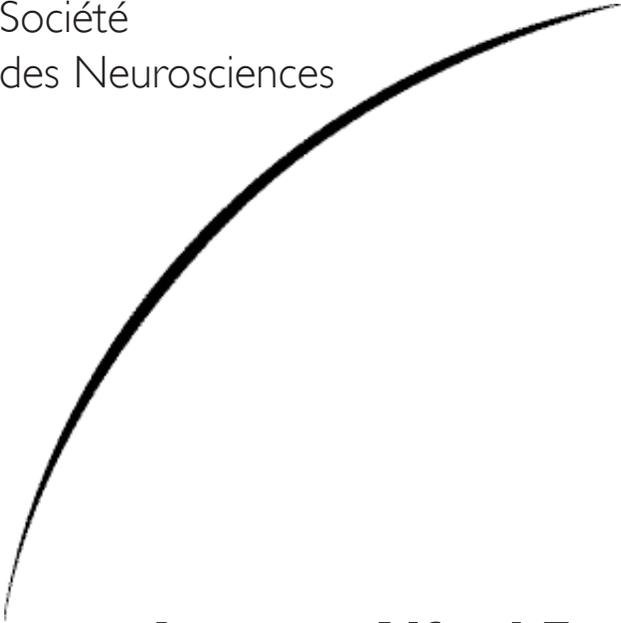


Société  
des Neurosciences



# **Lecture Alfred Fessard**

---

**Yehezkel Ben-Ari**

***Gènes et environnement***

Paris, 20 mai 2008

# Lecture Alfred Fessard

*Instituée en hommage au grand neurophysiologiste qui joua un rôle déterminant dans le développement des recherches neurophysiologiques en France, la Lecture Alfred Fessard est destinée à honorer un membre éminent de la communauté des Neurosciences.*

**René Couteaux** (1990)

*Les jonctions intercellulaires synaptiques et non synaptiques dans l'organisation des tissus excitables*

**Yves Laporte** (1991)

*Qu'est-ce que la proprioception musculaire ?*

**Andrée Tixier-Vidal** (1992)

*Le neurone sécréteur : évolution des concepts, développements récents et controverses*

**Pierre Buser** (1993)

*Neurobiologie de l'attention : résultats, écueils et perspectives des analyses chez l'animal*

**Michel Jouvet** (1994)

*Sérotonine et sommeil : 35 ans de cohabitation*

**Hersch Gerschenfeld** (1995)

*Synapses in vitro : des ganglions de mollusques aux tranches de cervelet*

**Bernard Droz** (1996)

*Structure dynamique du neurone. Aventure d'une passion*

**Ladislav Tauc** (1997)

*Histoire d'une synapse. Mécanismes présynaptiques*

**Jean Massion** (1998)

*Posture et mouvement : apprentissage et adaptation*

**Robert Naquet** (1999)

*Epilepsies réflexes*

**Claude Kordon** (2000)

*De la neurosécrétion au comportement : les métamorphoses de la neuroendocrinologie*

**Nicole Le Douarin** (2001)

*Morphogenèse de l'ébauche neurale des vertébrés amniotes et interactions cellulaires entre ses différentes composantes*

**Jean-Marie Besson** (2002)

*The pharmacology of pain : basic research is flourishing but clinical implications are still limited*

**Marc Jeannerod** (2003)

*Neurosciences cognitives de l'action*

**Michel Lazdunski** (2004)

*Des canaux ioniques, des pathologies, des médicaments*

**Michel Le Moal** (2005)

*Neuroadaptation et vulnérabilité*

**Philippe Ascher** (2006)

*Récepteurs, canaux et synapses*

**Stanislas Dehaene** (2007)

*Putting neurons in culture: explorations of the neuronal architecture for reading*

## ***De Pictus au fœtus***

Quelles qualités sont nécessaires pour réussir en science ? Bien sûr, l'intelligence, une connaissance approfondie du domaine, une grande capacité de travail, l'imagination, la persévérance... La liste est longue et chacun peut y ajouter à volonté. Dans le cas présent, nous célébrons deux carrières neuroscientifiques exceptionnelles : en premier lieu, celle de Fessard - grand polymathe, qui s'intéresse à tous les aspects de la neurophysiologie (surtout l'électrophysiologie), chez les algues, les mollusques (ne fut-il pas le maître du regretté Tauc, lui-même maître de Kandel), les poissons, les propriétés rythmiques des nerfs, les décharges de l'Électrophore, la transmission synaptique, les mécanismes de l'inhibition, et même l'apprentissage et la mémoire chez les mammifères. Par la fécondité et l'étendue de ses recherches, ses grandes vues d'ensemble et capacités de synthèse, il domine la neurophysiologie française de l'après-guerre et lui donne un nouvel élan.

La carrière de Y. Ben-Ari, se caractérise par un cheminement également efficace, mais combien différent. Un des tout derniers élèves de Fessard, à l'institut Marey, il poursuivra bien sa route en électrophysiologie, mais en favorisant certains domaines clés, reliés aux fonctions du cerveau chez les mammifères : notamment les rôles de l'inhibition au cours du développement et, chez l'adulte, dans l'étiologie des crises épileptiformes. C'est ainsi qu'il devient l'épileptologue prééminent, reconnu dans le monde entier - même aux États-Unis (Grand Prix de l'American Epilepsy Society en 2000, ce qui n'est guère facile pour un Européen !). C'est aussi par ce chemin qu'il arrive à sa découverte la plus originale et littéralement la plus renversante : l'effet excitateur du GABA chez l'embryon et le fœtus.

Après une enfance heureuse au Caire, Y. Ben-Ari est obligé de quitter l'Égypte avec sa famille en 1956 - après la débâcle de l'expédition Franco-anglaise de Suez. Il apprend vite l'hébreu, termine ses classes et, ayant complété deux ans et demi de service militaire, il s'inscrit à l'université de Jérusalem. Fort de sa licence et maîtrise en biologie, biochimie et biophysique, il décide de travailler sur la mémoire et se fait accepter par Mme Fessard. Ainsi débute sa carrière en électrophysiologie, axée d'abord sur les caractéristiques des décharges des neurones de l'amygdale, guidée par les deux Fessard. Il obtient ainsi son doctorat es science en 1971. Sa thèse s'intitule "Sur la plasticité nerveuse unitaire" - thème auquel il reviendra maintes fois.

Au début des années 70's, il s'installe à Gif à l'Institut de neurophysiologie dirigé par Naquet. Pendant une bonne douzaine d'années, Gif demeure sa base principale ; mais il élargit son horizon et ses compétences en neuroscience par des stages à Cambridge (Kelly et Iversen), Oslo (Ottersen) et Montréal (chez moi-même). Il participe ainsi à des recherches tous azimuts. Mais il revient à l'amygdale et s'attaque au problème du mécanisme de l'épilepsie, qui demeurera au centre de sa pensée et de ses activités.

Effectivement, c'est à Gif, en 1984, qu'il met en évidence l'action épiléptogène du kaïnate injecté dans l'amygdale du rat. Il introduit ainsi un des modèles de l'épilepsie du lobe temporal les plus utilisés en recherche dans le monde entier. Au fil des ans, en collaboration avec un grand nombre de visiteurs, il en fouille tous les aspects - électro-

physiologiques, morphologiques, pharmacologiques et biochimiques. Il montre que la libération excessive de glutamate, induite par la crise, déclenche une cascade d'effets (prolifération de fibres et terminaisons excitatrices et perte de neurones inhibiteurs) tendant à faciliter les crises et leur propagation vers d'autres régions : les crises entretiennent et génèrent les crises. Par un processus semblable, les lésions cérébro-vasculaires se propagent et détruisent progressivement le tissu cérébral. Par ces nouvelles données et avancées conceptuelles, Y. Ben-Ari est un novateur au plus haut niveau dans le domaine de l'épileptologie, ses découvertes ont des retombées majeures pour la compréhension et éventuellement le traitement de l'épilepsie en clinique.

Même si sa nomination comme Directeur de l'Unité INSERM 29, à Port-Royal, l'oriente en partie vers le développement, cela ne va aucunement ralentir le rythme des travaux et des nombreuses publications du groupe. Au contraire : avec Cherubini, ils observent dans l'hippocampe du nouveau-né de curieuses décharges (les "potentiels dépolarisants géants"), à partir desquels, ils mettent en évidence un phénomène tout à fait inattendu : l'action du GABA, le plus important transmetteur inhibiteur dans le cerveau adulte, change complètement au cours du développement, étant d'abord un excitateur, le GABA ne devient inhibiteur que bien après la naissance. Précédant l'avènement des transmissions par le glutamate, chez le fœtus les terminaisons GABAergiques fournissent l'excitation essentielle au développement des neurones et des circuits. La transformation radicale de l'effet du GABA s'explique par un changement majeur de la concentration des ions Cl dans le cytosol. Tout dépend du rapport entre les entrées et sorties du Cl, l'extrusion ne prédominant que chez les neurones matures.

Cette découverte clé ouvre un riche domaine de recherche, non seulement en ce qui concerne le développement du cerveau et des circuits neuronaux, mais aussi les mécanismes des crises ictales. L'équipe U29, renforcée par plusieurs chercheurs russes de haut talent, fonce dans l'ouverture, exploitant les techniques d'imagerie les plus récentes et raffinant les enregistrements électriques dans une préparation inédite d'hippocampe entier *in vitro* permettant de visionner directement la genèse et le parcours des phénomènes ictaux. L'Unité demeure à Port-Royal jusqu'à la fin du siècle et se déplace ensuite à Marseille-Luminy. Voilà donc Y. Ben-Ari de retour au bord de cette mer ancestrale.

Sa carrière culmine par la construction du nouveau centre INSERM de neurobiologie, grand lieu de recherche où foisonnent de nouveaux exploits, tels que les premiers enregistrements chez l'embryon de primate *in situ*, et la découverte que la forte libération d'ocytocine associée à la naissance rend le GABA transitoirement inhibiteur, protégeant ainsi le cerveau du nouveau-né contre les effets excitotoxiques de l'hypoxie. C'est aussi un foyer de nombreuses rencontres internationales ainsi que d'initiatives visant à rallier les neuroscientifiques de toutes les régions du monde méditerranéen, en promouvant les échanges d'information et de personnel. Y. Ben-Ari est un chercheur de grande envergure, qui d'ailleurs, n'a sûrement pas dit son dernier mot.

**Kresimir Krnjevic**  
(Montréal, Canada)