

Le lieu

Unité 29 de l'Inserm : ici sont menées des recherches sur l'hippocampe, structure cérébrale qui intervient sur la mémoire et l'épilepsie. Pourtant, on se croirait dans une salle d'exposition.



Jean Christian Benzerrou

LES FOUILLES DE LA MÉMOIRE

Quand on pousse la porte vitrée, ça ne sent pas le rat. Un bon signe. Tombé nez à nez sur les fesses joulées et nonchalantes d'une sculpture en bois clair, le visiteur rebrousse chemin. Un réflexe de pudeur, sans doute. Relecture de la pancarte: Inserm, unité 29, laboratoire de neurobiologie et physiopa... C'est bien ici. Des statues de bois et de bronze du sculpteur lituanien Moncys bordent les couloirs, des toiles accrochées au mur rappellent l'époque du Bauhaus d'avant-guerre, géométriques et colorées. « Pourquoi faire de la recherche dans un bocal de formol quand on peut travailler dans un univers plus aimable? », questionne Ezechiel Ben Ari, le patron de l'unité située dans un bâtiment de l'hôpital de Port-Royal. Confortablement calé dans un fauteuil en rotin, il confie qu'avant de tripatouiller le cerveau, il triturait la glaise et écorçait le bois. Cet Egyptien de naissance s'émeut autant pour la culture d'Europe de l'Est que pour l'hippocampe, une région capitale du cerveau qui ressemble à l'animal marin et mobilise ici une quarantaine de chercheurs et techniciens. Moquette gris souris, hublot cerclé de bleu pastel, sofa recouvert d'une couette jaune et perle, cage en fer blanc

où sifflotent Mandarins et Bleus du Cap. Ne dites pas à sa mère qu'il est dans son «salon», elle le croit au bureau... Deux pièces plus loin, dans une cuisine claire, chercheurs et techniciens s'adonnent comme tous les matins au rituel du tartine-confiture, et café chaud. Seule, au détour d'un couloir, telle une relique de l'ère Minkowski qui de 1962 à 1985 anima le laboratoire, une sorte de vieille armoire métallique couleur bouteille dépare dans le décor: quarante ans de collection de lames pour microscope de cellules fœtales du cerveau. Mais n'allez pas croire que tout n'est que «luxue, calme et volupté». La recherche menée sur l'hippocampe exige une sacrée patience. Structure cérébrale minuscule mais aux liaisons synaptiques aussi nombreuses que mal connues, l'hippocampe est excessive-ment plastique et fragile. Elle intervient à la fois dans les mécanismes de la mémoire et de ses pertes, l'apprentissage et la réorganisation des neurones après un choc ou une lésion. Au carrefour même du développement cellulaire, il n'est guère surprenant que cette structure soit impliquée dans bon nombre de maladies neurologiques comme l'épilepsie, mais aussi l'Alzheimer (dégénérescence cérébrale) dont plus des deux tiers des malades présentent des lésions de l'hippocampe. A la base des premières découvertes de l'épilepsie, il y a un joli conte

japonais sur le «dragon de la mer» appelé *kainate*. Pendant des décennies, on a donné des algues merveilleuses aux enfants du Soleil-Levant pour les débarrasser de leurs parasites ascaris. Après analyse, on s'est aperçu que cette algue produisait un acide aminé particulier, le fameux *kainate*, qui allait se fixer sur le récepteur glutamate (médiateur de l'excitation) du ver et le stimulait allégrement. A force d'exciter ses muscles, l'ascaris rend l'âme. En reproduisant l'expérience sur des rats, l'équipe de Ben Ari a provoqué des crises comparables et a remarqué qu'une partie de leur hippocampe, la région baptisée Corne d'Amon innervée par des milliers de synapses «mousseuses», s'en trouvait détruite. En étudiant par la suite l'hippocampe d'enfants morts d'épilepsie, ils se sont rendu compte que cette fameuse Corne contenait deux fois plus de synapses «mousseuses» que chez un sujet sain. Le bourgeonnement anarchique des «mousseuses» serait-il à l'origine de la débâcle des cellules de la Corne et du maintien de l'épilepsie? Leurs dernières recherches le laissent penser. Mais ce n'est pas tout. Il y a plus sophistiqué encore dans les travaux de l'équipe de Ben Ari. Car l'hippocampe est aussi le siège de la mémoire. Schématiquement, celle-ci surgit lorsque du calcium parvient à pénétrer le canal d'un certain récepteur baptisé

NMDA. Or, P. Asher a montré que ce dernier possède au repos une espèce de bouchon de magnésium à faire sauter pour qu'entre le calcium et jaillisse la mémoire. C'est le glutamate — le même que l'on retrouve dans le conte japonais et... la cuisine chinoise! — qui va s'en charger en stimulant fortement le récepteur NMDA. Mais voilà, si trop de calcium est libéré, cela va tuer les cellules de la Corne d'Amon et déclencher des crises d'épilepsie... «La marge entre l'apprentissage de la mémoire et le déclenchement de crise d'épilepsie est bien faible», conclut Ben Ari. Pour percer à jour ce jeu subtil mené par les acides aminés de l'hippocampe et réussir à doser finement les médicaments contre l'épilepsie — sans entraîner de troubles de mémoire —, le laboratoire a parié sur l'approche «interdisciplinaire»: «Ici, sur le même objet travaillent des morphologistes, des physiologistes, des biochimistes ainsi que des cliniciens travaillant sur l'épilepsie infantile au quatrième étage du bâtiment et, juste de l'autre côté du boulevard, à l'hôpital Saint-Vincent-de-Paul.» Un atout mais aussi une source de difficultés, chaque corps de chercheurs, parlant son propre langage, possède sa méthodologie et poursuit des objectifs différents.

«En plus, nous avons besoin de beaucoup plus de matière biologique que les électrophysiologistes», explique Ma-

rie-Paule Roisin, une blonde et énergique biochimiste du laboratoire: «Alors qu'une tranche cérébrale leur suffit, on a besoin de deux fois trente tranches, c'est-à-dire de deux rats entiers par analyse...» Ce qui peut poser des problèmes dans la mesure où les biochimistes analysent ce que les électrophysiologistes ont stimulé.

Très centralisée dans ses thématiques, la structure entend favoriser un certain fédéralisme dans le fonctionnement: «Je ne veux ni ne peux tout diriger», assure Ben Ari, qui poursuit deux fois par semaine ses travaux sur l'anoxie-ischémie (pertes d'oxygénation) afin de trouver des molécules qui permettent au cerveau de mieux résister à ces accidents, et le développement du Gaba — principal médiateur de l'inhibition nerveuse — dont le dérèglement favorise chez l'adulte les crises d'épilepsie. Recherches que le directeur mène autant à Paris qu'à Cambridge ou Montréal, «pour être plus au calme».

Une ouverture sur l'étranger qui explique pourquoi on croise dans ce laboratoire autant de chercheurs et post-doc chinois, japonais, canadiens, péruviens, britanniques, italiens... Cosmopolite comme une galerie d'art de Saint-Germain-des-Près! Normal: «Deux fois par an, fait observer Ben Ari, le laboratoire se transforme en lieu d'exposition.»

● VINCENT TARDIEU