

Yehezkel Ben-Ari

Les 1 000 premiers jours de notre cerveau

Yehezkel Ben-Ari, père du concept de « neuroarchéologie », s'est taillé une réputation mondiale grâce à ses découvertes sur la maturation cérébrale des fœtus et des bébés. Selon lui, notre santé mentale se joue en partie *in utero*, dans cette période risquée où se bâtissent les fondations de notre cerveau.

La trajectoire de vie et de carrière de Yehezkel Ben-Ari est singulière, à l'image de ses domaines de recherche. Après une naissance en Égypte et des études supérieures en Israël, c'est en France qu'il finit par poser ses valises de chercheur. Cette biodiversité des cultures dans laquelle il a baigné l'a encouragé à sortir du rang et à innover, loin des modes et des enjeux politiques. Après s'être intéressé à l'épilepsie durant de nombreuses années, sa nomination à la direction de l'unité de recherche de la clinique Port-Royal lui ouvre les portes d'un nouvel univers : celui de la biologie du développement fœtal et néonatal. Dès lors, il s'attelle à l'analyse du cerveau du fœtus pendant la grossesse et l'accouchement. Dans la continuité, il fonde deux entreprises de biotechnologies. L'une a pour vocation de comprendre et traiter l'autisme (Neurochlore) et l'autre, la maladie de Parkinson (B&A Therapeutics). À l'aube de ses 76 ans, et au terme de quarante années de recherches en neurobiologie, sa fascination pour le cerveau reste intacte et son

activité toujours aussi bouillonnante. Il a créé un institut de recherche, l'institut Ben-Ari de neuroarchéologie, pour déterminer comment naissent *in utero* nombre de troubles neurologiques et psychiatriques. Son but : encourager, stimuler et financer des recherches innovantes dans des domaines importants de santé publique souvent ignorées par les circuits classiques. « À l'instar de la nature, ma carrière est faite d'expériences, de tâtonnements, d'essais et d'erreurs », résume-t-il. Aussi ne manque-t-il pas de citer le Talmud, selon lequel « la difficulté n'est pas de trouver la réponse, mais de poser la bonne question ».

Vous avez développé un concept, la « neuroarchéologie », pour souligner le lien entre une mauvaise construction du cerveau in utero et le développement ultérieur de certaines maladies psychiatriques et neurodéveloppementales. Que savons-nous de ce mécanisme ?

Nous savons que le cerveau du fœtus est en pleine construction et qu'il est extrêmement actif et vulnérable. En cas d'attaque (certaines mutations génétiques, un stress important, une prise de certains médicaments, la consommation d'alcool, l'exposition à des pesticides...), ce cerveau en plein chantier est agressé. Son processus de construction est altéré avec des neurones « mal connectés/mal placés ». Mon hypothèse de départ, qui a depuis été confirmée par des recherches expérimentales, est qu'il existe un lien entre ces défauts de maturation neuronale *in utero* et le développement des pathologies neurologiques et psychiatriques. J'ai proposé que ces neurones, « mal placés/mal connectés », ne mûrissent pas, générant des activités immatures qui perturbent les oscillations cérébrales et les capacités intégratrices du cerveau et qui sont la cause des syndromes. Les signes cliniques de la maladie vont se manifester bien plus tard sans que nous comprenions exactement les



YEHEZKEL BEN-ARI

Chercheur en neurobiologie, spécialiste des processus de maturation cérébrale et des maladies neurodéveloppementales. Il a fondé l'Institut de neurobiologie de la Méditerranée à Marseille et dirige la fondation et le centre Iben dédiés à la maternité et à l'autisme. Le professeur Ben-Ari a reçu le Grand Prix de recherche de l'Inserm en 2009. Il est notamment l'auteur de l'ouvrage *Les 1 000 premiers jours* (HumenSciences, 2020). Son blog : <https://leblogdebenari.com/>

@ Parfice Laftron / Inserm

causes de ces délais qui parfois peuvent prendre des décennies.

La neuroarchéologie, c'est la recherche des causes profondes et anciennes des maladies neurologiques. Prenons la métaphore du bâtiment : si vous vous apercevez que l'une des tours de l'édifice est penchée, vous allez comprendre que l'un des maçons a mal travaillé. La tour penchée viendra signifier un défaut de construction de l'édifice. De même, la maladie vient signifier que le cerveau a subi une déviation maturative, une altération précoce (qu'elle soit génétique ou environnementale) alors qu'il était en pleine construction.

Comment en êtes-vous arrivé à de telles conclusions ?

Avec mes collègues, j'ai découvert que les neurones immatures ont des taux élevés de certains ions et en particulier de chlore, ce qui vient modifier fondamentalement leurs activités. Ensuite, nous et beaucoup d'autres laboratoires avons découvert que dans un grand nombre de maladies (telles que la maladie de Parkinson, la chorée de Huntington, la schizophrénie,

l'autisme, l'épilepsie infantile, le retard mental, etc.), les neurones altérés par l'agression durant la vie intra-utérine restaient bloqués dans un état immature, venant produire des activités électriques immatures dans le cerveau de l'adulte. Pourquoi ? Car pendant la maturation cérébrale, il y a des séquences de développement qui sont interrompues par l'évènement pathologique inaugural. En d'autres termes, les neurones, qui sont restés jeunes dans le cerveau adulte faute de maturation, vont générer des courants électriques jeunes et non adultes. C'est précisément là que se situe l'origine de la maladie. C'est un peu comme si la montre s'était cassée *in utero* et qu'elle était restée figée dans le temps, conservant son immaturité en émettant toute la vie des signaux électriques incohérents.

Ces troubles ne naissent donc pas avec l'émergence des premiers symptômes, mais bien avant, durant la vie intra-utérine. Cette thèse a été démontrée par de nombreuses recherches en épidémiologie et en imagerie cérébrale. On a pu par exemple constater que les patients qui étaient atteints de la maladie génétique de la chorée de Huntington présentaient des anoma-

Quand le diagnostic d'autisme est effectué, cela fait belle lurette que les altérations cérébrales ont eu lieu.

► lies cérébrales bien avant l'apparition des premiers symptômes. Quand on va consulter son médecin, ça fait donc bien longtemps que la maladie s'est installée!

Quels sont les dangers auxquels est exposé le cerveau *in utero* ?

Ces dangers sont très nombreux. Il y a tout d'abord les pesticides, dont la toxicité a été démontrée. Des données épidémiologiques de 2014 montrent ainsi que l'incidence de l'autisme est plus importante chez le bébé dont la mère vivait, pendant la grossesse, à 1,5 km ou 2 km d'un champ d'épandage de pesticides (1). Par ailleurs, certaines molécules quotidiennement utilisées (telles que les parabens, le tricloan, le bisphénol A, le plomb, le mercure...) agissent comme des perturbateurs endocriniens, venant notamment vulnérabiliser l'humain face aux maladies (2). Celles-ci ont un impact négatif sur les processus de maturation cérébrale, notamment dans le cadre de leurs méfaits sur le système thyroïdien. Toutefois, il est fort probable que d'autres mécanismes, outre ceux liés à la thyroïde, soient impliqués. Sont également incriminés les phtalates, les cosmétiques, les produits ménagers (3), les anxiolytiques (4), le stress. Les recherches menées durant ces dernières années soulignent la grande vulnérabilité des réactions cellulaires et des processus spécifiques essentiels à la maturation cérébrale face aux produits chimiques. Et ce à des seuils bien plus faibles que ceux qui sont toxiques pour le cerveau de la mère. Certaines molécules à des fins thérapeutiques prises par la mère peuvent aussi avoir un impact. Par exemple, la prise de molécules antiépileptiques par la mère pour bloquer ses crises, pendant la grossesse, vient affecter la migration de neurones essentielle à la bonne construction du cerveau, pouvant engendrer des malformations cérébrales et des maladies neurologiques et psychiatriques. Il faut savoir que la liste des molécules et des agents qui peuvent être toxiques pour le cerveau du fœtus ne cesse de s'accroître. Le scandale sur la Dépakine (5) nous confirme à quel point il est essentiel de développer une pharmacopée spécifique de la maternité et déterminer les effets des molécules sur la gestation. Car des molécules peuvent ne pas avoir d'effets secondaires en dehors de la grossesse et en avoir sur le fœtus. On sait par

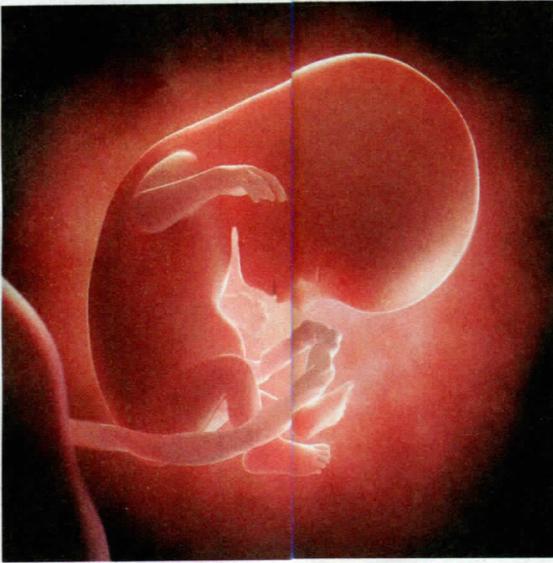
ailleurs que les virus de la grippe, de la rougeole, du cytomégalovirus augmentent le risque d'autisme et de schizophrénie chez le nouveau-né et l'enfant (6). La grossesse est donc une période critique qui devrait faire l'objet de mesures de protection plus affirmées (comme par exemple l'éloignement de sources de pollution et de pesticides, l'absence de consommation de drogues de confort, de stress excessif...).

Vous émettez quelques réserves à l'égard de la génétique...

La génétique a aujourd'hui tendance à imposer sa vision de l'humain. Or, la nature tient compte en permanence de l'environnement. Le concept même de « neuroarchéologie » souligne l'importance capitale de l'environnement dans la construction cérébrale. Il existe très peu de mutations génétiques qui vous font systématiquement tomber malade quoi que vous fassiez et le plus souvent, elles ne concernent que des maladies rares. La plupart des troubles psychiatriques ne sont d'ailleurs pas d'origine génétique, contrairement à ce que l'on raconte. Il serait plus juste de parler éventuellement de « susceptibilité génétique ». Dans l'autisme par exemple, plus de 800 mutations génétiques sont aujourd'hui identifiées et un faible nombre d'entre elles sont *sine qua non* associées à la maladie. Dans la maladie de Parkinson, seulement 2% des personnes qui en souffrent ont une cause génétique, les autres n'en ont pas (il en est de même pour la maladie d'Alzheimer, la schizophrénie...). De plus, identifier des mutations génétiques impliquées dans des maladies cérébrales, comme l'autisme, a peu d'utilité sur un plan thérapeutique. D'abord, car la grande majorité des gènes qui sont impliqués dans certaines maladies, dont l'autisme, exercent des fonctions essentielles dans le développement du cerveau et vont donc impacter sa construction. Restaurer le mauvais gène qui a causé la maladie s'avère quasi impossible (il faudrait faire de la thérapie génique *in utero*) afin de soigner le problème à la racine et éviter les neurones mal placés! De plus, quand le diagnostic d'autisme est effectué – en moyenne à 4,5 ans –, cela fait belle lurette que les altérations cérébrales ont eu lieu et on ne peut pas revenir en arrière et reconstruire le cerveau.

Comment peut-on traiter ces maladies dont l'origine se situe des mois, des années voire des décennies en amont ?

Bien entendu, on ne peut pas intervenir durant la vie intra-utérine! Mais il reste possible de traiter les modifications qui sont survenues à cause des agresseurs. Deux perspectives de traitement sont envisageables.



Science Photo Library/Getty

Tout d'abord, dans le cas de l'épilepsie par exemple ou des tumeurs centrales bien identifiées, on peut recourir à une imagerie de très haute précision pour identifier les tissus cellulaires abîmés et les supprimer avec de la chirurgie. Et de préférence le plus tôt possible, avant que leur comportement inadapté contamine le reste du processus de construction, pendant les premières années de vie. Cette chirurgie ne peut être menée qu'au moment où la plasticité du cerveau et ses capacités réparatrices sont à leur apogée.

Une seconde perspective thérapeutique est celle des agents pharmaceutiques. Sachant que la maladie naît du comportement électrique aberrant des cellules immatures, l'objectif est de développer des molécules, des médicaments capable de bloquer uniquement les courants immatures dans le cerveau adulte, sans affecter le reste du cerveau. Utilisant cette stratégie, nous sommes arrivés avec mon collègue et ami Éric Lemonnier à traiter avec succès des centaines d'enfants ayant un trouble du spectre autistique (TSA) en utilisant un agent qui restaure des taux bas de chlore (la bumétanide). Après plusieurs essais cliniques réussis, nous sommes en train de réaliser une phase 3 pédiatrique finale.

Vous œuvrez donc en faveur d'un diagnostic précoce des maladies ?

Bien sûr, car le cerveau se débrouille très bien quand il est petit, mais moins après. Petit, il parvient à se modifier, à s'adapter aux pressions. Il est de très loin l'organe le plus plastique que nous ayons.

Un exemple frappant : certains bébés naissent avec une moitié du cerveau énorme et l'autre petite (il s'agit du syndrome de l'hémimégalencéphalie). Si,

dans le cadre d'une neurochirurgie, en enlève la partie du cerveau qui est surdéveloppée, l'autre moitié récupère les fonctions, même celle du langage ! De la même façon, une vision défectueuse diagnostiquée tôt chez le bébé doit être réparée tôt avec des lunettes afin d'éviter que le cerveau se branche avec cette vision défectueuse comme étant la bonne. De la même manière, l'autisme est un syndrome qui handicape les relations sociales que nous apprenons dans les premières années de notre vie, et doit donc être corrigé tôt. Les 1 000 premiers jours de vie d'un enfant (soit les 270 jours de grossesse et les deux premières années de vie) doivent faire l'objet d'une attention toute particulière. C'est dans cet objectif que j'ai créé un fonds d'action non lucratif (Iben) qui aura pour but d'étudier la maternité et la maturation cérébrale afin de comprendre comment se dérèglent les séquences maturatives et peut-être arriver à établir un diagnostic de l'autisme dès la naissance. À l'inverse, plus un diagnostic est fait tard, plus la bataille est difficile à gagner.

Au vu de ces données, on peut se poser la question du déterminisme. Tout se jouerait donc avant 2 ans ?

Le déterminisme, ce n'est pas mon truc. C'est très fataliste, et ça ne me ressemble pas. Je ne dis pas que l'on peut tout guérir ou tout atténuer, non. Même si le facteur génétique est défavorable, l'environnement peut jouer un rôle considérable. Et puis, après tout, qu'est-ce qui est déterminé à 100% ? En matière de développement humain, il existe encore beaucoup d'inconnues. Une seule chose est certaine : l'ovule fécondé en cours de gestation va donner un être humain, et non un rhinocéros ! ■

PROPOS RECUEILLIS PAR HÉLOÏSE JUNIER

- (1) Janie Shelton et al., « Neurodevelopmental disorders and prenatal residential proximity to agricultural pesticides. The charge study », *Environmental Health Perspectives*, octobre 2014.
- (2) Andrea Gore et Sarah Dickerson, *Endocrine Disruptors and The Developing Brain. Colloquium series on the developing brain*, Morgan & Claypool, 2012.
- (3) Chris Carter et Robert Blizard, « Autism genes are selectively targeted by environmental pollutants including pesticides, heavy metals, bisphenol A, phthalates and many others in food, cosmetics or household products », *Neurochemistry International*, octobre 2016.
- (4) Pierre Gressens et al., « Environmental factors and disturbances of brain development », *Seminars in Neonatology*, vol. VI, n° 2, avril 2001.
- (5) Yehezkel Ben-Ari, « Le scandale Dépakine : le cerveau immature n'est pas un petit cerveau adulte ». <https://leblogdebenari.com/2016/09/25/lescandaledepakine/>
- (6) Hai-Yin Jiang, « Maternal infection during pregnancy and risk of autism spectrum disorders. A systematic review and meta-analysis », *Brain Behavior, and Immunity*, novembre 2016.