'avoir reconstruit.

SUMMER UNIVERSITY TUZLA 1996

SUMMER UNIVERSITY, THE UNIVERSITY OF TUZLA

In 1976 the University of Tuzla was established on the basis of the already existing Schools of Technology, Mining and Geology, and Electrical and Mechanical Engineering. Presently the university comprises the following faculties : Technology (chemical engineering and environmental protection), Mining and Geology, Electrical and Mechanical Engineering, Medicine, Philosophy or Teacher Education (Bosnian language, foreign languages, mathematics and physics, chemistry and biology, history and geography, computer science and physical education), Economy and Defectology (Teachers of the Handicapped). The Institute of Building Materials and Non-Metals, the Institute of Occupational Safety and Education, the Mining Institute and the Economic Institute are connected to the university, as well as a separate university library and a student centre. Presently, the university is involved in the establishment of a department of pharmaceutical technology and food technology within the Faculty of Technology.

The university's emphasis on technical sciences has been largely influenced by the economic structure of the region and its requirements. The university is closely connected to regional and national industry. The university development path and the priority given to technical studies influenced the faculties and their professors to be intensively involved, in addition to educational and theoretical work, with strategic planning and development, as well as with the solving of technological and other problems in the economic enterprises of the area. In this way the idea of the university as an institution in

which knowledge is created, developed and transferred is materialized.

The university is open to students coming from all parts of the country and from abroad. Nevertheless, the students mostly come from north-east Bosnia which is considered the natural and the near surroundings of the University. Courses are provided at undergraduate and postgraduate level. Opportunity is offered to defend PhD dissertations. Prior to the outbreak of the aggression on the Republic of Bosnia and Hercegovina 4700 students studied at the university and 210 professors and 250 assistants in teaching worked here, and at the Institutes 120 scientists researchers worked on research jobs. Presently these numbers have come to change as the university accepted a number of refugee students while some staff left Bosnia or quitted work.

Programme p. 12 : Neurology : Physiopathology of Epilepsy - Prof Yezekiel Ben-Ari, Head of Laboratory for Neurology and Physiopathology of Development - INSERM, Paris, France

Prof. Ben-Ari gave a lecture of three and a half hours on recent developments on the understanding of brain mechanisms in epilepsy and brain damage. The session included an up-to-date description of the physiological, molecular, genomic and morphological consequences of brief seizures and ischemic episodes. Basic aspects were explained. About 40 clinicians with various specializations' (including but not only neurologists) participated. There was a good level of discussion, particularly on the clinical relevant of the data presented. The level of motivation was exceptional. Prof Ben-Ari underlined the importance of repeating the meetings in order to elaborate on novel aspects.

BIOGRAPHIE

Né au Caire, Egypte, le 1^{er} décembre 1943

Directeur honoraire de l'INMED (Institut de Neurobiologie de la Méditerranée), INSERM U901, Marseille, France

Professeur, Université René Descartes Paris V, France et Liège (honoris causae)

Grand Prix INSERM 2009

EDUCATION

1973-1979 Etudes postdoctorales et sabbatiques : Université de Cambridge (UK), Université d'Oslo (Norvège), Université McGill (Canada)

1971 Doctorat ès-sciences, Université de Paris VI (France)

1966 B Sc. Biochimie-Physiologie, Université hébraïque de Jérusalem (Israël)

RECHERCHE

Depuis 2010 Directeur honoraire et Directeur de Recherche INMED INSERM U901

1999-2009 Fondateur et Directeur de l'INMED INSERM U 901 (Marseille, France)

1986-1999 Directeur de l'unité 29-INSERM (Hôpital Cochin, Paris, France)

1972-1986 Chef d'équipe, Institut Alfred Fessard (CNRS, Gif-sur-Yvette, France)

RESPONSABILITÉS SCIENTIFIQUES

Depuis 2011 Président national du comité scientifique de l'association « Vaincre l'autisme »

Depuis 2003 Comité scientifique du centre des neurosciences de l'Université de Heidelberg (Allemagne)

1996-1999 Membre élu de conseil scientifique de l'INSERM (France)

ACTIVITÉS DE MENTORAT

Depuis 2006 Ecole d'été pour les internes en médecine (Marseille, France)

Depuis 2003 Professeur dans les programmes PhD de l'institut Pasteur (Paris, France)

2007-2008 Fondateur et superviseur du Diplôme National en Neurologie Expérimentale (Université de Paris V et INMED, France)

Depuis 2005 Fondateur de l'école Hippocrate (première école d'été pour les internes en médecine, INMED)

PRIX

2010 Prix de la Société Européennes d'Epilepsie (American Epilepsy Society)

2009 Grand prix INSERM

2009 Docteur Honoris causae, Université de Liège (Belgique)

2006 Prix de recherche Rotary Brain

2002 Grand Prix de la Santé de la Fondation EDF

2000 Prix de l'American Epilepsy Society Research pour des recherches remarquables sur l'épilepsie

MONOGRAPHS

BenAri Y Section Editor: *Handbook of comprehensive developmental neurobiology 2010* editors P Rakic & J Rubenstein 2010 (in preparation)

BenAri Y. *GABA and Neural Circuit Development*, In Encyclopedia of Neuroscience, Elsevier, 2010,

BenAri Y and Tyzio R.: *GABA excites immature neurones: Implication for the epilepsies*, In Encyclopedia of Basic Epilepsy Research, Philippe A. Schwartzkroin [ed], Elsevier, 2010,

BenAri Y and Khalilov I. *Seizures beget seizures in the developing brain* In Encyclopedia of Basic Epilepsy Research, Philippe A. Schwartzkroin [ed], Elsevier, 2010

LIVRES

BenAri [ed]: *Excitatory amino acids and neuronal plasticity*, New York: In Advances in Experimental Medicine and Biology. Vol 268; New York: Plenum Press, 1989, 530 pp.

BenAri and Schwartz [eds] *Excitatory amino acids and epilepsy*, New York: In Advances in Experimental Medicine and Biology. Vol 203; New York: Plenum Press, 1985, 735 pp.

BenAri [ed]: *The Amygdaloid Complex*, France, INSERM, symposium n°20, september 1981, Elsevier/North Holland Biomedical Press Amsterdam/New-York/Oxford, 1981, 516 pp.

