



RÉPUBLIQUE
FRANÇAISE

*Liberté
Égalité
Fraternité*



ans **Inserm**

La science pour la santé
From science to health

le comité pour l'histoire de l'Inserm

LES CAHIERS N°5

**Imagerie médicale
XIX^e-XXI^e siècle**

Recherche,
industrie et santé



LES CAHIERS DU COMITÉ POUR L'HISTOIRE DE L'INSERM

IMAGERIE MÉDICALE
RECHERCHE, INDUSTRIE ET SANTÉ
XIX^e- XXI^e SIÈCLE
N° 5, juin 2024

Direction de la publication Didier Samuel

Directrice de la communication Carine Delrieu

Direction éditoriale et scientifique Pascal Griset

Secrétariat de rédaction Céline Paillette

avec la collaboration des membres du Comité pour l'histoire de l'Inserm

Création couverture Myriem Belkacem Inserm, MarieStudArt

Impression Inserm, ADS/reprographie

Copy editing, English papers n° 5 Joanna Lignot, Munro Langages Services

N°ISSN 2534-6121(version en ligne) ; ISSN 2724-7651 (version imprimée)

Dépôt légal 2024

Inserm, 101, rue de Tolbiac, 75654, Paris Cedex 13 www.inserm.fr

Version électronique en libre accès sur <http://www.ipubli.inserm.fr/handle/10608/10030>



Crédits couverture : Création *MarieStudArt*, juin 2024

Illustration d'après Alexandre Dizeux, Physique pour la médecine Paris, Inserm (Microcirculation sanguine cardiaque par microscopie ultrasonore 3D) et Sir Kenneth Cowan (Glasgow's X-ray campaign against tuberculosis, 11th March-12th April, 1957)

Sommaire

Pascal Griset

Éditorial 5

Le Comité pour l'histoire de l'Inserm

Hommage à Suzy Mouchet (1938-2023)..... 8

Natalie Pigéard-Micault

Marie Curie, la radiologie et la guerre, 1914-1918 10

Pascal Griset

Le développement de l'imagerie médicale en France depuis les années 1960. Le rôle clef du Commissariat à l'énergie atomique..... 20

Jean-Claude Baron

Rétrospective sur le développement de la plateforme TEP pour la recherche en neurosciences (CYCERON) et l'implantation de l'Inserm à Caen, 1980-2000..... 31

Francis Eustache, Mickaël Laisney

Béatrice Desgranges (1955-2021), clinicienne-chercheuse en neuropsychologie et en neuroimagerie..... 39

Denis Le Bihan

La genèse de Neurospin et du projet Iseult: imagerie du cerveau à très haut champ magnétique..... 46

Jessica Dubois, Ghislaine Dehaene-Lambertz, Lucie Hertz-Pannier

Les avancées récentes de l'imagerie par résonance magnétique (IRM) pour explorer le développement du cerveau du nourrisson..... 53

Dirk van Delft

X-rays, MRI and Philips Research c. 1920 - c. 2020 62

Yves Bouvier

La Compagnie générale de radiologie, 1930-1987: une trajectoire industrielle interrompue dans l'imagerie médicale..... 69

Kylian Godde

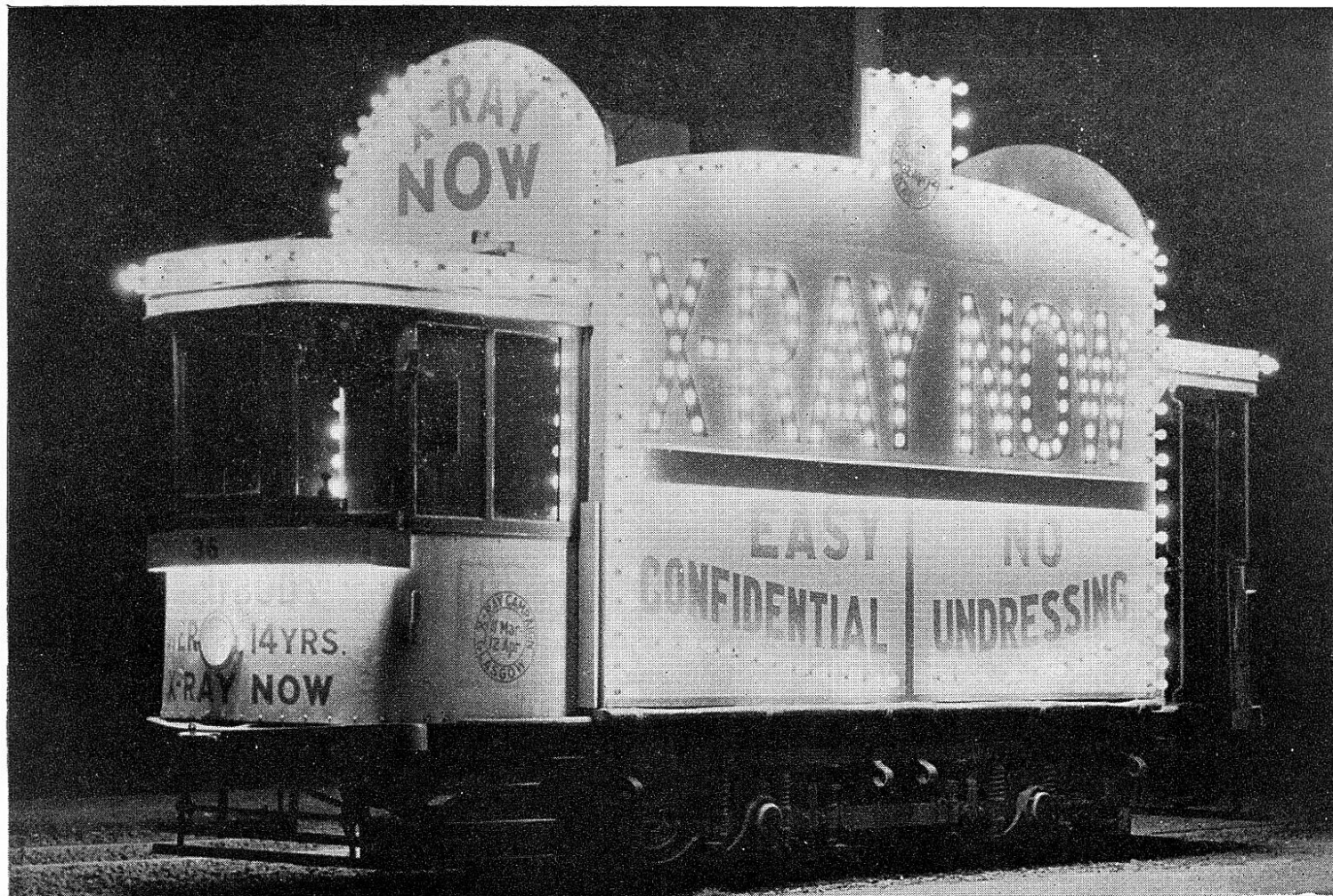
L'imagerie médicale comme outil de santé publique : le cas du dépistage de la tuberculose, années 1940-1960..... 79

Léo Mignot

La radiologie interventionnelle : enjeux juridiques de l'entrée d'une spécialité dans le soin..... 88

André Syrota

Conclusions..... 95



ILLUMINATED TRAM-CAR (*page 16*).

Sur la couverture 1/2 : Glasgow, « X-Ray Campaign », campagne contre la tuberculose, 11 mars-12 avril 1957 In Sir Kenneth Cowan *et al.* ©Wellcome Collection. In copyright, DR.

Éditorial

Pascal GRISET

Président du Comité pour l'histoire de l'Inserm, Sorbonne Université, UMR Sirice

Depuis les premières utilisations des rayons X jusqu'aux évolutions les plus récentes menant à l'imagerie multimodale, l'imagerie médicale a constitué un axe de mutation décisif pour la médecine. Il s'est trouvé naturellement au cœur du colloque organisé en septembre 2022 par le Comité pour l'histoire de l'Inserm. Son programme a été construit en étroite collaboration avec André Syrota, ancien Président-directeur général de l'Inserm et membre de notre comité. Le colloque¹ se tint au cœur de l'hôpital Pitié-Salpêtrière, dans l'amphithéâtre de l'Institut du Cerveau qui soutint cet événement et pour lequel Sorbonne Université, l'un des organismes de tutelle de l'ICM, comme l'Inserm, et l'UMR Sirice furent partenaires. La veille, la soirée inaugurale se déroulait à l'Hôtel Lauzun à Paris. L'Institut d'études avancées de Paris, partenaire, attentif au « souffle de l'international », donnait à la conférence d'Elias Zerhouni², Professeur émérite à la Johns Hopkins University et ancien directeur des National Institutes of Health (USA), un cadre exceptionnel pour considérer au regard de son passé les futurs possibles de l'imagerie médicale. Visant la construction et la promotion d'une histoire collective et partagée, cet événement porté par le Comité pour l'histoire de l'Inserm se fit ainsi en interaction avec d'autres institutions françaises et étrangères, avec des témoins et des chercheurs européens et américains.

Notre réflexion préliminaire se fondait sur un constat : le faible engagement initial de l'Inserm dans les recherches portant sur les nouveaux dispositifs d'imagerie (ce qui a pu être le cas pour des organismes similaires à l'étranger). Au fil du temps, pourtant, l'imagerie est devenue plus qu'un « outil » pour les chercheurs et, dans un continuum que souligne le concept de « techno-sciences », les projets de l'Inserm ont nourri les avancées de l'imagerie médicale, tout autant que les nouveaux outils lui ont permis d'avancer avec une instrumentation innovante. Autre point de départ : « voir » l'intérieur du corps – sans méthode intrusive – a rapidement redéfini le rapport des soignants et celui des patients à la santé. L'avancée des technologies questionne le statut du médecin, sa place dans le

¹ Le programme complet de la journée est accessible sur le site de Sorbonne Université : https://sante.sorbonne-universite.fr/sites/default/files/media/2022-09/imagmed_prog_public_v2_compressed-2.pdf

² Elias Zerhouni, conférence, Évolution de l'imagerie médicale dans les sciences de la vie : Past, Present and Future, IEA, Paris, 28 sept. 2022.

dispositif et, pour les évolutions les plus récentes – l'intelligence artificielle par exemple –, le rôle même du spécialiste dans le diagnostic. Enfin, l'imagerie médicale recouvre des disciplines et des métiers divers et le domaine présente des dimensions multiples. Les enjeux sont économiques et sociaux (coût et accès aux équipements, politique industrielle), éthiques (place du médecin dans le diagnostic, accès aux données), culturels (rapport à l'image, banalisation des hautes technologies), scientifiques (quelles relations entre ingénieurs, informaticiens et chercheurs en biomédecine). Les dernières innovations soulignent l'importance du soutien à apporter dans la longue durée au développement des technologies, que l'on parle des dernières performances de l'imagerie par ultrasons ou des technologies numériques et des jumeaux numériques. On mit donc l'accent sur trois axes : la recherche, l'industrie et la santé. Les discussions riches et fournies ont apporté des éléments pour comprendre comment la recherche en imagerie médicale, initialement localisée dans les domaines éloignés de ceux de l'Inserm comme le nucléaire, l'informatique ou l'électronique, a fini par converger avec les objectifs de l'Institut.



Os de la main avec un anneau, vus à travers des rayons X. Photographie d'après radiographie par W. K. Röntgen, 1895 ©Wellcome Collection.

Ce cinquième numéro des *Cahiers du Comité pour l'histoire de l'Inserm* permet de rendre compte de certaines de ces perspectives. Conformément à la mission confiée à notre Comité, il adopte une approche historique susceptible d'éclairer les questions du temps présent. Alors que l'image radiographique de mains prises par Wilhelm Röntgen, découvreur des rayons X en 1895, illustre encore de manière incontournable les temps premiers de l'imagerie médicale³, Natalie Pigéard-Micault revient sur une autre image d'Épinal de l'imagerie médicale, les « petites Curie » – ces voitures radiologiques, de la Grande Guerre, qui ne furent pas inventées par Marie Curie – en analysant le rôle de la scientifique dans la radiologie du temps de la Grande Guerre et la construction mémorielle qui en découla. C'est à partir de la seconde moitié du XX^e siècle que l'imagerie médicale connaît de profondes évolutions. Elles passent par des soutiens institutionnels forts et par la capacité des organismes de recherche à soutenir dans la durée les processus d'innovation. L'exemple en est donné à travers les travaux pionniers réalisés dans le cadre d'une organisation de la recherche originale au sein du CEA. Amorcés avec la création du Service hospitalier Frédéric Joliot, amplifiés dans la

³ René van Tiggelen, empêché d'écrire, avait dressé un panorama historique des socles de l'imagerie médicale, richement illustré et documenté des ressources du musée de Radiologie de Bruxelles. Ses travaux sont répertoriés sur le site du Musée, <https://www.radiology-museum.be/publications.html>. Nous invitons aussi les lecteurs à consulter les travaux sur l'histoire de la radiologie réalisés par la Société française radiologie qui possède à Paris un musée et une collection accessible au public. Voir : <https://www.radiologie.fr/musee-radiologie>.

dynamique de croissance portée par la direction des Sciences du Vivant, ils débouchent, entre autres succès, sur la réalisation de Neurospin et du projet Iseult. Denis Le Bihan, Jessica Dubois, Ghislaine Dehaene-Lambertz et Lucie Hertz-Pannier montrent comment au sein de ces espaces riches et ouverts aux échanges interdisciplinaires, les équipes des grandes institutions de recherche (Inserm, CEA, CNRS, APHP, universités) ont bénéficié d'un environnement favorable pour travailler ensemble à l'exploration par l'IRM du développement du cerveau du nourrisson. La réalisation de la plateforme CYCERON à Caen, dont témoigne Jean-Claude Baron, s'inscrit à partir des années 1980, dans des dynamiques nationales et des configurations régionales et locales, avec le GANIL et le CHU de Caen. Les recherches menées par Béatrice Desgranges (1955-2021), qui avait déjà contribué à nos *Cahiers*, et à qui Francis Eustache et Mickaël Laisney rendent ici hommage, en témoignent. Le développement de ce système de recherche se fait en relation avec l'industrie. C'est ainsi une histoire longue de la recherche en imagerie chez Philips que retrace Dirk van Delft. Yves Bouvier analyse quant à lui les logiques industrielles de la recherche en imagerie médicale à travers l'exemple de la Compagnie générale de Radiologie, entreprise française investie dans la résonance magnétique nucléaire, la médecine nucléaire et la radiothérapie. Les transformations technologiques de l'imagerie médicale pèsent aussi directement sur les politiques de santé publique et sur la manière de faire de l'imagerie médicale de masse, via les campagnes de dépistage de la tuberculose à partir des années 1950 comme le montrent les travaux de Kylian Godde. Les innovations interfèrent aussi dans la définition et la compétition entre catégories professionnelles et spécialités ainsi que l'examine Léo Mignot pour la radiologie interventionnelle, entre radiologues et chirurgiens. Enfin, André Syrota nous fait l'honneur de conclure ce numéro en livrant son analyse sur les évolutions, les difficultés et les promesses de ce grand domaine plus que jamais au cœur de la médecine moderne.

J'écris enfin quelques mots particuliers pour exprimer le souvenir de Suzy Mouchet, membre cofondatrice du Comité pour l'histoire de l'Inserm. Nous lui rendons, dans ce numéro, hommage.

Pascal Griset, 4 juin 2024.

Remerciements

Nous remercions la Présidence et la Direction générale de l'Inserm pour son soutien et sa confiance au Comité pour l'histoire de l'Inserm, l'équipe du département de la Communication, du département Science ouverte et du service de Reprographie ainsi que les auteurs et les relecteurs impliqués dans ce numéro.

Appel à témoignages

Le Comité pour l'histoire de l'Inserm encourage les témoins et les acteurs de l'histoire de l'Inserm, de la santé publique et de la recherche biomédicale à soumettre des textes livrant leurs expériences et leurs itinéraires professionnels, individuels et collectifs. Pour toute question et information, contactez le secrétariat scientifique :
celine.paillette@ext.inserm.fr

Suzy Mouchet (1938-2023)

À Marseille, où elle avait passé son enfance, Suzy Mouchet mena des études en pharmacie au sein de la faculté des sciences. Elle y découvrit, avec passion témoigna-t-elle ensuite, la chimie organique. Elle maria avec succès ses études et son goût pour les lettres et le cinéma devenant secrétaire de rédaction pour la revue critique et confidentielle *Contre-champ*, au début des années 1960. Son diplôme d'État de pharmacienne en poche, elle s'installa à Paris, poursuivit sa formation scientifique et se rapprocha des milieux éditoriaux. *Editing*, piges, entretiens pour les revues comme *Sciences Progrès Découverte* ou *La Recherche* : Suzy Mouchet apprit en le pratiquant le métier de journaliste scientifique. Les domaines qu'elle investit furent variés et fréquemment liés aux activités des grands organismes de recherche français.



Suzy Mouchet
©Médecine/sciences

Le début des années 1970 marqua son entrée dans le milieu de l'édition médicale et sa rencontre avec le monde de la santé avec son recrutement par Flammarion-médecine. Au sein du comité de rédaction et au fur et à mesure des publications, elle se lia avec quelques-unes des personnalités les plus marquantes de la recherche biomédicale, comme Jean Hamburger, Jean Dausset, Daniel Schwartz et Philippe Lazar.

En 1983, Suzy Mouchet rentra à l'Inserm et rejoignait à la demande de Philippe Lazar, devenu directeur général de l'Institut, le service des éditions de l'Inserm. S'ouvrait alors avec Philippe Lazar une collaboration fructueuse qui dura plus de 10 ans. En 1984, Suzy Mouchet participait au lancement de *Médecine/Sciences*, revue franco-québécoise de recherche biomédicale de synthèse, engagée pour la promotion du français comme langue scientifique et technique internationale. Suzy Mouchet, en tant que représentante et conseillère de l'Inserm, devint une figure emblématique de cette revue aujourd'hui solidement implantée dans le paysage de l'édition scientifique.

Au début des années 1990, à la faveur d'une refonte de l'organigramme de missions transversales de l'Inserm, Suzy Mouchet prit la succession de Lucie Degail et occupa pendant près de dix ans la direction de la communication et de l'information scientifique (DISC) de l'Institut, chapeautant un service de 70 personnes. « Avec cette élégance que nous admirions tous et toutes, Suzy Mouchet manifestait une puissance de travail exemplaire alliée à une gentillesse fine dans toutes ses relations avec ses collègues. Je me souviens de son rire, de la musique qui nous enveloppait dès que l'on entrait dans son bureau et de nos conversations détendues du soir après le travail. Femme de cœur et d'esprit, grande professionnelle, et amie très chère, tel est le souvenir heureux que je garde d'elle » se remémore aujourd'hui, Dominique Donnet-Kamel, alors responsable du service de presse et des questions de prospective science-société.

Épaulée par Pierre Oudet et Nicole Pinhas, Suzy Mouchet œuvra pour déployer une communication au service des chercheurs. Elle le fit en accompagnant les mutations liées à l'arrivée et à l'essor d'Internet : accès en ligne aux bases de données et aux revues biomédicales. Elle prit des initiatives pionnières pour l'*open access* et travailla sans relâche pour porter l'image de l'Inserm et accroître sa

visibilité dans la société. Elle développa pour cela une véritable politique de communication de l'Institut, dont l'un des marqueurs symboliques fut l'instauration d'un nouveau logo.

Au début des années 2000, Suzy Mouchet quitta la direction du DISC, mais ne rompit pas les ponts avec l'Inserm. Elle continua en effet à s'engager pour collecter la mémoire de l'institution, mission que lui avait confiée Claude Griscelli. Avec l'historien Jean-François Picard, elle effectua une série d'entretiens auprès des personnalités et chercheurs Inserm, constituant la matière première de l'ouvrage *Les métamorphoses de la médecine* (PUF/Inserm avec Jean-François Picard, 2009). Pour assurer la visibilité et l'accès pour tous à l'histoire de l'Institut, Suzy Mouchet s'investit dans la création et le développement d'un site Histoire de l'Inserm, associant l'histoire factuelle de l'Institut à une série de biographies de ses personnalités et directeurs d'unité. Elle contribua à la fondation du Comité pour l'histoire, souhaité par André Syrota, alors président-directeur général de l'Inserm, et installé en 2017. En son sein, elle renforça les liens entre les personnalités Inserm, les chercheurs en biomédical et les historiens.

La carrière de Suzy Mouchet s'est inscrite dans un dialogue continu et fructueux avec les chercheurs et les médecins qu'elle côtoya dans les milieux de l'édition, de l'information et de la communication. Travailleuse infatigable, exigeante, au parler franc, elle a marqué ceux qui l'ont côtoyée par son professionnalisme et son dynamisme tout comme par son humour décapant et sa profonde gentillesse. Suzy Mouchet savait établir des ponts et des connexions riches entre les communautés savantes avec un souci constant d'échanges, de partage et d'ouverture vers la société.

Sa curiosité, son immense connaissance des femmes et des hommes de l'Inserm et des découvertes qu'ils avaient faites manquèrent à nos réunions et à nos actions. Suzy Mouchet faisait vivre le passé de l'Inserm comme nulle autre. Nous la regrettons profondément.

Le Comité pour l'histoire de l'Inserm, juin 2023

Pour en savoir plus :

Mouchet S. Éditorial. *médecine/sciences* (m/s), brève histoire d'une éclatante réussite. *médecine/sciences*, vol. 31, 2015 : 3-4.

L'histoire de l'Inserm en un clic. Entretien avec Suzy Mouchet. *Sciences et santé*, n°18, janv-fév 2014 :48-49.

Entretiens avec Suzy Mouchet, 25 avril 2002, 28 mars 2019 avec J-F Picard, 11 déc 2019 avec V. Fafeur et J-F Picard, Site Histrecmed : <https://www.histrecmed.fr/temoignages-et-biographies/temoignages?view=article&id=400:mouchet-suzy&catid=8:entretiens>

Pascal Griset, Jean-François Picard. *Au cœur du vivant. 50 ans de l'Inserm*, Paris Cherche-Midi, 2014.

Cet hommage a été publié sur site *médecine/sciences* en juillet 2023, site *médecine/sciences* : https://www.medecinesciences.org/images/stories/hommages/Suzy_Mouchet.pdf

RETOUR SUR UN SYMBOLE

Marie Curie, la radiologie et la guerre, 1914-1918

Natalie PIGEARD-MICAULT

Musée Curie UAR6425, CNRS/Institut Curie

Résumé

Le 2 août 1914, l'ordre de mobilisation générale est placardé sur les murs français. Le lendemain, la guerre entre l'Allemagne et la France est déclarée. Le laboratoire de Marie Curie se vide. Le 12 août, Marie Curie reçoit deux lettres du service de santé du ministère de la Guerre, une demande pour réfléchir à la formation d'opérateurs radiographes et une autre demande de signalement des appareils de radiographie existants qui pourraient servir aux armées. Bien décidée à aller plus loin dans sa mission, Marie Curie se rapproche de l'Union des Femmes de France de la Croix-Rouge pour laquelle elle est nommée Inspectrice du service de radiographie. L'histoire de l'engagement de Marie Curie durant la guerre, c'est elle qui le raconte dans un ouvrage publié en 1921 : *La radiologie et la guerre* où l'on peut comprendre les multiples facettes de cet outil encore mal maîtrisé. Pourtant, même racontée par sa protagoniste, cette histoire a été souvent défigurée, à la fois exagérée et tronquée. Cette communication a pour objectif de présenter les faits et de s'intéresser à l'impact de leurs falsifications dans le récit historique.

Mots-clés : Marie Curie, radiologie, Première Guerre mondiale, biographie, médecine de guerre

Abstract

Marie Curie, Radiology and War (1914-1918)

*On 2 August 1914, general mobilisation was posted on French walls. The next day, war was declared between Germany and France. Marie Curie's laboratory emptied. On 12 August, Marie Curie received two letters from the health department of the Ministry of War, one asking her to consider training radiographers and another asking her to identify existing radiography equipment that could be used by the armies. Determined to take her mission further, Marie Curie approached the Union des Femmes de France of the Red Cross, for which she was appointed inspector of the radiography service. The story of Marie Curie's commitment during the war is told by herself in a book published in 1921: *La radiologie et la guerre* (Radiology in War), in which we can understand the many facets of this still poorly mastered tool. However, even as told by its protagonist, this story has often been distorted, both exaggerated and truncated. The aim of this paper is to present the facts and examine the impact of their falsification on the historical narrative.*

Keywords: Marie Curie, radiology, First World War, biography, war medicine

Le 2 août 1914, l'annonce de la mobilisation générale est placardée sur les murs de France. Le lendemain, la guerre entre l'Allemagne et la France est déclarée. À Paris, le laboratoire Curie, de la rue Cuvier, en plein déménagement vers l'Institut du radium, rue Pierre Curie, se vide, presque tout le monde part. Les étudiantes et étudiants étrangers retournent dans leur pays, les hommes français sont mobilisés. Marie Curie est seule avec Suzanne Veil, une étudiante préparant son doctorat, et Louis Ragot, son mécanicien, encore jeune mais exempté pour souffle cardiaque¹.

L'histoire de Marie Curie durant la guerre se raconte aujourd'hui telle que la presse ou sa fille Ève Curie l'ont voulue : une histoire héroïque dans laquelle on invente même l'expression « les petites Curie » pour désigner les voitures radiologiques. De cette histoire, on confond rayons X et radioactivité et l'on oublie que Marie Curie n'a pas travaillé sur les rayons X mais sur la radioactivité. Cette histoire racontée est indépendante de l'histoire de l'engagement de Marie Curie qu'elle-même retrace dans *La radiologie et la guerre*². Cet ouvrage publié en 1921 n'est que la réécriture de son rapport d'activité du laboratoire Curie de septembre 1919³. On peut y comprendre les multiples facettes de la radiologie, un outil, encore mal maîtrisé, utilisant les rayons X. Même racontée par sa protagoniste, cette histoire a été souvent défigurée, à la fois exagérée et tronquée⁴ tant la Première Guerre mondiale a participé à la construction de l'image des Curie dans la mémoire collective. Cet article a pour objectif de présenter les faits et de s'intéresser à l'impact de leurs falsifications dans le récit historique.

1914 : Marie Curie, un personnage public

En 1914, au début de la guerre, Marie Curie est déjà une personne connue du grand public français. Depuis 1903, son nom a plusieurs fois fait la une des journaux. Quelques dates suffisent à rappeler les événements de son parcours⁵.

Née Maria Skłodowska le 7 novembre 1867 dans une famille d'enseignants, la jeune femme commence des études à la Faculté des sciences de Paris en 1891. Devenue Marie Curie par son mariage à Pierre Curie en 1895, elle se lance à la fin 1897, en vue d'un doctorat, dans l'étude des rayonnements uraniques découverts par Henri Becquerel. En février 1898, elle définit ces rayonnements comme non-spécifiques à l'uranium et généralise ainsi le phénomène. En avril 1898, avec Pierre Curie, elle découvre le polonium. En décembre, ensemble, avec Gustave Bémont, ils découvrent le radium. En 1903, pour la définition de la radioactivité, l'étude quantitative et qualitative des rayonnements, Marie et Pierre Curie reçoivent le prix Nobel de physique en partage avec Henri Becquerel. Dès lors, les Curie sortent de l'anonymat et commencent leur apprentissage de la célébrité. Ils font régulièrement la une des journaux. En 1906, c'est la mort accidentelle de Pierre Curie ; puis le fait que c'est une femme, *sa* femme, qui lui succède comme professeur de la Sorbonne en 1908. La presse s'intéresse fin 1910 à la candidature de Marie Curie à l'Académie des sciences, ainsi qu'à sa non-élection, apogée des « trompettes de la renommée », en 1911. Sa vie privée est exposée à travers sa relation avec le

¹ Pigeard-Micault N, Massiot A. *Marie Curie et la grande Guerre*. Paris : Glyphes, 2014.

² Toutes les citations de Marie Curie et autres renseignements sur son action radiologique durant la guerre viennent de son ouvrage : Curie M. *La radiologie et la guerre*. Paris : Felix Alcan, 1921.

³ Voir BnF mss, NAF18437 ff.31 et suiv. Marie Curie, *Rapport sur l'activité du laboratoire de physique générale (Institut du Radium) pendant la guerre*, 1919.

⁴ Pigeard-Micault N. Les biographies sur Marie Skłodowska-Curie comme outil de construction des stéréotypes et des idéologies. In *Femmes et savoir / Women and knowledge / Frauen und wissen*. Paris : Classiques Garnier, 2020 : 241-58.

⁵ Augustin M, Langevin-Joliot H, Pigeard-Micault N. *Marie Curie une femme dans son siècle*. Paris : Gründ, 2017.

physicien Paul Langevin (1872-1946)⁶. À la fin de l'année 1911, la presse redevient élogieuse quand elle reçoit une deuxième fois le prix Nobel, cette fois-ci de chimie pour les découvertes du polonium et radium et ses travaux sur le radium. Les années suivantes, le nom de Marie Curie n'est plus tant évoqué dans la presse.

Fin juillet 1914, alors que ses filles sont en vacances à l'Arcouest en Bretagne, alors qu'elle gère le déménagement de son laboratoire, Marie Curie, comme toute la population de France, sent la guerre s'engager⁷.

Au service de la radiographie

Avant même que la guerre soit déclarée, Marie Curie sait qu'elle doit se rendre utile à l'effort de guerre. Deux possibilités s'offrent à elle : « chercher des applications scientifiques nouvelles applicables à l'effort de la guerre » ou « contribuer à un effort d'organisation avec les moyens déjà à notre disposition⁸ ». Marie Curie n'a pas le temps de choisir entre la recherche scientifique et l'organisation. Le 12 août 1914, Marie Curie reçoit deux lettres à l'entête du ministère de la Guerre⁹. La première émanant du médecin inspecteur général de l'armée, Louis Vaillard, lui demande de réfléchir à la formation d'opérateurs pour la radiographie¹⁰. La deuxième, écrite au nom du directeur général du service de santé, Paul Chavasse, lui demande de recueillir à Paris, tous les renseignements relatifs aux appareils de radiographie qui pourraient servir à l'armée¹¹.

Marie Curie, femme et civile, n'est pas soumise aux ordres de l'armée. Elle voit pourtant dans ces deux demandes l'occasion d'être utile à l'effort de guerre. Le choix s'impose à elle. Elle ne travaillera pas à développer des applications scientifiques, mais elle fera œuvre organisatrice de celles existantes déjà.

Pourquoi le ministère de l'Armée s'adresse-t-il à elle ? Parmi les personnes compétentes en radiologie qui seraient à même d'organiser une formation et surtout de recenser les appareils radiologiques existants notamment dans les laboratoires parisiens, la très grande majorité, étant masculine, est mobilisée, sur le front, loin des salles de cours et des laboratoires. Seules les femmes scientifiques restent disponibles. Certes, parmi elles, des femmes médecins radiologues connaissent bien les installations de radiologie dans les structures médicales. Mais elles sont très peu nombreuses et peu connues même si certaines, comme Simone Laborde, ont déjà des responsabilités dans des hôpitaux. De plus, avec la mobilisation des hommes, ces femmes médecins doivent assurer la médecine civile. S'adresser à Marie Curie est une évidence. C'est un professeur, elle a l'habitude d'enseigner et peut donc former. C'est une scientifique de la Sorbonne et elle connaît non seulement les laboratoires disposant d'appareils, mais aussi les fabricants d'instruments scientifiques qui permettront d'obtenir les pièces pour construire d'autres appareils. De plus, la renommée de Marie Curie peut permettre une réponse plus rapide des différents acteurs à ses sollicitations. Preuve en est que deux jours après avoir reçu les deux lettres du service de santé, un collègue du laboratoire de chimie de la Sorbonne renseigne Marie Curie sur l'installation électrique du nouvel hôpital auxiliaire

⁶ Frain I. *Marie Curie prend un amant*. Paris : Seuil, 2015.

⁷ Voir *Lettres de Marie Curie à ses filles*. Paris : Pygmalion, 2017.

⁸ Voir BnF mss, NAF18437 ff.31 et suiv. Marie Curie, *Rapport sur l'activité du laboratoire de physique générale (Institut du Radium) pendant la guerre*. 1919 ff. 31.

⁹ Sur le service de santé aux armées, voir : Le Naour J-Y. Sur le front intérieur du péril vénérien (1914-1918). *Annales de démographie historique*, 2002, 103, 1: 107-20 ; Debue-Barazer C, Perrolat S. 1914-18 : guerre, chirurgie, image. Le Service de Santé et ses représentations dans la société militaire. *Sociétés & Représentations*, 25, 1, 2008 : 233-53 ; Viet V. *La santé en guerre, 1914-1918. Une politique pionnière en univers incertain*. Paris : Presses de Sciences Po, 2015 ; Bertschy S, Button F. *Mise en guerre des médecins et réforme de la médecine militaire. L'expérience du Groupement des services chirurgicaux et scientifiques*. Paris : ENS, 2018. Et évidemment la thèse de Sylvain Bertschy, *De la médecine de guerre à la médecine en guerre : administration des blessés et malades de guerre et métamorphoses du champ médical en 14-18*. Histoire. Université Paul Valéry-Montpellier III, 2018.

¹⁰ BnF : Dpt manuscrit. NAF18439 ff2.

¹¹ BnF : Dpt manuscrit. NAF18439 ff3.

de Saint-Maurice installé dans un ancien asile. Il précise que cet hôpital pourrait recevoir l'appareil radiologique du laboratoire Curie¹². Le 17 août 1914, c'est le syndicat professionnel des industries électriques qui lui écrit être à sa disposition pour lui apporter un recensement des appareillages et pièces électriques des différents fabricants¹³.

Marie Curie se lance alors dans la course. Fournir le matériel nécessaire, là où il y a un besoin. Et pour cela, recenser ce matériel, organiser sa répartition. Pour cette œuvre organisatrice, comme elle l'appelle elle-même, Marie Curie se rapproche de deux organisations opérationnelles dès le début de la guerre : le patronage national des blessés¹⁴ et la Croix-Rouge. L'Union des femmes de France, une des trois branches de la Croix-Rouge, opérationnelle et organisée dès la mobilisation, nomme Marie Curie, inspectrice des services radiologiques. Cette nomination permet à la savante de se déplacer et d'entrer dans les hôpitaux auxiliaires¹⁵.

Cependant, la Croix-Rouge n'a pas les moyens d'équiper ses hôpitaux ou d'acheter du matériel pour les équiper. Pour cela, Ernest Lavisse, professeur à l'École normale Supérieure, préside le tout nouveau patronage national des blessés qui se donne pour mission de récolter des fonds, auprès de la bourgeoisie parisienne afin d'acheter du matériel médical versé à la Croix Rouge ou au service de santé aux armées. Les amis de Marie Curie sont tous présents dans ce patronage : le mathématicien Émile Borel (1871-1956), le doyen de la Faculté des sciences Paul Appell (1855-1930) et autres. Le patronage se donne pour mission d'organiser et de financer trois services, celui de matériel d'aseptisation des plaies, celui de matériel sanitaire, et enfin celui de matériel radiologique. À la tête de ce dernier service : Marie Curie.

Ainsi, pour répondre aux demandes du service de Santé aux armées, Marie Curie dispose très vite d'une instance d'action et d'organisation dans les hôpitaux : la Croix-Rouge et d'une autre lui permettant de financer les moyens nécessaires à ces actions : le patronage national des blessés.

Organiser la radiologie de guerre

L'action de Marie Curie se dirige vers deux objectifs qu'elle poursuit simultanément : installer des postes fixes ou mobiles ; fournir aux installations déjà existantes le matériel nécessaire à leur bon fonctionnement.

Durant les cinq premiers mois de guerre, 25 000 soldats meurent. Les hôpitaux des services de santé des armées et ceux de la Croix-Rouge, aidée par les installations dites privées, sont vite submergés¹⁶.

Le premier appareil radiologique installé par Marie Curie sera mis en fonction à l'Hôpital de Saint-Maurice, en Île-de-France. Parallèlement à cette installation, Marie Curie fait équiper une première voiture radiologique. Il s'agit en fait d'une voiture fourgon à laquelle elle fait ajouter une dynamo, près du moteur sur le marchepied, qui peut être reliée au moteur par une courroie. Dans l'espace fourgon, sont agencées des caisses aux dimensions précises pour transporter le matériel fragile comme les tubes de Crookes ou ampoules, une table, un porte-ampoule sur pied, des plaques de verre, du

¹² BnF : Dpt manuscrit. NAF18439 ff4.

¹³ BnF : Dpt manuscrit. NAF18439 ff4-7.

¹⁴ Le patronage national des blessés est une organisation créée par Ernest Lavisse de l'École normale supérieure chargée principalement de rassembler des fonds pour la radiologie, les pansements et l'aseptisation des plaies. BnF : Dpt manuscrit. NAF18438 ff402

¹⁵ Les hôpitaux auxiliaires (sous-entendu, auxiliaires au service de santé de l'armée) sont des hôpitaux gérés par la Croix-Rouge à l'arrière du front, normalement dans les zones intérieures non gérées par l'armée. Les hôpitaux militaires et complémentaires sont gérés directement par le service de santé à l'Armée dans les zones armées, c'est-à-dire gérées par l'armée. Cependant au fil de la guerre, des hôpitaux auxiliaires se constituent très vite dans les zones armées. Dans les hôpitaux complémentaires, la Croix-Rouge peut intervenir, mais sous ordre militaire.

¹⁶ Les hôpitaux complémentaires sont contrôlés par le service de santé des Armées, les hôpitaux auxiliaires sont contrôlés par la Croix Rouge et enfin il existe de nombreux hôpitaux bénévoles qui sont d'initiative privée. Voir par exemple, Olier F, Quenec'hdu J-L. *Les hôpitaux militaires dans la guerre de 1914-1918*. Louviers : Ysec, 2008. Vol 1 introduction. Marie Curie installe des appareils dans les hôpitaux auxiliaires mais fournit aussi du matériel aux autres hôpitaux. Au fil du temps, elle installera et équippera toutes les structures qui lui demanderont.

matériel de chimie photographique, etc. En même temps qu'elle travaille avec l'aide de son mécanicien Louis Ragot à l'équipement d'une voiture radiologique, elle commence déjà à faire parvenir du matériel pour répondre aux demandes que lui adressent des médecins-majors via la Croix-Rouge. Une large correspondance témoigne des multiples sollicitations qu'elle reçoit pour une ampoule, un pied porte ampoule, un transformateur, etc¹⁷. Elle scelle, toujours pour le compte de la Croix-Rouge, des contrats avec l'entreprise Drault¹⁸ pour l'approvisionnement de dynamo et de tube à rayons X. Elle part installer des appareils fixes. Entre le service de santé, la Croix-Rouge et le patronage des blessés, quinze voitures radiologiques sont équipées et envoyées en moins d'un mois¹⁹. Dès le 1^{er} novembre 1914, Marie Curie avait déjà fourni une deuxième voiture radiologique. Des mécènes commencent à lui proposer d'utiliser leur propre véhicule. D'autres, comme la princesse de Polignac²⁰, lui demandent un mode d'emploi détaillé de l'équipement afin d'en faire équiper à son tour par elle-même.

Marie Curie garde une voiture radiologique à sa disposition. Cette voiture lui permet de se rendre là où il y a un besoin ponctuel en radiologie répondant bien souvent à une urgence, comme lors de la deuxième bataille de Verdun. Pour cela, il lui faut des laissez-passer, difficiles à obtenir, même sous la pression de Suzanne Pérouse (1851-1924), directrice de l'Union des femmes de France²¹. Les laissez-passer sont d'abord accordés aux compte-gouttes, mais Marie Curie réussit à s'imposer auprès des administrations militaires tandis que Suzanne Pérouse lui en obtient, ce qui lui autorise une plus grande marge de déplacement. Si les difficultés administratives s'accumulent du fait qu'elle soit femme, qu'elle ne puisse pénétrer les zones armées, etc. des facilités lui sont vite accordées grâce au poids de son nom et à l'importance politique de ses interlocuteurs.

Le 24 novembre 1914, c'est l'État-major de l'armée belge qui demande à Marie Curie de lui apporter des voitures radiologiques²². Connaissant la situation militaire de la Belgique et les conséquences de l'invasion allemande, Marie Curie, avec l'aide de la Croix-Rouge, parvient en contournant les voies officielles à se rendre sur place. Après avoir appris le passage de Marie Curie dans les zones armées du nord de la France pour se rendre en Belgique, le médecin Inspecteur Chavasse²³ avait manifesté sa désapprobation²⁴. Il s'excuse ensuite, auprès de la savante, prétextant ne pas avoir su qu'elle utilisait une voiture autre que celles attribuées à l'armée, et ne pas avoir su que la demande venait directement du roi et de la reine des Belges. Devant les excuses de Chavasse, Marie Curie ne peut que constater l'importance du poids de son nom et de ceux de son réseau. De fin 1914 au début 1916, Marie Curie se rendra au moins 11 fois en Belgique.

¹⁷ BnF : Dpt manuscrit. NAF18439 ff12 et suivants.

¹⁸ Entreprise Drault, spécialisée dans la fabrication de matériel radiologique. Voir Turne A, Brenni P, Beaudouin D. dir. *Dictionary of precision Instrument-makers and related craftsmen*. En ligne sur le site de l'Université PSL : <https://bibnum.explore.psl.eu/s/dictionarypim/page/prolegomena>

¹⁹ Haret G. La radiologie dans le service de santé de l'armée pendant la guerre de 1914-1918. *Bulletin de l'Académie de médecine*, séance du 27 mai 1919 :718-20.

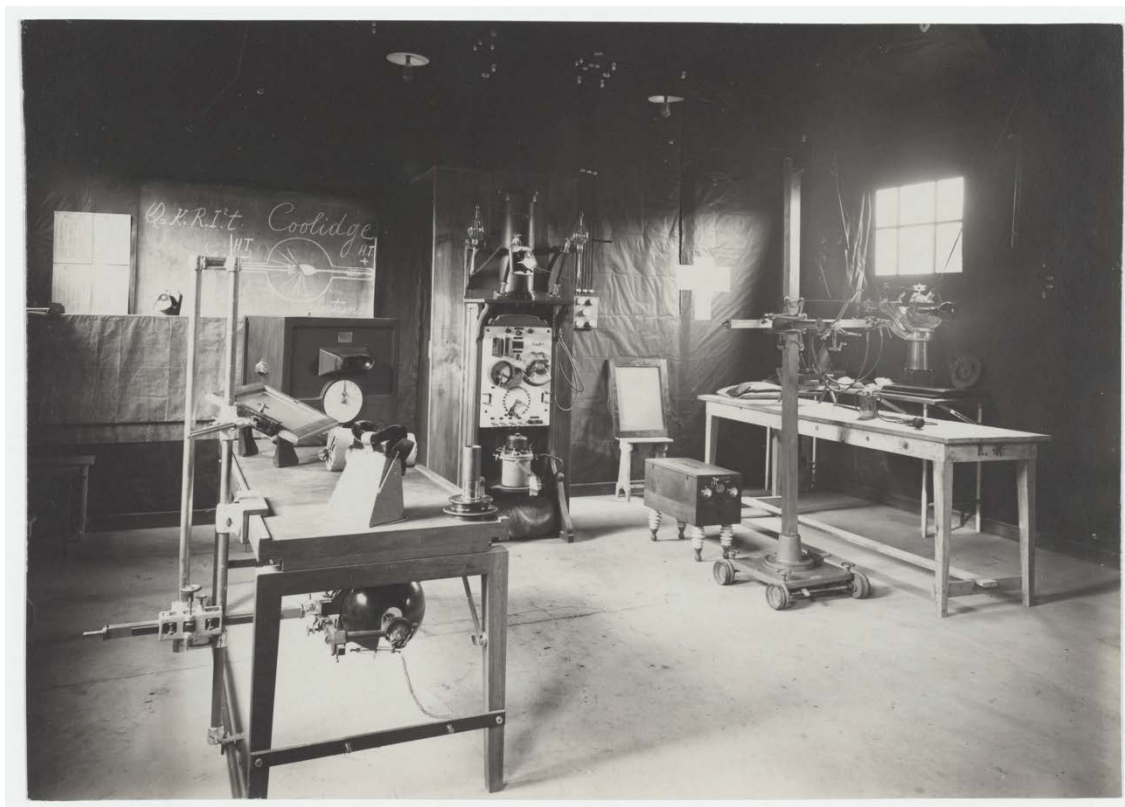
²⁰ Winnaretta Singer, princesse de Polignac (1865-1943) est une mécène américaine vivant en France après son mariage avec Edmond de Polignac. BnF : Dpt manuscrit. NAF18439 ff95 et suiv. et NAF18437 ff.181.

²¹ Voir des exemples de laissez-passer : BnF : Dpt manuscrit. NAF18438.

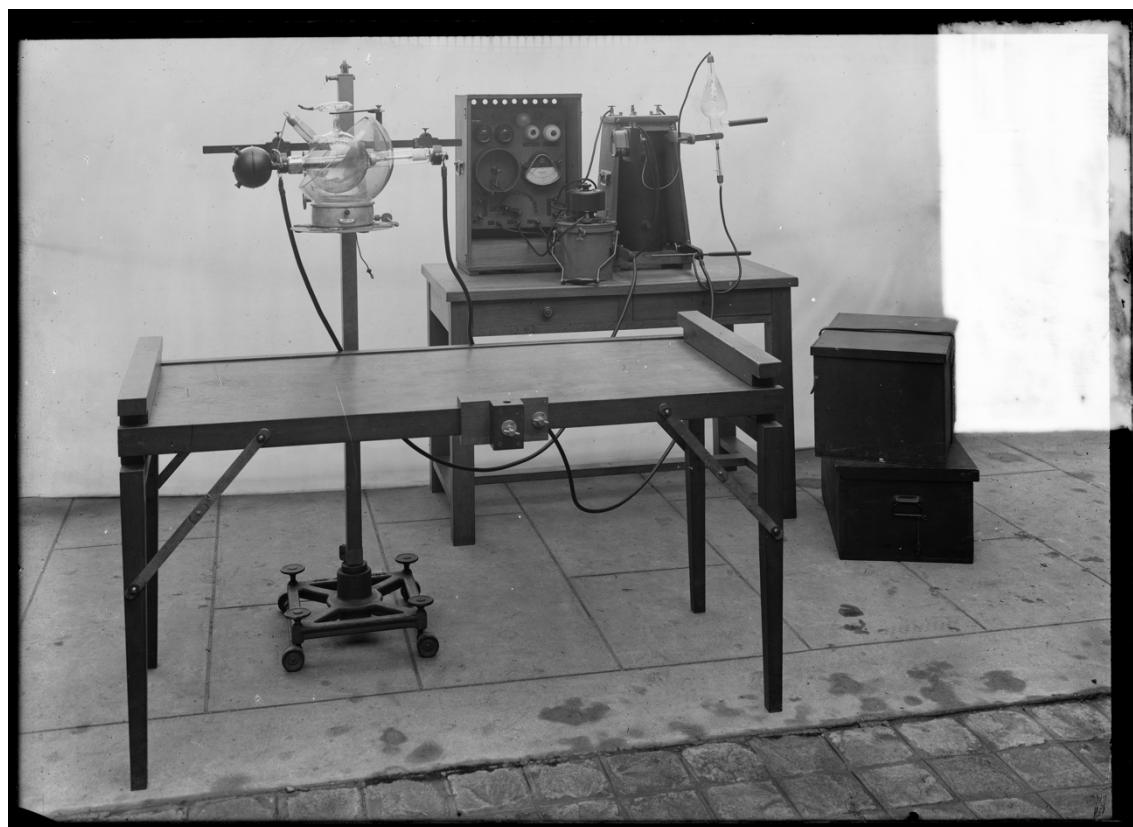
²² BnF : Dpt manuscrit. NAF18439 ff41 et suivants.

²³ Paul Chavasse (1850-1927) est l'un des deux directeurs du service de santé de l'armée.

²⁴ BnF : Dpt manuscrit. NAF18439 ff52.



Appareil radiologique fixe. Service de radiologie, H. O. E. de Bouleuse © Musée Curie (coll. Regaud)



Appareillage radiologique disposé pour le fonctionnement, pouvant être transporté dans une voiture radiologique, vers 1917 © Musée Curie (coll. ACJC)

Radiographie ou radioscopie

Que ce soit en Belgique ou dans les villes de France où Marie Curie se rend, ses missions diffèrent peu. Soit elle apportait, installait des postes fixes et repartait après, soit elle était avec une voiture radiologique et restait le temps que tous les examens radiologiques nécessaires soient effectués.



Équipe chirurgicale composée d'un chirurgien, d'un anesthésiste et d'un manipulateur radiologique (équipé d'une bonnette radioscopique) opérant un patient, HOE de Bouleuse vers 1918 © Musée Curie (coll. Regaud)

Du 1^{er} novembre 1914 au 13 octobre 1918, Marie Curie note scrupuleusement dans trois grands registres le nom des blessés pour lesquels elle effectue elle-même des examens radiologiques. 948 blessés exactement²⁵. Elle y note : la date, le nom du patient, son régiment, une indication de l'endroit blessé et les examens pratiqués. Dans ces registres, il apparaît clairement qu'elle effectue des radiologies dans tous les types d'hôpitaux qu'ils soient de la Croix-Rouge au service de l'armée, de l'armée directement ou privés. Dans les deux dernières colonnes de ses registres, Marie Curie indique si elle a pratiqué une radioscopie ou une radiographie ou les deux. Quelles différences entre la radioscopie et la radiographie ?

La radioscopie est directe. Le patient est allongé sur une table, le générateur à rayons X placé sous la table, ceux-ci traversent le corps. Un opérateur muni d'une bonnette radioscopique, c'est-à-dire une bonnette équipée d'un écran devant les yeux, voit en direct les parties du corps exposées aux rayons X. Il guide alors le chirurgien dans sa recherche de l'éclat métallique. Pour la radiographie, une plaque photographique est placée sous la partie à examiner du patient et le générateur de rayons X au-dessus du patient. C'est la plaque vue par le chirurgien et non le manipulateur qui indique où opérer. Marie Curie explique elle-même dans son ouvrage quand faire une radioscopie et quand faire une radiographie :

²⁵ BnF : Dpt manuscrit. NAF18480 à NAF18482.

Ainsi tout d'abord il est clair que l'examen radioscopique, ne comportant pas de manipulations de prises de plaques et de leur développement, doit être préféré dans tous les cas où il est important de réduire le temps consacré à l'examen et l'encombrement du matériel employé. Elle doit être réalisée systématiquement dès le triage des blessés. Ainsi, l'examen radioscopique joue, dans ce cas, le rôle de l'examen d'urgence, le seul que permettent les circonstances, le seul compatible avec la nécessité de ne point consacrer, en moyenne, plus de quelques minutes à chaque blessé. L'examen radioscopique doit, en principe, précéder l'examen radiographique²⁶.

Le procédé paraît simple, mais Marie Curie rencontre de véritables difficultés lorsqu'elle installe un poste fixe. En effet, l'installation faite, elle est souvent amenée à former un manipulateur qui sera capable de mettre en fonctionnement l'appareil après son départ et de le manipuler selon les deux méthodes, radiographie et radiologie. Or, la manipulatrice ou le manipulateur, proposée par l'Armée ou la Croix-Rouge n'a souvent aucune connaissance de base. Il faut former. L'armée forme déjà des manipulateurs parmi les hommes mobilisés. Cependant, dans les hôpitaux non-militaires, les personnes sachant manipuler les appareils font encore cruellement défaut.

À partir de la fin 1916, Marie Curie, avec l'aide de sa fille Irène, mais aussi de Madeleine Monin (1898-1976), Marthe Klein (1888-1953) et Suzanne Veil (1886-1956), forme 175 infirmières à la radiologie dans son tout nouvel Institut du radium. Ces postulantes infirmières dépendent de l'hôpital-école Édith Cavell dirigé par la médecin-major Nicole Girard-Mangin²⁷.

Marie Curie, en dirigeant les services radiologiques de la Croix Rouge française pour équiper les hôpitaux d'appareils radiologiques et faire en sorte que tous ceux installés fonctionnent correctement, en créant une équipe pour former les infirmières à la pratique radiologique, a rempli les deux missions que lui avait confiées le service de santé aux Armées. Elle n'a évidemment pas été la seule à contribuer à la diffusion de ces techniques. Que ce soit rétrospectivement ou dans les années juste après-guerre, tous ceux qui écrivent sur la radiologie durant la Première Guerre mondiale s'accordent pour constater que le conflit a été le facteur déterminant de la vulgarisation de la radiologie médicale tant dans la sphère hospitalière que dans la société²⁸.

Le radiologue Georges Haret (1874-1932) en fait le constat dès 1919 dans son rapport « La radiologie dans le service de santé de l'armée pendant la guerre de 1914-1918²⁹ ». Au début de la guerre, l'armée dispose de 10 postes fixes et 11 mobiles auxquels viennent s'ajouter 15 postes mobiles réalisés grâce aux financements du patronage des blessés dès le premier mois de guerre. Seuls 175 médecins étaient déjà formés à la radiologie. Entre les efforts faits par la Croix-Rouge, ceux du patronage national des blessés et ceux du service de santé de l'Armée, c'est environ 850 postes fixes ou mobiles qui servent aux soins des blessés à la fin de la guerre. Pour utiliser ce matériel radiologique, 840 médecins, assistés de 1 010 manipulateurs et 175 manipulatrices sont opérationnels en 1918³⁰. Entre 1914 et 1918, Marie Curie estime à 1 100 000 le nombre d'examen radiologiques réalisés³¹. Elle-même a réalisé 866 radiosopies et 586 radiographies sur 948 blessés³².

²⁶ Curie M. *La radiologie et la guerre*. Paris : Felix Alcan, 1921: 51.

²⁷ Schneider J-J. *Nicole Mangin. Une Lorraine au cœur de la grande guerre : l'unique femme médecin de l'armée française (1914-1918)*. Nancy, Colmar : Éditions Place Stanislas, 2011.

²⁸ Par exemple, Haret G. La radiologie dans le service de santé..., *op. cit.* ; Ferrandis J-J, Ségal A. L'essor de la radiologie osseuse pendant la guerre de 1914-1918. *Rhumatologie Pratique*, oct. 2009 :48-50 ; Van Tiggelen R. *La Grande Guerre de 1914-1918, la radiologie belge monte au front*. Bruxelles : Belgian Museum of Radiology, 2011.

²⁹ Haret, G. La radiologie dans le service de santé..., *op. cit.* : 718

³⁰ *Ibid* : 720.

³¹ Curie M. *La radiologie et la guerre*. Paris : F. Alcan, 1921 : 119.

³² BnF : dpt manuscrit, NAF 18482.

La construction d'un mythe

Le rôle de Marie Curie, en matière de radiologie, durant la guerre a été conséquent que ce soit par l'installation de plusieurs postes fixes de radiologie, pour l'équipement de 18 voitures en matériel radiologique, la formation de 175 infirmières radiologistes mais surtout pour avoir organisé la fourniture de matériel radiologique partout où le besoin s'en faisait sentir. Pourtant, durant la guerre son action est très peu relayée dans la presse, 3 ou 4 articles sont publiés en France environ. Comment



Marie Curie au cours d'infirmières en radiologie à l'Hôpital Édith Cavell de Paris, dans le laboratoire qui lui a été attribué, 1916 © Musée Curie (coll. ACJC)

s'en étonner devant le nombre de personnes dont il aurait également fallu faire connaître des actions similaires ? Marie Curie était, effectivement loin d'être la seule personne et même loin d'être la seule femme engagée durant la guerre.

Un article pourtant fait son éloge en 1917, la présentant sur une photographie dans un laboratoire, enseignant la radiologie³³. La légende de la photographie donne une base historique biaisée. Marie Curie aurait un laboratoire à l'hôpital-école Édith Cavell, dirigé par André Couvreur. Dans ce laboratoire elle enseignerait les applications chirurgicales de sa prestigieuse découverte. Le lecteur ne peut pas alors deviner que la femme, au premier plan, assise, parlant à Marie Curie est Nicole Girard-Mangin directrice de l'hôpital-école et seule femme médecin militaire de la guerre. Le lecteur n'y apprend pas non plus que Marie et Pierre Curie ont découvert la radioactivité, et non les rayons X, utilisés pour la radiologie et découverts par Wilhelm Röntgen en 1895. Enfin, le laboratoire où enseignait Marie Curie pour l'hôpital Édith Cavell était dans son tout nouvel Institut du radium à quelques rues de là. À travers cette photographie et cette légende, le mythe Marie Curie commence à se construire.

³³ Le laboratoire de Mme Curie à l'hôpital Edith-Cavell. *J'ai vu*, 24 fév. 1917.

C'est à partir de l'après-guerre, notamment de son voyage aux États-Unis en 1921³⁴, mais aussi de son élection à l'Académie de médecine en 1922, que le mythe associant Marie Curie à la médecine ou plus encore à la chirurgie s'affirme³⁵. Son rôle dans le développement de la radiologie durant la guerre devient chimérique. Dans le journal *La Charente*, en 1922, il est écrit que Madame Curie a pris une part importante « dans les progrès de la chirurgie notamment en ce qui concerne les premières applications des rayons X dues à son initiative, dans le traitement des fractures de guerre et la recherche des projectiles³⁶. » En 1934, dans *Le Monde illustré*, Marie Curie aurait créé durant la guerre des hôpitaux³⁷. Enfin en 1937, dans son ouvrage sur sa mère, Ève Curie invente le terme de « petites Curie » par lequel les soldats auraient appelé les voitures radiologiques que Marie Curie aurait inventées³⁸.

L'épisode de la Première Guerre mondiale participe déjà de la construction d'une nouvelle histoire de Marie Curie. Cette nouvelle histoire a été modelée au fil des ans. Progressivement, le service de Santé aux armées apparaît comme totalement étranger aux applications de la radiologie en médecine³⁹. Certains vont même jusqu'à affirmer que c'est Marie Curie qui a proposé au ministère de la Guerre de créer un service radiologique et qui s'est imposée directrice⁴⁰, reléguant le service de santé des armées et la Croix-Rouge à des rôles secondaires. La construction du mythe continue. Marie Curie équipe 200 voitures radiologiques⁴¹. Pour cela, elle va jusqu'à donner ses bijoux, médailles et pièces d'or⁴². Une fois les voitures construites, elle en conduit une elle-même pour se rendre au front⁴³. C'est ici, minimiser le rôle de tous les chauffeurs qui l'ont aidé dans sa tâche, chauffeurs dont elle note le nom systématiquement dans ses registres d'intervention.

Que ce soit en termes d'initiative, d'argent, de sciences, de compétences, de velléités, toutes ces mythifications permettent de créer une héroïne nationale d'un tel ethos que personne ne peut envisager de lui ressembler. Loin d'être un modèle à suivre elle devient une exception inimitable. Mais plus encore, en reportant toutes les actions, initiatives, compétences dans les mains d'une seule personne idéalisée, la presse ou les biographes qui façonnent cette histoire, méprisent le rôle de toute une société, des organisations militaires ou civiles qui ont largement agi de même.

³⁴ Le voyage de Marie Curie aux États-Unis a été organisé pour qu'elle reçoive un gramme de radium acheté grâce à une collecte auprès des femmes états-uniennes. Pour justifier cette collecte, elle est présentée comme pouvant enrayer le cancer grâce au radium. Voir Pigéard-Micault N. Les biographies sur Marie Skłodowska-Curie ..., *op. cit.* : 245.

³⁵ Sur l'élection de Marie Curie à l'Académie de médecine voir Pigéard-Micault N. Marie Curie, la reconnaissance institutionnelle, des Nobels aux Académies. *Bulletin de l'Académie nationale de médecine*, 201, 2017.

³⁶ *La Charente*, 8 mars 1922.

³⁷ *Le Monde illustré*, 14 juil. 1934.

³⁸ Curie E. *Madame Curie*. Paris : Gallimard, 1937.

³⁹ Perdrizet. *Marie Curie*. Paris : Nathan, 1984 : 49.

⁴⁰ Lemire L. *Marie Curie*. Paris : Perrin, 2001 : 150.

⁴¹ Birch B. *Marie Curie la femme qui découvrit le radium et ses propriétés bénéfiques*. Montréal, Paris : L'étincelle, 1990 : 54 ou Parker S. *Marie Curie et le radium*. Paris : Le Sorbier, 1992 : 23.

⁴² Voici l'histoire des Joliot-Curie. *Point de vue*, 7 août 1947 : 15

⁴³ Poirier J-P. *Marie Curie et les conquérants de l'atome*. Paris : Pygmalion, 2006 : 128, ou Balibar F. *Marie Curie, femme savante ou sainte vierge de la science*. Paris : Gallimard, 2006 : 70 et suiv, ou Trottereau J. *Marie Curie*. Paris : Gallimard, 2011 : 236.

GOUVERNANCE

Le développement de l'imagerie médicale en France depuis les années 1960

Le rôle clef du Commissariat à l'énergie atomique

Pascal GRISET

Président du Comité pour l'histoire de l'Inserm, Sorbonne Université, UMR Sirice

Résumé

Dès la création du service hospitalier Frédéric Joliot (SHFJ) en 1958, le CEA a été partie prenante dans le considérable développement de l'imagerie médicale. L'informatique et les technologies numériques ont permis d'acquérir et de traiter les informations pour générer des images d'une qualité toujours croissante. La direction des Sciences du vivant, idéalement placée entre le laboratoire et l'hôpital, disposait de surcroît de toutes les compétences du CEA dans le domaine des éléments radioactifs, de l'électronique et du numérique. Ainsi s'était mis en place au CEA un modèle original d'innovation, qui en a fait un acteur majeur tant du point de vue de l'imagerie fonctionnelle que du développement des systèmes multimodaux. Le présent article rappelle cette histoire depuis les premières initiatives prises par Claude Kellershohn, directeur du SHFJ, pour développer un programme de tomographie à émission de positons (TEP) jusqu'au développement de NeuroSpin dans les années 2000, une nouvelle étape dans cette logique de convergence entre technologie, médecine et recherche. Au cours des années 2000, le CEA collabore de manière croissante avec les acteurs de la recherche biomédicale comme l'INSERM ou le CNRS pour développer des projets de grande envergure.

Mots-clés : CEA, SHFJ, imagerie, gouvernance, recherche biomédicale

The development of medical imaging in France since the 1960s. The key role of the French Atomic Energy Commission (CEA)

Right from the creation of the Frédéric Joliot Hospital Department (SHFJ) in 1958, the CEA has been a stakeholder in the considerable development of medical imaging. Computers and digital technologies have made it possible to acquire and process information to generate images of ever-increasing quality. The direction des Sciences du vivant Life Sciences department, ideally placed between the laboratory and the hospital, also had at its disposal all the CEA's expertise in radioactive elements, electronics and digital technology. In this way, an original model of innovation was established at the CEA, making it a major player in both functional imaging and the development of multimodal systems. This article retraces this history, from the first initiatives taken in the early 1980s by Claude Kellershohn, director of the SHFJ, to develop a positron emission tomography (PET) program, to the development of NeuroSpin in the 2000s, a new stage in this logic of convergence between technology, medicine and research. During the 2000s, CEA increasingly collaborated with biomedical research players such as INSERM and CNRS to develop large-scale projects.

Keywords: CEA, SHFJ, imaging, governance, biomedical research

Au lendemain même de sa découverte, la radioactivité est étroitement liée à la médecine¹. Les rayons X pour explorer le corps, la curiethérapie pour soigner le cancer, ces premières applications associent l'atome et la santé de manière très précoce. L'utilisation militaire de l'atome ne s'impose que plusieurs décennies plus tard avec les bombardements de Hiroshima et de Nagasaki. À l'image d'une science bénéfique est dès lors associée celle d'un effrayant potentiel de destruction. Cette dualité de l'« atomique », complexifiée encore par le développement des centrales de production d'électricité est donc déjà bien présente lorsque le Commissariat à l'énergie atomique (CEA) est créé par le général de Gaulle (ordonnance du 18 octobre 1945). L'étude des rayonnements doit répondre à une double préoccupation : s'en protéger et les utiliser. La biologie devient donc, fort logiquement, l'une des disciplines fondatrices du CEA. Avec la médecine et l'agronomie, elle accompagnera le développement du nucléaire. Symétriquement, les technologies et les savoirs qui en sont issus nourrissent des recherches innovantes tournées vers la connaissance du vivant et favorisent indirectement l'émergence de nouvelles manières de soigner². L'imagerie médicale est le domaine qui en bénéficiera de la manière la plus importante.

Le Service hospitalier Frédéric Joliot (SHFJ)

Créé en 1958 par le CEA, à Orsay, le Service Hospitalier Frédéric Joliot (SHFJ)³ devient rapidement un centre de recherche pionnier qui articule directement la recherche en hautes technologies à un service hospitalier. Il est l'espace originel où la trajectoire d'innovation en imagerie médicale, spécifique au CEA, se structure grâce aux initiatives prises dès le début des années 1960.

Claude Kellersohn

Claude Kellersohn, né en 1914, impulse la première phase de développement de recherches et de pratiques médicales fondées sur l'utilisation des radioéléments. Ses études ayant été contrariées par la tuberculose, il n'avait pu préparer, comme il l'aurait souhaité, le concours d'entrée à Polytechnique. Après un séjour en sanatorium, il s'engagea dans des études de médecine, doublées d'un cursus en chimie biologique. Nommé comme agrégé à la faculté de Nancy en 1953, il pose les premières bases d'un nouveau champ de recherche et d'applications biomédicales fondé sur la radioactivité artificielle. Conception des matériels, ressources, formation des personnels, tout était à créer. Il dispose d'un espace plus ample pour ses projets lorsqu'en 1958 « il prend la direction d'un nouveau laboratoire créé à l'Hôpital d'Orsay en liaison avec le Commissariat à l'énergie atomique »⁴. Le Service Hospitalier Frédéric Joliot (SHFJ)⁵ devient rapidement un centre de recherche novateur. En ces premières années de la Cinquième République marquées par un engagement fort, structuré et financé de l'État pour la recherche, Claude Kellersohn peut concrétiser ses projets au croisement de la physique et de la

¹ Feld M, Roo de M. *History of Nuclear Medicine in Europe*. Schattauer: Verlag, 2003.

² Voir : Griset P, Picard J-F. *L'atome et le vivant. Histoire d'une recherche issue du nucléaire*. Paris : Le Cherche-Midi, 2015. Une part des éléments développés dans cet article s'appuie sur ce travail.

³ Bloch G. Le Service hospitalier Frédéric Joliot (CEEA, Orsay). *RGN*, n° 4, août-septembre 2001 : 29.

⁴ Ses travaux à Nancy avaient porté sur la physiologie de la vision (fréquence critique de fusion, adaptation de l'œil à la lumière émise par les tubes fluorescents) et sur la mise au point de techniques de scintigraphie (c'était, à l'époque, un travail de pionnier). D'après Arnould P. Les sciences physiologiques et physico-chimiques. *Annales Médicales de Nancy*, numéro spécial du centenaire de la revue, 1874-1974, édité en 1975. Site : La médecine hospitalo-universitaire à Nancy, http://www.professeurs-medecine-nancy.fr/Kellersohn_%20C.htm.

⁵ Bloch G. Le Service hospitalier, *op. cit.*

médecine. Sa nomination sur la nouvelle chaire de physique nucléaire de la Faculté de médecine de Paris en 1962 marque la reconnaissance d'un domaine nouveau et de l'homme qui l'a porté. Lors de sa leçon inaugurale, il cite Louis Armand, suggérant sans doute que, comme lui, il souhaitait être un bâtisseur :

Être grand, c'est aujourd'hui (sauf en mathématiques pures et en poésie) être à la tête d'une équipe dont les préoccupations sont tournées vers l'avenir⁶.

Les moyens humains, technologiques et financiers considérables font en effet de la physique nucléaire un secteur à part dans la recherche biomédicale qui commence elle aussi à se structurer. Ces moyens inhabituels, Claude Kellersohn les obtient de sa hiérarchie pour développer un programme de tomographie à émission de positons (TEP), utilisant une molécule marquée au carbone 11. Le SHFJ est l'un des premiers laboratoires au monde à être doté d'un cyclotron permettant de synthétiser un acide aminé marqué, la 11C-méthionine. Ce projet permet non seulement de faire apparaître l'occupation des récepteurs dans le cerveau et dans le cœur mais également, simultanément, de les quantifier. Pour la première fois, il était possible de mesurer la densité des récepteurs dans les noyaux gris centraux.

Claude Kellersohn tout à la fois médecin et physicien, s'intéressait principalement aux aspects fondamentaux de la radiobiologie, à l'instrumentation et aux méthodologies déployées. Il sut créer l'espace conceptuel permettant d'approfondir une innovation qui allait à l'encontre des tendances du moment. Les succès du SHFJ n'étaient en effet pas unanimement salués, les pharmacologues se montrant plutôt rétifs face à cette technologisation des pratiques. L'apport sur le plus long terme de Claude Kellersohn fut d'avoir mis en place de manière concrète et dynamique une véritable interdisciplinarité, indispensable pour faire avancer un projet en imagerie médicale. Réunir ingénieurs, physiciens, chimistes, radiochimistes, physiologistes, pharmacologues et médecins au sein d'un même projet tel fut le défi qu'il releva. Cette interdisciplinarité « orientée projet » trouvera au sein du CEA un environnement particulièrement favorable qui constituera dès lors l'atout essentiel pour ses activités de recherche en imagerie médicale.

André Syrota

Interne des Hôpitaux de Paris et docteur en biophysique, André Syrota qui avait rejoint l'équipe et pris une part majeure dans le programme de tomographie à émission de positons (TEP) succède à Claude Kellersohn en 1984 à la tête du SHFJ. Il prolonge et amplifie la dynamique dans un contexte international qui voit le domaine de l'imagerie évoluer très rapidement. C'est dans cette perspective qu'il s'efforce de convaincre Jules Horowitz, patron de l'Institut de recherche fondamentale du CEA, dont dépendait le service hospitalier Frédéric Joliot, de construire un aimant afin de développer la Résonance Magnétique Nucléaire (RMN) biologique au CEA. Bien que favorable au développement des applications biologiques, Jules Horowitz, physicien des réacteurs, n'en était pas moins sceptique à l'idée de confier la RMN « à des médecins qui n'y connaissent rien. »⁷. Pour emporter la décision, André Syrota doit donc « plancher » devant Anatole Abragam et Ionel Solomon de l'Académie des sciences, Maurice Guérin, professeur à l'École polytechnique, et bien évidemment Jules Horowitz pour les convaincre de la validité de son projet. Ses arguments font mouche mais pour gagner définitivement la partie, le jeune patron du SHFJ doit s'engager à suivre, avec son équipe, dont Denis Le Bihan alors thésard, un cours de mécanique quantique appliquée à la biologie. Celui-ci sera donné chaque semaine par Maurice Goldman, théoricien travaillant auprès de Jules Horowitz⁸. La construction du premier aimant de 40 centimètres (le plus grand diamètre à l'époque) peut alors commencer. « Au milieu des années 1980, expliquera André Syrota, avec Michel Fardeau, nous

⁶ Sur la base de l'article de la *Semaine des Hôpitaux* de 1962, site : La médecine hospitalo-universitaire à Nancy, http://www.professeurs-medecine-nancy.fr/Kellersohn_%20C.htm.

⁷ Interview d'André Syrota, 11 mai 2011, siège de l'Inserm, Paris.

⁸ Ces interventions deviendront un rapport du CEA, puis un ouvrage publié par Oxford University Press, et un article dans le *Journal of Magnetic Resonance*.

sommes ainsi devenus les premiers au monde, avec les Anglais, à mener ce genre d'études. »⁹. En étant également à l'origine de Cyceron, cyclotron à usage médical installé en 1985 à l'université de Caen, à côté du GANIL (accélérateur à ions lourds), Jules Horowitz favorise ainsi les trajectoires les plus dynamiques et soutient les hommes capables de les porter. Il donna de la sorte une impulsion décisive, adossée à un socle devenu pérenne.

Le statut particulier des chercheurs du CEA, un environnement scientifique et intellectuel exigeant et très diversifié permettent à une approche hybride des questions d'imagerie entre sciences, technologie et clinique de s'accroître au cours des années 1980. L'interaction facile au sein même du CEA entre biologistes et médecins avec les chercheurs du LETI (Laboratoire d'électronique et de technologie de l'information) fondé en 1967¹⁰, est un autre atout majeur. Le LETI est très ouvert aux industriels et dispose de laboratoires communs avec les entreprises. Ces spécificités lui permettent d'attirer les talents et d'engager des projets pouvant effectivement déboucher sur des réalisations industrielles. Ainsi, dès 1986, André Syrota, sollicite Bernard Mazoyer, alors post-doctorant à l'Université de Berkeley dans un laboratoire dédié à la Tomographie par émission de positons, pour lui proposer de participer au développement d'une caméra à émission de positons française. Normalien option mathématiques, boursier de l'INRIA, médecin, c'est la réputation du CEA qui incite Bernard Mazoyer à « reprendre l'avion pour Paris »¹¹. « Le CEA, expliquera-t-il, était pour moi une institution prestigieuse proche de ce que j'avais connu aux États-Unis, gérée comme une grande entreprise où les résultats [plutôt que l'ancienneté] ont un poids très important. »¹². À la fois médecin et spécialiste du traitement du signal, Bernard Mazoyer adapte les possibilités de l'informatique aux besoins du praticien, en concevant des logiciels traduisant les signaux émis par les radio-isotopes, en images précises et interprétables. La caméra est opérationnelle en 1990, ouvrant une piste féconde pour le chercheur. « Ici, précisera Bernard Mazoyer, on ne me demande pas de faire une croix sur une partie de mon autonomie. Elle est utilisée comme un atout¹³ ».

La direction des Sciences du vivant du CEA et l'imagerie médicale

La création en 1990 de la direction des Sciences du vivant (DSV) constitue un tournant dans le processus de reconnaissance de ce domaine au sein du CEA. André Syrota prend les rênes de la DSV en 1993. Il fait de la recherche biomédicale l'un des atouts du CEA, tout en portant une attention plus particulière au développement du domaine de l'imagerie.

L'imagerie médicale : un axe de développement favorable pour la Direction des Sciences du vivant

Au moment de la création de la DSV, l'imagerie médicale était riche de deux décennies d'innovation générées par les grands laboratoires européens et américains. Trois axes principaux se détachaient :

- l'Imagerie par Résonance Magnétique (IRM) devenue au début des années 1990 un instrument courant dans les services de médecine pour clichés anatomiques ;
- la Spectroscopie par Résonance Magnétique (SRM) qui offrait une vision dynamique en quantifiant et en suivant l'évolution de chaque composé phosphore ;
- la Tomographie par Émission de photons (TESP) ou de positons (TEP) qui permettait de détecter les rayonnements émis par les molécules radiomarquées.

⁹ Interview d'André Syrota, 11 mai 2011, *op. cit.*

¹⁰ Le LETI était issu du service d'électronique du CENG (Centre d'études nucléaires de Grenoble) créé en 1957.

¹¹ *Clefs CEA*, printemps 1989 :11.

¹² *Id.*

¹³ *Id.*

Les équipes de la DSV ne s'enferment pas dans une filière mais développent des projets s'appuyant, en fonction des objectifs thérapeutiques et/ou de savoir, sur la technologie la plus prometteuse. Elles se donnent ainsi la possibilité de pratiquer une recherche directement ou indirectement reliée aux besoins thérapeutiques et articulée au potentiel technologique du CEA, tout en contribuant symétriquement à l'avancée des technologies concernées. Le lien avec les diverses entités du CEA est à cet égard essentiel, notamment pour la conception et la production nécessaires d'aimants de haute puissance. La conception de capteurs innovants constitue un autre point fort dans les synergies entre recherche biomédicale et technologique au sein du CEA. Bénéficiaire des avancées réalisées plus globalement au sein du CEA, la DSV devient symétriquement un contributeur majeur pour la mise au point de ces équipements.

Cette articulation aux technologies intègre de manière privilégiée le Leti mais permet également, à partir des années 1990, des partenariats extérieurs très diversifiés, encore une fois, avec des entreprises. L'opération PEGASE, Projet d'Étude d'une GAMMA-caméra à SEMI-conducteurs, est ainsi lancée en 1995 par le LETI et Saint Gobain dans le cadre d'une procédure « Saut technologique » aidée par le ministère de la Recherche¹⁴. Une fois les hypothèses du projet validées en 1998, il s'avère que la nouvelle technologie présente de sérieux atouts en résolution, en énergie et en capacité de comptage. Une nouvelle phase s'ouvre alors pour réaliser un produit industriel. D'autres projets suivront afin d'intégrer concrètement les avancées de la recherche dans le système de soin avec la préoccupation croissante de prendre en compte la faisabilité économique des dispositifs¹⁵.

Dans le même temps, les apports de l'imagerie touchent un nombre croissant de domaines thérapeutiques. C'est le cas par exemple des transplantations cardiaques dès la seconde moitié des années 1980. L'imagerie nucléaire contribue au diagnostic du rejet du greffon. Elle permet également, avec des conséquences concernant rapidement un plus grand nombre de personnes, de préciser le pronostic permettant de juger de manière bien plus fondée de la réelle pertinence d'une transplantation. Au sein de la DSV, les différentes modalités sont croisées en visant prioritairement l'efficacité. La robustesse des méthodes les plus classiques comme l'angioscintigraphie cavitaire peuvent être associées aux méthodes plus sophistiquées comme la scintigraphie à la MIBG¹⁶. Dans cette perspective, les avancées du CEA en TEP, qui est l'un de ses domaines de prédilection, changent la donne. Premier en Europe à s'équiper en 1978 d'une caméra à Positons, le SHFJ, en possède deux, fabriquées par le LETI au début des années 1990. En 1989 deux centres ont été ouverts à Caen et à Lyon. Pascal Merlet, responsable du groupe cardiologie du SHFJ, en dresse un premier bilan dès 1991 :

Nous recevons [...] des malades atteints d'une insuffisance cardiaque jugée suffisamment grave pour être d'éventuels candidats à une greffe du cœur. Ils nous sont adressés après avoir passé les examens classiques. Notre travail [...] est de déterminer si le patient se situe ou non dans une zone à haut risque¹⁷.

Considérée alors comme « révolutionnaire », la méthode permet de d'identifier les patients pour qui la greffe est absolument indispensable. Les résultats sont significatifs :

L'imagerie nucléaire a permis de diminuer de moitié le nombre de transplantations dans les services hospitaliers associés aux travaux du SHFJ et cela sans qu'un seul des patients écartés ne décède de son insuffisance cardiaque.

¹⁴ *Les Défis du CEA*, mai 1999 : 3.

¹⁵ Peyret O, Mestais C, Verger L. Vers les Gamma caméras à semi-conducteurs. *Revue de l'ACOMEN*, 1999, 5, 2.

¹⁶ Hormone synthétique marquée à l'iode 123 que l'on devait se procurer aux États-Unis.

¹⁷ *Les Défis du CEA*, oct.1991 :19.

Cet examen au coût très important et qui n'est pas remboursé par la Sécurité sociale en 1991 était réalisé à titre gratuit par le CEA. À l'exigence de performance liée à la recherche, s'ajoute progressivement un objectif de réduction des coûts afin de rendre l'innovation accessible au plus grand nombre. Il s'agira pour cela de « développer des caméras plus simples, qui apporteraient moins de renseignements scientifiques, mais permettraient de diminuer le coût de l'examen clinique et d'en multiplier le nombre¹⁸ ».

Imagerie, imagerie fonctionnelle et « Décennie du cerveau »

Le cerveau constitue progressivement l'autre point fort de la DSV dans le domaine de l'imagerie. Le travail est mené au SHFJ à Orsay et au centre Cyceron à Caen en collaboration avec l'Inserm et le CNRS¹⁹. La TEP permet des avancées significatives. En déterminant ainsi avec précision les destructions de tissu dans le cerveau, elle rend possible, après une hémiparésie, de prendre les décisions les mieux adaptées à l'état du patient. A Caen, un modèle prédictif est ainsi élaboré en 1993. L'action des médicaments, anxiolytiques et neuroleptiques, est également abordée de manière très innovante en contrôlant l'occupation du bon récepteur par le médicament²⁰.

Les travaux de Denis Le Bihan prennent une place prépondérante dans ces nouvelles dynamiques. En inventant, en 1986, l'imagerie par résonance magnétique du processus de diffusion de l'eau (IRM de diffusion) Denis Le Bihan rend possible l'observation in vivo de l'organisation des fibres d'axones myélinisés – les prolongements des neurones – qui se regroupent en faisceaux et forment les autoroutes « véhiculant » l'information d'une région cérébrale à une autre²¹. Il obtient ainsi une image indirecte de l'organisation membranaire du tissu cérébral. Le CEA offre à ses recherches un espace de développement particulièrement adapté en concevant, par exemple, des bobines de gradient de champ magnétique suffisamment puissantes pour observer des déplacements des molécules d'eau de quelques dizaines de micromètres. Il devient dès lors possible de travailler avec précision sur la connectivité anatomique cérébrale²².

L'imagerie fonctionnelle, portée par une dynamique venue d'outre-Atlantique, s'impose comme un axe majeur de développement à partir des années 1990. Le lien entre activité du cerveau et débit sanguin avait été établi dans les années 1940 mais ne fut observé expérimentalement, qu'un demi-siècle plus tard, grâce à la technologie Echoplanar²³. En 1990, la visualisation par IRM des variations de débit sanguin dans le cerveau est réussie sur l'homme au Massachusetts General Hospital (Boston). En lien étroit avec les progrès plus globaux de l'informatique, une image d'IRM est produite en quelques dizaines de millisecondes, au lieu de plusieurs minutes jusqu'alors. Ce potentiel révolutionnaire l'approche du cerveau en permettant, en quelque sorte, d'observer de manière dynamique son « fonctionnement ». L'imagerie se trouve de la sorte au centre de ce qui sera dénommée, à la suite d'un discours du président Georges Bush, la « Décennie du cerveau »²⁴ (*Decade of the brain*).

Les compétences et outils construits depuis les années 1980 permirent aux chercheurs du SHFJ de s'intégrer rapidement à ce mouvement. Ils disposaient en effet d'une palette d'appareils parmi les plus modernes (TEP, IRM, gammatographie) au monde. La direction du groupe d'imagerie neuro-

¹⁸ *Ibid.* : 20.

¹⁹ Sur le centre Cyceron, lire dans ce numéro, Jean-Claude Baron, Rétrospective sur le développement de la plateforme TEP pour la recherche en neurosciences (CYCERON) et l'implantation de l'Inserm à Caen, 1980-2000.

²⁰ *Les Défis du CEA*, 18 mai 1993.

²¹ Le Bihan D. Comment l'IRM a-t-elle donné des couleurs à la matière blanche cérébrale ? *Les Cahiers du Comité pour l'histoire de l'Inserm*, 2021, 2, 1/2 : 53-59.

²² *Cerveau Psycho*, 2013, 56 : 58-59.

²³ Turner R, Schmitt F, Stehling M.K. The Historical Development of Echo-Planar Magnetic Resonance Imaging. In *Echo-Planar Imaging*. Springer: Berlin, Heidelberg, 1998 :1-10.

²⁴ Tandon P N. The decade of the brain: a brief review. *Neurol India* 2000;48:199-207.

fonctionnelle du SHFJ²⁵ est alors confiée à Bernard Mazoyer. « Nous sommes un groupe de chercheurs en sciences cognitives qui se sert de machines d'imagerie, et non l'inverse », précisait-il. Hautes technologies et pluridisciplinarité vont à nouveau de concert. On trouve dans l'équipe, dès le milieu des années 1990, un neurophysiologiste, un spécialiste du génie biologique et médical, un psychiatre féru d'informatique, un ingénieur en traitement du signal, un ingénieur qui est également médecin nucléaire et spécialiste des neurosciences et des thésards issus de disciplines très variées.

La fondation de l'association internationale *Organization for Human Brain Mapping* en 1995 amorce la structuration de ce champ de recherche. Son premier congrès « Functional Mapping of the Human Brain » a lieu à la Cité des Sciences et de l'Industrie à Paris. Les organisateurs en sont l'Allemand Rudiger Seitz, le Suédois Per Roland et Bernard Mazoyer, cheville ouvrière de cet événement fondateur organisé dans son pays. Est ainsi reconnu le rôle majeur tenu par son équipe dans les dynamiques scientifiques du nouveau champ, tout comme est souligné le chemin qui reste à accomplir :

Nous ne savons toujours pas quel est l'élément de base de la cognition. Nous ne savons pas passer du fonctionnement d'une synapse à celui d'un groupe de synapses. Nous sommes comme les biologistes avant la découverte de l'ADN²⁶.

Les axes de recherche se diversifient, des domaines déjà avancés voyant leur évolution profondément renouvelée par ces nouvelles technologies. Le SHFJ dispose ainsi de l'un des rares appareils d'IRM à champ intense (3 Teslas) existant dans le monde²⁷. En 1996, Denis Le Bihan réexamine ainsi la localisation du langage dans le cerveau en choisissant un groupe de Japonaises pour favoriser la vérification de ses hypothèses de répartition entre hémisphère gauche et droit. Le SHFJ devient un point de convergence pour de nombreux médecins souhaitant avancer dans leurs pratiques en s'appuyant sur les dispositifs de pointe en imagerie. C'est le cas, par exemple, de Lucie Hertz-Pannier et Catherine Chiron qui, à partir de 1996, cartographient les réseaux de langage chez des enfants atteints d'épilepsie résistant aux médicaments, pour lesquels une chirurgie était envisagée²⁸.

Imagerie multimodale et nouvelle structuration de la recherche

La montée en puissance des technologies numériques et leur coût décroissant à performance égale, donne à l'imagerie médicale un contexte technologique de développement nouveau. Cependant, cette dynamique technique ne serait rien si elle n'était articulée à un dispositif de recherche associant directement la recherche biomédicale, les thérapies et l'innovation technique. Si elle s'inscrit dans l'amélioration des différentes modalités d'imagerie déjà utilisées, elle trouve de nouvelles perspectives par l'association d'entre elles centrées sur un objectif scientifique ou thérapeutique. Cette approche dénommée « imagerie multimodale » est une rupture conceptuelle majeure qui ouvre de nouveaux horizons pour mieux répondre aux besoins des médecins.

Les recherches en réseau

Le développement des systèmes multimodaux en imagerie modifie la relation entre les concepteurs des dispositifs techniques et les médecins. En exprimant leurs besoins ces derniers sont à l'origine des reconfigurations technologiques. La dynamique d'innovation passe en quelque sorte d'un *technology push* à un *demand pull* qui donne à l'objectif biomédical une force de plus en plus structurante. Ce mouvement stimule également les recherches destinées à améliorer chaque modalité utilisée dans le dispositif multimodal. L'approfondissement des secteurs d'excellence des équipes de recherche et

²⁵ *Le Monde*, 15 sept. 1995.

²⁶ *Les Défis du CEA*, juin 1995 : 24.

²⁷ *Les Défis du CEA*, déc. 1996 : 20-21

²⁸ *Les Défis du CEA*, sept. 1996 : 22.

l'élargissement des dispositifs leur permettant de coopérer sont donc complémentaires. La visibilité et la réputation du SHFJ permettent également d'accentuer l'internationalisation des collaborations. Ainsi en 1999, les méthodes fondées sur l'approche comportementale adoptée par Elisabeth S Spelke au MIT et le recours à l'imagerie mis en œuvre par le SHFJ convergent pour mettre en évidence la géométrie des calculs au sein du cerveau²⁹. L'équipe mixte CEA/CNRS du SHFJ relie ainsi les compétences en matière de traceurs radioactifs et de TEP aux recherches consacrées à la maladie de Parkinson. Le marqueur PE2I rend possible, en 2002, une observation directe de la dégénérescence des neurones, permettant d'évaluer l'efficacité concrète des traitements neuroprotecteurs³⁰. Cette mobilisation de technologies nouvelles vers des problèmes abordés de manière interdisciplinaire se retrouve dans les recherches menées sur l'autisme. Alors que les dispositifs anciens, par manque de performance, ne pouvaient détecter d'anomalie majeure dans le cerveau, les dispositifs de TEP et d'IRM des années 2000 permettent de découvrir des « anomalies subtiles, dans les deux lobes temporaux chez les enfants autistes. »³¹. La compréhension de la nature de cette maladie s'en trouve profondément renouvelée. L'ambition s'accroît à mesure que les progrès conjugués des connaissances biomédicales et des technologies numériques le permettent. En 2003, le SHFJ est la seule unité de recherche en Europe à regrouper les différentes méthodes d'exploration fonctionnelle et atraumatique chez l'homme (gammatomographie, TEP, IRMf...) tout en disposant de laboratoires de recherche fondamentale et d'une unité clinique en médecine nucléaire. Les équipes d'Orsay et de Caen réalisent ainsi de véritables « atlas anatomiques du cerveau » qui font avancer la connaissance toute en s'articulant également très directement à des applications thérapeutiques.

Trois piliers pour la recherche en imagerie au CEA

La création en 2007 de l'institut d'imagerie biomédicale (I2BM) permet de tirer toutes les conséquences du développement de l'imagerie multimodale. L'I2BM donne une réelle visibilité et une organisation plus cohérente aux recherches en matière d'imagerie médicale, menées de manière croissante au sein du CEA depuis les années 1990, en favorisant leur interaction avec l'écosystème français et international de recherche biomédicale. Conçu par André Syrota, l'I2BM s'appuie sur un tripode organisationnel constitué du SHFJ complété par deux nouvelles structures : Neurospin et le MIRcen. Cette organisation ne subira plus de modifications fondamentales, si ce n'est dans son articulation avec le dispositif plus général du CEA lorsque fut créée, en 2016, la direction de la Recherche fondamentale³².

Ouvert en 2007, Neurospin, dirigé par Denis Le Bihan³³ est né de la nécessité d'accentuer de manière décisive l'effort technologique pour étudier le fonctionnement du cerveau à l'échelle de quelques milliers de neurones et non plus du million, comme c'était le cas avec la plupart des machines des services hospitaliers de pointe (champs de 1,5 à 3 Teslas). En augmentant le champ magnétique des éléments, on espérait gagner un facteur de 5 à 10 dans la précision spatiale et temporelle des images, expliquait alors Denis Le Bihan, pour qui les progrès des neurosciences étaient étroitement liés à ceux de ces instruments. Cette ambition imposait la présence au sein de la même institution d'expertises mondialement reconnues, aussi bien en neurosciences qu'en science de l'imagerie ou en physique des aimants. Le CEA répond à ces critères qui donnent à Neurospin son caractère unique. Si la question de la puissance des aimants s'avérait cruciale, la dimension interdisciplinaire de Neurospin n'en était pas pour autant secondaire.

Le MIRcen (Molecular Imaging Research Center) est créé la même année pour constituer une plateforme pré-clinique d'imagerie pour la thérapie génique et cellulaire. Développé par le CEA et

²⁹ *Les Défis du CEA*, juillet-août 1999 : 5

³⁰ *Les Défis du CEA*, juillet- août 2002 : 23.

³¹ *Les Défis du CEA*, juillet-août 2002 : 24.

³² Elle fusionne en une seule direction la direction des Sciences du vivant (DSV) et la direction des Sciences de la matière (DSM).

³³ Lire dans ce numéro, la contribution de Denis Le Bihan sur la genèse de Neurospin et du projet Iseult.

l'Inserm, le projet regroupe à Fontenay-aux-Roses des équipes multidisciplinaires issues de ces deux organismes ainsi que du CNRS et des universités. Le MIRCen rassemble les différentes techniques et savoir-faire alors disponibles en biologie moléculaire, biologie cellulaire, électrophysiologie et en sciences du comportement autour des techniques d'imagerie fonctionnelle radio-isotopiques et anatomiques, afin de concevoir, de développer et de valider, de nouvelles approches de thérapie cellulaire, thérapie génique ou de chirurgie interventionnelle. Des moyens importants sont rassemblés : imagerie par résonance magnétique, imagerie par tomographie à émission de positons, spectroscopie RMN, laboratoires et animaleries de sécurité microbiologique de niveau 3, laboratoires spécialisés pour les études électrophysiologiques, comportementales et anatomiques du plus haut niveau.

Ces trois entités complémentaires sont issues de l'articulation entre une construction historique pluridécennale et des objectifs adaptés aux dynamiques très contemporaines de la recherche : l'imagerie moléculaire au SHFJ ; l'IRM et la magnéto-encéphalographie pour une meilleure connaissance du fonctionnement du cerveau à NeuroSpin ; l'imagerie et les biothérapies pour la recherche translationnelle au MIRCen. En octobre 2007, André Syrota quittait la direction de la direction des Sciences du vivant du CEA pour devenir directeur général de l'Inserm.

Imagerie multimodale, partenariats et internationalisation croissante

Cette structuration ne freine pas pour autant l'ouverture vers les autres institutions engagées dans le domaine, qu'il s'agisse de l'Inserm ou du CNRS. Elle conforte et étend les réseaux de recherche liés au domaine de l'imagerie. Le CEA s'implique ainsi de manière croissante dans des projets collaboratifs au cours des années 2000. C'est le cas pour Cyceron, qui s'adapte constamment depuis 1985 et offre aux institutions de recherche biomédicales françaises un instrument de très haut standing international. Le Canceropole Île-de-France, le pôle de compétitivité mondiale Medicen Paris Région, le RTRA « Ecole des neurosciences », 3 RTRS, le réseau national santé mentale, la fondation de recherche sur le handicap sensoriel, ou encore Neurocap consacré au handicap neurologique en sont les principaux exemples. Au niveau européen, l'I2BM coordonne le réseau d'excellence Emil sur l'imagerie moléculaire du cancer et est notamment associé via NeuroSpin au projet Eatris consacré à la recherche translationnelle³⁴.

Le développement de l'imagerie multimodale impose de faire converger des approches de plus en plus diverses, et complémentaires, pour faire avancer la science et les thérapies. En 2008, le SHFJ s'équipe d'une nouvelle caméra : une « TEP-TDM » associant une caméra TEP dédiée et un tomodensitomètre (TDM). Cette technique permet d'associer au sein d'un examen "morpho-fonctionnel" unique des informations fonctionnelles et métaboliques d'une part à des informations anatomiques d'autre part³⁵. Le travail mené sur les biomarqueurs d'altérations cérébrales témoigne de ce processus. En collaborant avec l'Inserm, le CEA réalise en 2009 un algorithme permettant de détecter et de quantifier de manière beaucoup plus fiable les liaisons présentes dans la substance blanche du cerveau. La riche base de données de ce logiciel breveté permet un suivi individuel de ces lésions pour observer leur évolution, détecter de nouvelles apparitions et intègre ainsi un potentiel prédictif³⁶. La plateforme MIRCen collabore avec l'IBS de Grenoble sur la maladie d'Alzheimer et plus particulièrement à partir de 2009 sur les liens pouvant exister entre la présence de plaques amyloïdes et l'origine des dysfonctionnements de la protéine Tau liés à la maladie. Au sein du MIRCen, le potentiel de l'IRM utilisé par l'équipe de Marc Dhenain et celui de la TEP, exploré par Philippe Hantraye et Yann Bramoullé, croisent par leur approche in vivo de la maladie, les recherches menées in vitro par Martin Blackledge, Philippe Colletier et Martin Weik à l'IBS de Grenoble ou bien encore les avancées réalisées à l'Institut de génomique du CEA sur les aspects génétiques de la maladie

³⁴ *Les Défis du CEA*, avril mai 2007 : 37

³⁵ *I2BM en toute lettre*, oct. 2008, n°6.

³⁶ *Les Défis du CEA*, mai 2009 :14.

par l'équipe de Marc Lathrop³⁷. Avec l'AP-HP, ce sont des recherches sur les effets de l'alcool qui sont menées grâce à l'IRM³⁸, d'autres sur la dépression par le Groupe d'imagerie neurofonctionnelle de Caen (CEA/CNRS) et l'unité d'épidémiologie de l'INSERM à Paris. Ces avancées témoignent de la capacité de ces équipes à s'inscrire, à partir de l'imagerie, dans des dispositifs capables d'aborder des problèmes de santé de grande ampleur et de plus en plus diversifiés. Cette direction se confirme par les résultats obtenus avec l'INSERM et l'AP-HP sur l'autisme³⁹.

Ces lignes forces se sont consolidées au cours des années 2010. Un seul exemple, dans au sein d'une activité très riche, sera mentionné avec la création, en 2020, de BioMaps. Issu de deux équipes très actives au cours des années 2010, ce laboratoire réunit les chercheurs du CEA, de l'Inserm, du CNRS et de Paris Saclay auprès du SHFJ. Il assure la conception de méthodes, d'instruments et d'agents d'imagerie biomédicale, les différentes modalités (ultrasons, l'IRM, et la TEP) étant mobilisées en fonction des usages. Il promeut leur transfert vers les applications cliniques plus particulièrement en neurologie et cancérologie.

Les nouveaux équipements impliquent la mobilisation de ressources de plus en plus considérables

Ces grands projets, technologiquement et financièrement lourds, correspondent aux savoirs faire spécifiques du CEA. Le projet Iseult, projet d'imagerie moléculaire à très haut champ magnétique implanté à NeuroSpin met en lumière son rôle spécifique en interaction avec ses partenaires de la recherche biomédicale. Ce projet très ambitieux, lancé dès la création de Neurospin, avait pour objectif de réaliser un système IRM clinique unique de 11,7 teslas ainsi que des produits de contraste et logiciels associés pour le dépistage précoce et le suivi thérapeutique de la maladie d'Alzheimer, des tumeurs cérébrales et des accidents vasculaire cérébraux. En novembre 2008, la Commission européenne approuve l'octroi par Oseo d'une aide à l'innovation de 54 millions d'euros pour ce projet. La conception et la fabrication de l'aimant nécessaire sont confiées à la direction des Sciences de la matière du CEA, experte dans ce domaine, notamment parce qu'elle a développé ceux d'Atlas et de CMS, deux détecteurs du LHC (Grand collisionneur de hadrons), le puissant accélérateur de particules du CERN⁴⁰. De nombreuses contributions sont nécessaires pour concrétiser cette ambition. La branche française de General Electric, pour la fabrication de l'aimant, Siemens Healthcare et l'université de Freiburg, pour les éléments spécifiques à l'IRM, Guerbet, pour les agents de contraste. Les premières images seront médiatisées en 2024... Elles sont stupéfiantes de clarté et de précision pour les profanes et riches d'un énorme potentiel pour les chercheurs. Ce délai met en lumière les temporalités d'un domaine où l'effort d'innovation ne peut se concevoir qu'avec l'investissement de moyens considérables stabilisés dans la longue durée.

Conclusion

Qu'il s'agisse de cancer ou de maladies cardiovasculaires, l'imagerie a progressivement embrassé des champs scientifiques et thérapeutiques de plus en plus larges. La précision des résultats accroît la possibilité de prendre en compte les maladies de plus en plus tôt. Ces progrès ont été rendus possibles par l'amélioration des performances des équipements, par l'approfondissement des possibilités offertes par les dispositifs multimodaux mais également par la mise en œuvre de méthodologies plus intégrées. Sont ainsi posées les bases d'un nouveau domaine la théragnostique⁴¹ qui combine le diagnostic et l'acte thérapeutique. Le trait le plus remarquable de l'apport du CEA à cette dynamique

³⁷ *Les Défis du CEA*, septembre 2009 : 6-11.

³⁸ *Les Défis du CEA*, février 2007 : 15.

³⁹ *Les Défis du CEA*, mars 2009 : 14.

⁴⁰ *Les Défis du CEA*, avril mai 2007 : 37.

⁴¹ Voir : <https://dictionnaire.acadpharm.org/w/Théranostic>

fut sa capacité à valoriser sa capacité à construire et réussir de grands projets technologiques, sans tomber dans ce qui fut parfois son travers, un repli excessif sur ses ressources internes et la difficulté à s'ouvrir aux coopérations extérieures. Ce regard sur plus d'un demi-siècle d'histoire livre met donc en lumière une réussite scientifique. Le CEA a su offrir à des chercheurs, « entrepreneurs de recherche », un espace où ils disposaient des moyens et des libertés nécessaires pour concevoir et réaliser des projets ambitieux. La performance technologique, indispensable, n'était cependant pas suffisante. L'accès aux patients, le rôle clef des praticiens hospitaliers étaient vitaux pour faire avancer ces projets. Cette « contrainte » écarta le risque d'un développement autocentré de l'imagerie médicale sur la culture de recherche spécifique au Commissariat. Symétriquement, les médecins voyaient l'écueil de la dispersion en micro-équipes dotées de moyens technologiques insuffisants écarté. En s'appuyant sur les ressources financières et humaines du CEA ils pouvaient s'appuyer sur un système capable de produire les hautes technologies à la conception desquelles ils contribuaient et dont ils avaient besoin. Ce lien entre technosciences et clinique fut sans doute la clef de succès fondés sur l'interdisciplinarité et la valorisation d'une culture de recherche spécifique fertilisée par ses échanges et ses partenariats. Ce constat amène à regretter que cette réussite n'ait pu s'articuler au développement d'une industrie nationale forte et innovante dans ce domaine... L'abandon de la Compagnie générale de radiologie⁴², les espoirs trop souvent déçus placés dans des start-up ne disposant pas des relais d'investissement à la hauteur des exigences d'un marché mondial dominé par un nombre très restreint d'acteurs, laissent apparaître un bilan sur ce point beaucoup moins positif... Mais cela est peut-être une autre histoire...

⁴² Dans ce numéro, lire l'article d'Yves Bouvier sur la Compagnie générale de Radiologie et l'industrie médicale française.

IMAGERIE EN RÉGION

Rétrospective sur le développement de la plateforme TEP pour la recherche en neurosciences (CYCERON) et l'implantation de l'Inserm à Caen, 1980-2000

Jean-Claude BARON

INSERM U1266, Institut de Psychiatrie et Neurosciences de Paris, Université Paris-Cité,
Groupe Hospitalo-Universitaire Psychiatrie et Neurosciences, Paris, France

Résumé

Le développement de la plateforme TEP pour la recherche en neurosciences (CYCERON) à Caen est directement lié au succès du Service Hospitalier Frédéric-Joliot (CEA, Orsay), où Jean-Claude Baron a lancé les recherches dans ce domaine dès début 1978, initialement dans la pathologie vasculaire cérébrale. Le projet CYCERON a été impulsé au début des années 1980 par le Grand Accélérateur National d'Ions Lourds (GANIL) en lien avec Jean-Michel Derlon, neurochirurgien au CHU de Caen, situé à proximité. Le projet a abouti en 1983 suite à un appel d'offres national, avec le soutien du CEA, de l'Inserm, du CNRS et de la Région. CYCERON a été conçu pour combiner TEP chez l'homme et l'animal et recherche fondamentale en neurosciences. Jean-Claude Baron y a créé en 1989 l'Unité Inserm 320, centrée sur la TEP. L'U320 a généré des contributions majeures notamment dans les domaines de l'AVC aigu et des maladies neurodégénératives, et est à l'origine de la forte implantation actuelle de l'Inserm à CYCERON et à Caen.

Mots-clés : Caen, Tomographie par émission de positons, accident vasculaire cérébral, Alzheimer, Histoire

Looking back at the setting up of the PET facility dedicated to neuroscience research (CYCERON) and the INSERM in Caen: 1980-2000

Abstract

The development of the PET platform for neuroscience research (CYCERON) in Caen (Normandy, France) is directly linked to the success of the Service Hospitalier Frédéric-Joliot (CEA, Orsay), where Jean-Claude Baron initiated research in this field in early 1978, initially in cerebrovascular pathology. The CYCERON project was initiated in the early 1980s by the Grand Accélérateur National d'Ions Lourds (GANIL), in conjunction with Jean-Michel Derlon, a neurosurgeon at the nearby Caen University Hospital. The project came to fruition in 1983 following a national call for tenders, with support from CEA, Inserm, CNRS and the Region. CYCERON was designed to combine human and animal PET with basic neuroscience research. In 1989, Jean-Claude Baron created an Inserm Unit 320, with focus on PET. The Unit 320 has generated major contributions, notably in the fields of acute stroke and neurodegenerative diseases, and is at the root of Inserm's current strong presence at CYCERON and, more broadly, in Caen.

Keywords: *Caen, Positron Emission Tomography, Stroke, Alzheimer, History*

En 1988, était inauguré à Caen par l'Inserm, le CEA, le CNRS, le Centre hospitalier universitaire (CHU), la région Basse-Normandie et le ministère de la Recherche, le centre CYCERON (acronyme de Cyclotron et Tomographie à Positrons), sur le site du Grand Accélérateur National d'Ions Lourds (GANIL). L'objectif de ce laboratoire était de développer la recherche en neurosciences utilisant la tomographie par émission de positons (TEP), technique d'imagerie physiologique in vivo récemment développée et dont les premiers résultats semblaient très prometteurs. Ayant été impliqué dans ce projet très en amont, et ayant créé la première implantation d'une structure de recherche Inserm en Basse-Normandie (Unité 320, créée le 1^{er} janvier 1989), j'ai été invité à présenter les grandes lignes de cette aventure telle que je l'ai vécue.

Bref rappel sur la TEP

Rappelons les principales évolutions de la TEP, la tomographie par émission de positons. Les isotopes émetteurs, isotopes de positrons (ou positons), générés par un cyclotron, comprennent des atomes qui constituent la matière organique, tels l'oxygène 15, le carbone 11 ou l'azote 13, propriété unique qui permet d'étudier, chez le sujet vivant, le devenir de molécules biologiques ou de médicaments marqués par ces isotopes. Cette propriété est encore aujourd'hui spécifique à la TEP. Au début des années 1950, à Harvard et à Saint-Louis aux États-Unis, il s'agissait de suivre au moyen de photomultiplicateurs¹ posés, par exemple, sur le crâne, la cinétique de la radioactivité après administration du radiopharmaceutique. Au Medical Research Council (MRC) Cyclotron Unit de Londres, l'oxygène 15 a été utilisé à partir des années 1960 en inhalation pour étudier la ventilation et la perfusion pulmonaires. À la même époque, à Philadelphie, David Kuhl a fait des essais de reconstruction 3D en médecine nucléaire qui n'ont pas abouti. Parallèlement, Gordon Brownell à Harvard a développé l'imagerie de coïncidence. Cette dernière consiste à n'enregistrer un événement que si les deux photons émis par l'annihilation du positron dans la matière sont détectés quasi simultanément par deux photomultiplicateurs situés à 180° l'un de l'autre. Le résultat de cette technique est de s'affranchir du problème majeur de la diffusion des photons dans la matière, l'effet Compton. La conséquence est une amélioration considérable de la résolution spatiale et le repérage de l'origine d'une annihilation selon une ligne précise dans l'espace. Grâce à cette méthode, il devenait possible d'obtenir des images 2D (vues de face et latérale), après administration systémique d'un radiopharmaceutique marqué par un émetteur de positons, au moyen de simples caméras de médecine nucléaire hospitalière.

La découverte, en 1973, par Hounsfield et Cormack de la reconstruction tomographique (ce qui leur a valu le Prix Nobel en 1979) a révolutionné l'imagerie médicale car elle permettait pour la première fois d'obtenir des images en 3D (coupes tomographiques). Cette découverte, appliquée aux rayons X, a donné naissance au scanner X (imagerie de transmission). Mais dès 1975, Ter-Pogossian et Michael Phelps, à Saint-Louis, ont appliqué cette découverte à l'imagerie par émission de positons, qui est ainsi devenue tomographique.

La TEP s'est depuis incroyablement enrichie. Sur le plan technique, on utilise désormais des caméras fournissant simultanément 64 coupes axiales de très bonne résolution (~2 mm actuellement), couplées à un scanner X ou une IRM, de façon à étudier simultanément la fonction et la structure et pouvoir corriger l'atténuation des photons dans le corps, sans besoin d'une session d'imagerie supplémentaire.

¹ Un photomultiplicateur est un dispositif qui permet de détecter les photons, les convertir en électrons, puis de multiplier ceux-ci de façon à obtenir un signal sous forme de courant.

Sur le plan de la radiochimie, il y a aujourd'hui des centaines de molécules différentes marquées par émetteurs de positons, permettant l'étude non invasive de très nombreuses fonctions physiologiques utiles à la recherche et à des applications cliniques quotidiennes (cancer, maladies neurodégénératives notamment). Le lecteur intéressé pourra facilement consulter des documents plus détaillés concernant l'histoire de la TEP².

Histoire de la création de CYCERON

L'histoire du développement de CYCERON et de l'Inserm à Caen se confond en partie avec ma trajectoire personnelle. Interne des Hôpitaux de Paris en deuxième année de spécialité de neurologie à la Salpêtrière, j'ai obtenu en 1976 un *fellowship* à Harvard pour participer à des projets novateurs utilisant notamment l'imagerie d'émission de positons, d'abord en 2D puis en 3D, de patients atteints d'AVC, mon sujet de prédilection. La technique utilisée consistait en une inhalation continue de CO₂ puis de O₂ marqués à l'oxygène 15 (demi-vie radioactive: 2 min), permettant pour la première fois de cartographier respectivement la perfusion et la consommation d'oxygène cérébrale³, paramètres au cœur du problème de l'ischémie cérébrale (AVC dû à une occlusion d'une artère cérébrale). Malgré leur qualité très primitive, les premières images obtenues avec cette technique semblaient avoir le potentiel de révolutionner la compréhension des AVC ischémiques, qui à l'époque était quasiment nulle voire erronée, conduisant à un nihilisme thérapeutique catastrophique. En août 1977, peu de temps avant mon retour à Paris, Gordon Brownell m'a informé que le Service Hospitalier Frédéric Joliot (SHFJ), centre de recherches en médecine nucléaire du CEA à Orsay, disposait depuis plusieurs années d'un cyclotron médical et avait commandé la première caméra TEP commerciale à la compagnie EG&G ORTEC (Oak Ridge, États-Unis). Une fois rentré de Boston, j'ai contacté Dominique Comar, alors directeur du laboratoire du SHFJ, dans l'objectif de démarrer un programme de recherche sur l'AVC ischémique, au moyen de la technique d'inhalation d'oxygène 15, en collaboration avec la Salpêtrière (Dr Marie-Germaine Bousser⁴, neurologue, et Pr Paul Castaigne, doyen de la faculté de Médecine Pitié-Salpêtrière). Après sa présentation devant la direction du SHFJ et son patron, le Pr Kellershohn, mon projet a été validé. La caméra ECAT 2 a été livrée en décembre 1977 : on ne pouvait avec cette machine acquérir qu'une coupe à la fois – ce qui était très limitant – d'une épaisseur et résolution latérale de 20 mm, ce qui était très grossier (Fig. 1). Néanmoins, les examens de patients AVC, commencés dès mars 1978, ont immédiatement fourni des résultats nouveaux et spectaculaires qui ont été présentés en juillet 1978 à la Société française de neurologie par le Professeur Castaigne, lui-même, et ont fourni matière à un article princeps⁵ (en français), prélude à plusieurs découvertes importantes encore aujourd'hui largement citées⁶.

² Jones T, Rabiner EA. Company PETRA. The development, past achievements, and future directions of brain pet. *J Cereb Blood Flow Metab* 2012, 32:1426-54 ; Aggarwal A, Baron JC. Cerebral blood flow, radionuclides and pet studies. In *Stories of stroke*. Cambridge: Cambridge University Press, 2023: 338-51.

³ Baron JC, Jones T. Oxygen metabolism, oxygen extraction and positron emission tomography: Historical perspective and impact on basic and clinical neuroscience. *Neuroimage*, 2012, 61:492-504.

⁴ Sur les travaux et l'itinéraire de Marie-Germaine Bousser, lire son interview dans *Les Cahiers du Comité pour l'histoire de l'Inserm*, n° 2, sur iPubli, <http://hdl.handle.net/10608/10616>.

⁵ Baron JC *et al.* Tomographic study in humans of blood flow and oxygen consumption of the brain by continuous inhalation of oxygen 15. Preliminary findings in cerebral ischemic accidents. *Rev Neurol*, 1978, 134:545-556.

⁶ Baron JC, Bousser MG, Comar D, Castaigne P. "Crossed cerebellar diaschisis" in human supratentorial brain infarction. *Trans Am Neurol Assoc*, 1981, 105:459-61; Baron JC *et al.* Noninvasive tomographic study of cerebral blood flow and oxygen metabolism in vivo. Potentials, limitations, and clinical applications in cerebral ischemic disorders. *Eur Neurol*, 1981, 20:273-84; Baron JC *et al.* Reversal of focal "misery-perfusion syndrome" by extra-intracranial arterial bypass in hemodynamic cerebral ischemia. A case study with 15o positron emission tomography. *Stroke*, 1981, 12:454-9; Baron JC *et al.* Effects of thalamic stroke on energy metabolism of the cerebral cortex. A positron tomography study in man. *Brain*, 1986, 109 (Pt 6):1243-59; Feeney DM, Baron JC: Diaschisis. *Stroke*, 1986, 17:817-30.



Figure 1. Image tomographique du cerveau (coupe axiale au niveau des ganglions de la base) obtenue avec la caméra ECAT-II chez un sujet sain (l'auteur) après administration intraveineuse de 2-deoxy-D-fluoro-glucose, représentant la consommation locale de glucose. Les structures cérébrales sont difficiles à reconnaître en raison de la résolution spatiale grossière (20 x 20 x 20 mm) de cette caméra TEP de 1^{ère} génération (date d'acquisition : 23 juillet 1980) © Collection personnelle, image acquise au Service Hospitalier Frédéric Joliot, CEA, Orsay.

À partir de 1980, le programme TEP en neurosciences du SHFJ a connu une extension considérable, sous l'égide d'un groupe de travail qui se réunissait mensuellement au CEA, rue de la Fédération, à Paris. Ce groupe animé par Dominique Comar comprenait, outre moi-même, André Syrota, Yves Agid, Marie-Germaine Bousser, Edouard Zarifian (psychiatre à l'hôpital Sainte-Anne chez Pierre Deniker) et Jean-Michel Derlon, alors assistant de neurochirurgie à la Salpêtrière. Ce « think tank » a conduit non seulement à une amplification du programme sur les AVC, mais aussi au développement de projets sur la maladie de Parkinson et les syndromes parkinsoniens atypiques (Y. Agid), la schizophrénie (E. Zarifian), la neuropharmacologie (collaboration avec Robert Naquet, CNRS à Gif-sur-Yvette), et les tumeurs cérébrales (avec J-M Derlon). C'est je crois ce dernier, une fois nommé au CHU de Caen, qui a eu l'idée d'implanter un centre TEP à Caen, et a été la cheville ouvrière du projet.

Vers 1983, Jean-Pierre Chevènement, alors ministre de la Recherche, a lancé un appel d'offres national pour la création de deux nouveaux centres TEP en France. Dans mon souvenir, sept ou huit projets ont été déposés, provenant d'un peu partout en France. Ont été retenus ceux de Caen (CYCERON), qui bénéficiait d'un partenariat puissant (CEA, CNRS, INSERM, Région, CHU et Centre anticancéreux) et de Lyon (CERMEP) dans le cadre d'un partenariat INSERM/Université/Hôpitaux civils. Pour équiper ces centres, deux caméras dites « temps-de-vol » (principe qui utilise la différence de temps de détection – en nanosecondes – des deux photons émis lors de l'annihilation par les couples de photomultiplicateurs, de façon à réduire l'importance des coïncidences fortuites et, de là, améliorer la résolution spatiale et la quantification des images) ont été commandées au LETI (CEA, Grenoble). Le centre CYCERON a été créé sur le site du GANIL, le Grand Accélérateur National d'Ions Lourds (partenariat CEA/CNRS). Cela lui a donné un avantage considérable, grâce au soutien des ingénieurs et personnels technique et administratif du GANIL. Autre point essentiel, ces deux centres étaient proches (CYCERON, à 300 m) ou situé à l'intérieur (CERMEP) du CHU, ce qui permettait enfin d'envisager l'étude de patients aigus, très difficile voire impossible au SHFJ.

Jean-Michel Derlon, Éric MacKenzie (fraîchement nommé directeur de recherche CNRS et affecté à CYCERON) et moi-même avons établi le plan de CYCERON selon un concept novateur qui a, par la suite, servi de modèle à travers le monde : il s'agissait de créer non pas un simple centre d'imagerie TEP produisant des images chez l'homme et chez l'animal, mais un centre de neurosciences intégrées dont la TEP serait l'outil principal et ultime. Pour illustrer ce concept, la figure 2 présente les plans du rez-de-chaussée de CYCERON, équipé pour la TEP (cyclotron, laboratoire de radiochimie, accueil des patients, salle de cathétérisme, bibliothèque, salle de réunion et bureaux), et du sous-sol, disposant des facilités de base pour les neurosciences fondamentales (animalerie, rongeurs et primates, laboratoires d'histologie, biochimie, comportement et culture de cellules notamment). La figure 3 montre le bâtiment CYCERON dans sa version initiale, après son ouverture en 1988.

L'inauguration des travaux de CYCERON en mai 1986 fut un événement régional important, largement commenté et illustré dans les médias bas-normands. Dans une photographie parue dans la presse locale, on reconnaît plusieurs personnalités de premier plan concernant le projet CYCERON, notamment Jean-Marie Girault (sénateur-maire de Caen), René Garrec (député du Calvados et président du Conseil régional de Basse-Normandie), Michel d'Ornano (député du Calvados, maire de Deauville, ancien ministre), Jules Horowitz (directeur de l'Institut de recherche fondamentale du CEA), Dominique Comar, Moïse Ohayon (ingénieur au GANIL et maître d'œuvre du projet CYCERON), Jean-Michel Derlon et René Joly (premier directeur administratif de CYCERON).



Figure 2. Plans du bâtiment CYCERON (A) : rez-de-chaussée : cyclotron, laboratoire de radiochimie, accueil et hébergement des patients, salle de cathétérisme, bibliothèque et bureaux. **(B) :** sous-sol : animalerie rongeurs et primates, laboratoires d'histologie, de biochimie et de comportement. © Collection personnelle



Figure 3. CYCERON en 1988. Vue du côté de l'accueil patients et visiteurs, rez-de-chaussée. © Cycleron, Photographie gracieusement fournie par Patrick Ledoux, directeur administratif Cycleron

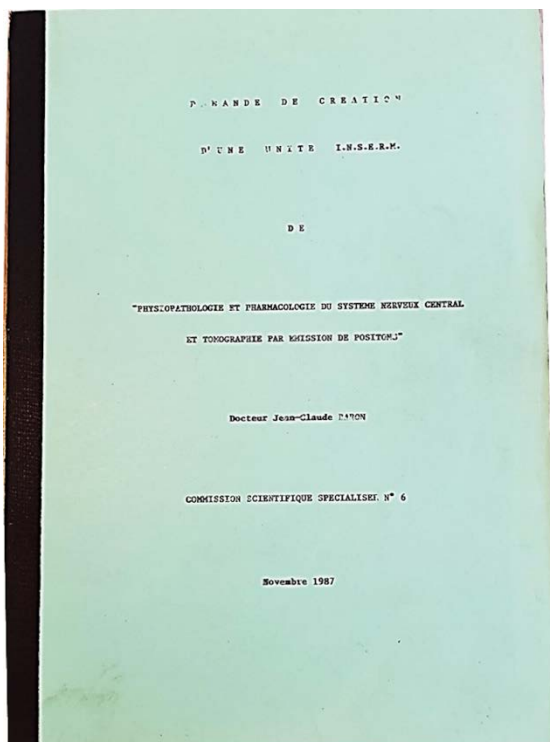


Figure 4. Couverture du dossier de demande de création d'Unité Inserm, novembre 1987. La qualité d'impression médiocre traduit l'utilisation de machines à écrire pour taper les textes à cette époque précédant l'avènement du numérique. © Collection personnelle.

Histoire de l'implantation de l'Inserm à Caen

Après une formation complémentaire en biophysique, et une fois terminé mon clinicat de neurologie à la Salpêtrière en 1986, j'ai été recruté directeur de recherche à l'Inserm et ai déposé en novembre 1987 une demande de création d'unité (Fig. 4). L'unité Inserm 320, première structure Inserm en Basse-Normandie, intitulée « Physiopathologie et Pharmacologie du Système Nerveux Central et Tomographie par Émission de Positons », a été créée au 1^{er} janvier 1989. L'U320 était bâtie autour de CYCERON et du CHU de Caen, avec comme thèmes principaux de recherche les AVC, les maladies neurodégénératives et la psychiatrie, et comme outil principal la TEP, les variables cliniques (déficits neurologiques et neuropsychologiques, scores psychopathologiques), l'imagerie morphologique (scanner X puis IRM à partir de 1994) et l'EEG quantitative. Les sujets d'études étaient l'homme sain et malade et les modèles animaux des maladies neurologiques (rongeurs, primates). L'U320 était initialement composée de cinq équipes : affections neurologiques (fédérant les deux services de neurologie du CHU), psychopharmacologie clinique (autour du service de psychiatrie d'Édouard Zarifian), développements en imagerie (autour d'un groupe d'enseignants de l'école d'ingénieurs), pharmacologie, et développements méthodologiques en TEP (marquage de

nouvelles molécules biologiques d'intérêt marquées par un émetteur de positrons et modèles animaux). Cette dernière thématique s'appuyait sur du personnel CYCERON et CEA : Jean-Marcel Travère (ingénieur), Marie-Christine Petit-Taboué (médecin nucléaire) et Louisa Barré (ingénieur chimiste).

Ayant traversé sans encombre les redoutables évaluations quadriennales, l'U320 est ainsi parvenue au bout de son mandat de 12 ans. Sa productivité, établie par le service de bibliométrie de l'Inserm, a été considérable : 241 articles mentionnant l'unité Inserm 320, dont 41 cités plus de 100 fois à ce jour. Son *Category Normalized Citation Impact*, index normalisé par rapport à ses thématiques de recherche, est de 2.2, soit 120% au-dessus de la productivité des équipes de même type. Dans le domaine de l'AVC, plusieurs publications de l'U320⁷ ont eu un impact direct sur la prise en charge des patients à la phase aiguë en contribuant à la révolution des traitements de reperfusion⁸. D'autres travaux très novateurs ont concerné les mécanismes du dysfonctionnement neuronal et des troubles cognitifs dans les maladies neurodégénératives, principalement la maladie d'Alzheimer avec Francis Eustache et Béatrice Desgranges⁹ (récemment décédée¹⁰) mais également la maladie de Parkinson avec Rose-Marie Marié (également décédée)¹¹.

Des travaux originaux et importants ont également été réalisés avec Chantal Chavoix, sur des modèles de maladie d'Alzheimer, chez le primate¹². Plus de 30 thèses de sciences ont été menées à bien sous l'égide de l'U320, et je suis particulièrement fier d'avoir encadré le DEA puis la thèse de Gaël Chételat, dont les excellentes publications¹³ ont permis son recrutement comme chargé de recherches à l'Inserm et sa promotion comme directeur de recherche à CYCERON. J'ai également œuvré avec Eric MacKenzie pour créer un DEA de Biologie option Neurosciences à Caen, qui a été déterminant dans la montée en puissance de CYCERON. La figure 5 illustre le personnel travaillant au Centre CYCERON en 1996.

⁷ Furlan M *et al.* Spontaneous neurological recovery after stroke and the fate of the ischemic penumbra. *Ann Neurol*, 1996, 40:216-6; Marchal G *et al.* Prolonged persistence of substantial volumes of potentially viable brain tissue after stroke: A correlative pet-ct study with voxel-based data analysis. *Stroke*, 1996, 27:599-606; Marchal G *et al.* Pet imaging of cerebral perfusion and oxygen consumption in acute ischaemic stroke: Relation to outcome. *Lancet*, 1993, 341:925-7.

⁷ Baron JC, von Kummer R, del Zoppo GJ. Treatment of acute ischemic stroke. Challenging the concept of a rigid and universal time window. *Stroke*, 1995, 26:2219-21.

⁸ *Id.*

⁹ Desgranges B *et al.* The neural substrates of memory systems impairment in alzheimer's disease. A pet study of resting brain glucose utilization. *Brain*, 1998, 121 (Pt 4):611-31; Desgranges B *et al.* The neural substrates of episodic memory impairment in alzheimer's disease as revealed by fdg-pet: Relationship to degree of deterioration. *Brain*, 2002, 125:1116-1124; Eustache F *et al.* Entorhinal cortex disruption causes memory deficit in early alzheimer's disease as shown by pet. *Neuroreport*, 2001, 12:683-5; Penniello MJ *et al.* A pet study of the functional neuroanatomy of writing impairment in alzheimer's disease. The role of the left supramarginal and left angular gyri. *Brain*, 1995, 118 (Pt 3):697-706.

¹⁰ Lire dans ce numéro l'hommage à Béatrice Desgranges, retraçant son parcours, par Francis Eustache et Mickaël Laisney.

¹¹ Lozza C *et al.* Executive processes in Parkinson's disease: Fdg-pet and network analysis. *Hum Brain Mapp*, 2004, 22:236-45; Marie RM *et al.* Relationships between striatal dopamine denervation and frontal executive tests in Parkinson's disease. *Neurosci Lett*, 1999, 260:77-80.

¹² Blaizot X *et al.* Correlations between visual recognition memory and neocortical and hippocampal glucose metabolism after bilateral rhinal cortex lesions in the baboon: Implications for alzheimer's disease. *J Neurosci*, 2002, 22:9166-9170; Chavoix C *et al.* Excitotoxic lesions of the rhinal cortex in the baboon differentially affect visual recognition memory, habit memory and spatial executive functions. *Eur J Neurosci*, 2002, 15:1225-1236; Meguro K *et al.* Neocortical and hippocampal glucose hypometabolism following neurotoxic lesions of the entorhinal and perirhinal cortices in the non-human primate as shown by pet. Implications for Alzheimer's disease. *Brain*, 1999, 122 (Pt 8):1519-31.

¹³ Chételat G, Baron JC. Early diagnosis of alzheimer's disease: Contribution of structural neuroimaging. *Neuroimage* 2003, 18:525-41; Chételat G *et al.* Mild cognitive impairment: Can fdg-pet predict who is to rapidly convert to alzheimer's disease? *Neurology*, 2003, 60:1374-1377; Chételat G *et al.* Direct voxel-based comparison between grey matter hypometabolism and atrophy in alzheimer's disease. *Brain*, 2008; 131:60-71; Chételat G *et al.* Using voxel-based morphometry to map the structural changes associated with rapid conversion in mci: A longitudinal mri study. *Neuroimage*, 2005, 27:934-946.

L'U320 a essaimé avec succès, avec à sa suite une forte implantation de l'Inserm à Caen, comprenant aujourd'hui quatre unités Inserm et une plateforme, dont trois structures sur le site de CYCERON (tableau).



Figure 5. Personnel travaillant sur le site de CYCERON en 1994. Au premier plan, assis au centre, Jean-Michel Derlon. Sur sa droite: Louisa Barré et Éric MacKenzie; sur sa gauche: l'auteur et René Joly. © Cyceron, Photographie gracieusement fournie par Patrick Ledoux.

Unité 1077	CYCERON/Université de Caen/École Pratique des Hautes Études	Neuropsychologie et imagerie de la mémoire humaine	Dir. : H. Platel
Unité 1237	CYCERON/Université de Caen	Neurosciences cliniques et fondamentales	Dir.: D. Vivien; G. Chételat
US50	Plateforme CYCERON		Dir.: B. Haelewyn
Unité 1075	Université de Caen/CHU	Mobilités: vieillissement, pathologies, santé	Dir.: T. Fréret; CR: C. Chavoix
Unité 1086	Centre F. Baclesse	Prévention et traitement des cancers	Dir.: G. Launoy

Tableau. Structures Inserm implantées à Caen, fin 2022

Remerciements : L'auteur remercie Patrick Ledoux, directeur administratif de CYCERON, pour lui avoir confié des documents d'archives et Céline Peltier, Service Bibliométrie de l'Inserm, pour son analyse bibliographique de l'U320.

HOMMAGE

Béatrice Desgranges (1955-2021)

Clinicienne-chercheuse en neuropsychologie et en neuroimagerie

Francis EUSTACHE**Mickaël LAISNEY**

Normandie Univ, UNICAEN, PSL Université Paris, EPHE, INSERM, U1077, CHU de Caen, GIP Cyceron, Neuropsychologie et Imagerie de la Mémoire Humaine, Caen, France

Résumé

Béatrice Desgranges, neuropsychologue au CHU de Caen a intégré l'Inserm en tant qu'ingénieur, puis a passé les concours pour devenir chercheuse, puis directrice de recherche, responsable d'une équipe de recherche. Ses travaux ont porté sur la mémoire humaine et ses maladies, puis se sont orientés vers la cognition sociale et ses altérations dans différentes pathologies. Les principales méthodes utilisées étaient des épreuves neuropsychologiques, souvent originales, et différentes techniques d'imagerie cérébrale. Ses travaux de recherche ont été réalisés au CHU de Caen et au centre d'imagerie Cyceron. Ils ont utilisé principalement, et souvent de façon conjointe, la tomographie par émission de positons et l'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle, en association avec des explorations cognitives. De cette façon, ses contributions à la compréhension de la physiopathologie cognitive des maladies neuro-évolutives (maladie d'Alzheimer, dégénérescences lobaires fronto-temporales...) ont été nombreuses. Elles ont permis de dresser une carte des anomalies morphologiques ou fonctionnelles et de mettre en évidence les mécanismes compensatoires qui se développent en réaction à ce type de pathologies. Avec plus de 200 publications internationales et de nombreux textes didactiques, Béatrice Desgranges lègue une contribution majeure à son domaine d'expertise, aux confins de la clinique et de la recherche en neuropsychologie et en neuroimagerie.

Mots-clés : mémoire, vieillissement, Alzheimer, neuroimagerie, neuropsychologie

Abstract***Béatrice Desgranges (1955-2021): Clinician and researcher in neuropsychology and neuroimaging***

The aim of this article is to expose the carrier of Béatrice Desgranges, as a clinical neuropsychologist and later as a researcher at Inserm. Her works were devoted to the human memory and its diseases, and also social cognition and their alterations in numerous pathologies. At the Cyceron center, she used positron emission tomography and functional magnetic resonance imaging. She made numerous contributions to the understanding of cognitive physiopathology of neurodegenerative diseases (such as Alzheimer's disease, Frontal-temporal lobar degenerations) but also amnesic syndromes. It was not only a question of drawing up a map of morphological or functional abnormalities, but also to highlight the compensatory mechanisms that develop in response to these pathologies.

Keywords: *memory, aging, Alzheimer, neuroimaging, neuropsychology*

Béatrice Desgranges nous a quittés le 29 décembre 2021, à l'âge de 66 ans, après avoir été aux prises pendant plusieurs années, avec une maladie qui réduisait progressivement ses capacités motrices, mais tout en conservant sa lucidité et en continuant d'assumer pleinement ses responsabilités scientifiques au sein de l'Unité de recherche Inserm-EPHE-Université de Caen-Normandie 1077. Cette attitude et ce tempérament ont signé son engagement dans la voie qu'elle avait choisie, et aussi son attachement à notre communauté.

Une carrière prenant sa source dans la clinique

Béatrice est née le 5 mai 1955 dans le sud du département de la Manche, près du Mont Saint Michel. Après avoir commencé sa carrière comme laborantine dans le service des isotopes du CHU de Caen, elle reprend des études de psychologie, à la fin des années 1970, à l'Université de Caen, puis à l'Université Paris Descartes. Au début des années 1980, elle effectue plusieurs stages dans les services de neurologie du CHU de Caen, alors dirigés par les Pr Bernard Lechevalier et Pierre Morin.

Béatrice devient ensuite psychologue clinicienne dans les services de neurologie et de neurochirurgie au CHU où elle sera tutrice de stage pour de nombreux étudiants. Tout en continuant son activité clinique, elle prépare le diplôme d'études approfondies national de neuropsychologie dirigé, alors par le Pr Marc Jeannerod à Lyon. Elle l'obtient en 1991. Elle se lance ensuite dans une thèse de doctorat, intitulée « Une approche structurale de la mémoire : corrélations clinico-métaboliques à l'aide de la tomographie par émission de positons dans la maladie d'Alzheimer », sous la direction de Francis Eustache. Les travaux d'imagerie cérébrale sont menés au centre Cyceron, l'un des premiers centres en France avec Orsay et Lyon, construit autour d'un cyclotron et d'une caméra à positons¹. Entre-temps, elle a intégré l'Unité Inserm 320, dirigée par Jean-Claude Baron², d'abord en détachement en tant qu'ingénieure d'études, puis chargée de recherche et enfin directrice de recherche à l'Inserm.

Dès le début des années 2000, Béatrice est devenue une chercheuse expérimentée et prolifique. Elle prend la responsabilité d'une équipe de recherche et la codirection de l'unité Neuropsychologie et neuroanatomie fonctionnelle de la mémoire humaine, située à Caen. Les travaux scientifiques de Béatrice portent sur le fonctionnement de la mémoire et de ses bases cérébrales dans différentes maladies dégénératives. Elle étend ces questions aux modifications associées au vieillissement et contribue largement à mettre en évidence les spécificités de différentes maladies. Non seulement elle décrit des altérations cognitives et leurs substrats neuronaux, mais aussi elle analyse les mécanismes de compensation et les conditions de leur mise en place, en premier lieu le maintien des activités



Béatrice Desgranges
(1955-2021) © UMR_S1077

¹ Eustache F, Desgranges B. Caen et la mémoire humaine : la contribution de la plateforme Cyceron. *Les Cahiers du Comité pour l'histoire de l'Inserm*, 2021, 2, 1, 61-70.

² Nous renvoyons le lecteur à l'article de Jean-Claude Baron paru dans ce numéro.

intellectuelles stimulantes et l'importance d'un lien social effectif et de qualité. À partir des années 2010, elle contribue au tournant social des neurosciences en développant des travaux sur les modifications de la cognition sociale dans les maladies dégénératives.

Ses travaux ont un impact en termes de théorie et de cliniques ainsi que sur la perception de ces maladies par la société. Cela contribue à une véritable prise de conscience : on peut prendre en charge ces patients autrement et agir sur le devenir de la maladie avec des conduites adaptées. Pour ces travaux, elle partage avec ses collègues de l'unité de recherche des prix prestigieux : France-Alzheimer, Parke-Davis, Magazine La Recherche, Institut de France.

Ainsi, la carrière de Béatrice, qui commence dans les années 1980-1990, accompagne une période charnière en neurosciences cliniques, où la compréhension du fonctionnement du cerveau humain connaît des avancées notables, en particulier grâce à l'imagerie cérébrale. Caen a la chance d'être dotée du Centre Cyceron, créé au milieu des années 1980, de services de neurologie de haut niveau qui accueillent de nombreux patients et d'une unité de recherche de l'Inserm où le travail scientifique s'organise avec des moyens humains et matériels significatifs. Le paysage est là, c'est une vraie chance, mais il est complexe, entre d'une part les patients et leurs familles dans le désarroi face à la maladie et ses conséquences multiples, d'autre part les évaluations cognitives parfois longues et fastidieuses, les examens d'imagerie cérébrale eux aussi éprouvants, l'analyse et l'interprétation des données. Le travail scientifique devient une entreprise collective, beaucoup plus qu'auparavant. Comment tout cela peut-il vraiment fonctionner ? En plus des dispositifs et des moyens matériels, il fallait un enthousiasme communicatif, une cause partagée fondée sur des valeurs et des objectifs incontestables.

Les grandes réalisations scientifiques

Travaux fondateurs

Les recherches de Béatrice Desgranges sont menées principalement dans les services du CHU de Caen et au sein de la plateforme Cyceron. Les travaux réalisés dans le cadre de sa thèse de doctorat, véritablement pionniers, ont associé des explorations de différents systèmes de mémoire en référence à un modèle théorique développé par le psychologue Endel Tulving³ et des explorations en Tomographie par Emission de Positons (TEP) chez des patients souffrant de la maladie d'Alzheimer. La mesure du métabolisme cérébral du glucose en TEP, réalisée au repos (allongé sans consigne de réaliser une activité particulière), permet de quantifier les modifications fonctionnelles qui reflètent principalement l'activité de neurotransmission. Cette mesure, utilisant un radio-isotope à demi-vie longue, reflète une consommation cérébrale moyenne de glucose pendant environ une heure. La thèse de Béatrice donne lieu à la publication de plusieurs articles, dont l'un paru dans *Cortex* en 1996⁴, et un autre dans *Brain* en 1998⁵, près de 300 fois dans la littérature scientifique internationale, d'après le *Web of science*.

Dans l'article paru dans *Cortex*, une atteinte des systèmes de haut niveau (comme la mémoire épisodique) et une préservation des systèmes de bas niveau (la mémoire procédurale) sont rapportées chez les patients Alzheimer, conformément à la hiérarchie proposée dans le modèle. Plusieurs des résultats de cet article sont devenus des évidences, comme si un processus de « sémantisation » avait fait son œuvre au fil du temps dans la communauté de neuropsychologie et de neurosciences cliniques. La suite de l'histoire, vraiment novatrice, est publiée dans l'article paru dans *Brain*. Cet article rapporte

³ Voir pour une présentation de cette famille de modèles : Eustache F, Viard A, Desgranges B. The MNESIS model: Memory systems and processes, identity and future thinking. *Neuropsychologia*, 2016, 87: 96-109.

⁴ Desgranges B *et al.* Memory disorders in Alzheimer's disease and the organization of human memory. *Cortex*, 1996, 32, 3 :387-412.

⁵ Desgranges B *et al.* The neural substrates of memory systems impairment in Alzheimer's disease. A PET study of resting brain glucose utilization. *Brain*, 1998, 121, Pt4 : 611-31.

des corrélations positives significatives, dans le groupe de patients étudié, entre les valeurs du métabolisme cérébral du glucose de petits volumes de substance grise (16mm³) et les scores aux différentes tâches de mémoire. Selon ces corrélations, chez ces patients, plus le métabolisme de la région est faible, plus le score de mémoire est bas. Elles sont interprétées de la façon suivante : les dysfonctionnements de ces régions cérébrales sont responsables d'un déficit spécifique d'un certain type de mémoire.

Cette méthode sera largement utilisée, dans différents groupes à travers le monde, avec des caméras à positons de meilleure résolution, soulignant notamment les liens entre des dysfonctionnements hippocampiques précoces et certains troubles de la mémoire. Les résultats sont parfois inattendus, comme ceux rapportés dans une autre étude, publiée également dans *Brain*⁶ qui utilise de nouveau la méthode des corrélations entre l'épreuve de rappel d'histoire, censée évaluer la mémoire épisodique utilisée dans l'article de 1998 et le métabolisme du glucose de patients présentant une maladie d'Alzheimer. Les résultats confirment les liens entre les troubles de la mémoire épisodique et le métabolisme des hippocampes dans un groupe de patients avec démence légère. Mais, dans un deuxième groupe de patients, souffrant de démence modérée, les scores de mémoire sont liés au métabolisme du cortex temporal gauche, habituellement rapporté comme sous-tendant la mémoire sémantique. Ces résultats montrent qu'à des stades avancés de la maladie, les performances résiduelles de mémoire des patients reposent sur d'autres régions cérébrales signant des mécanismes compensatoires chez des patients souffrant d'une maladie neurodégénérative.

Les travaux de l'unité de recherche s'enrichissent grâce à la mesure de la densité de substance grise en imagerie par résonance magnétique (IRM) reflétant l'atrophie cérébrale et à la combinaison de cette mesure avec celle du métabolisme. Ces techniques ont permis de mettre en évidence les régions les plus sensibles à l'âge, sur le plan anatomique et fonctionnel, et de montrer les différences entre le vieillissement normal et la maladie d'Alzheimer⁷. Dans la maladie d'Alzheimer, en plus de l'atteinte des régions temporales internes dont l'hippocampe, l'hypométabolisme du cortex temporo-pariétal et du gyrus cingulaire postérieur constitue l'anomalie la plus précoce et la plus fréquente. Les patients à la phase prodromale de la maladie (dite MCI pour *Mild Cognitive Impairment*) présentent ce même profil et notamment l'hypométabolisme au niveau du gyrus cingulaire postérieur, y compris à l'échelle individuelle, qui devient pour cette raison un biomarqueur de la maladie.

Mise en relation avec les évaluations cognitives, la combinaison de ces mesures conduit à de véritables modèles de la physiopathologie des maladies de la cognition, comme la maladie d'Alzheimer. En s'appuyant sur l'atrophie et l'hypométabolisme, qui permettent véritablement de suivre les chemins de la maladie, avec des répercussions à distance de l'atrophie sur le métabolisme, la maladie d'Alzheimer est réinterprétée comme un syndrome de dysconnexion : une forme de diaschisis décrit initialement dans les lésions cérébrales focales, principalement vasculaires⁸.

Bénéficiant de diverses avancées techniques, la précision des mesures d'IRM a permis de distinguer les sous-parties histologiques de l'hippocampe : la corne d'Ammon, le subiculum et le gyrus denté. Les travaux réalisés dans l'unité ont montré que le champ CA1 qui fait partie de la corne d'Ammon serait le plus précocement et spécifiquement altéré dans la maladie d'Alzheimer par rapport au vieillissement normal⁹. Les modifications morphologiques de la substance grise sont donc très importantes au niveau des régions temporales internes¹⁰ (voir référence 8 et le livre Eustache et Desgranges, *Les chemins de la mémoire*, 2010, Inserm/Le pommier, Paris). Avec l'avancée de la

⁶ Desgranges B *et al.* The neural substrates of episodic memory impairment in Alzheimer's disease as revealed by FDG-PET: relationship to degree of deterioration. *Brain*, 2002, 125, Pt5: 1116-24.

⁷ Kalpouzos G *et al.* Voxel-based mapping of brain gray matter volume and glucose metabolism profiles in normal aging. *Neurobiol Aging*, 2009, 30, 1: 112-24.

⁸ Villain N *et al.* Sequential relationships between grey matter and white matter atrophy and brain metabolic abnormalities in early Alzheimer's disease. *Brain*, 2010, 133, 11 : 3301-14.

⁹ La Joie R *et al.* Differential effect of age on hippocampal subfields assessed using a new high-resolution 3T MR sequence. *NeuroImage*, 2010, 53, 2: 506-14.

¹⁰ Villain N *et al.* Sequential relationships..., *op. cit.*; Eustache F, Desgranges B. *Les Chemins de la mémoire*. Paris: Inserm, Le Pommier, 2018.

maladie, l'ensemble du cortex présente des altérations structurales et l'atrophie s'accroît dans les régions premièrement atteintes. Cette évolution de l'atrophie cérébrale semble suivre la progression des dégénérescences neurofibrillaires (enchevêtrements de fibrilles dans le corps cellulaire des neurones dont le principal constituant est la protéine Tau) suggérant que l'IRM anatomique est assez sensible pour surveiller *in vivo* la progression de la pathologie.

À partir des années 2000, de nouveaux biomarqueurs en TEP permettent de visualiser *in vivo* certaines des anomalies neuropathologiques caractéristiques de la maladie d'Alzheimer, en particulier, les dépôts fibrillaires de protéine β -amyloïde ont été développés. Le PiB (pour Pittsburgh compound B), utilisant le carbone 11 (radioisotope de demi-vie d'environ 20 minutes), a été l'un des premiers radiotraceurs utilisés. Le développement plus récent de composés marqués au fluor 18 (radio-isotope de demi-vie plus longue, de l'ordre de 110 minutes), comme le Florbetapir ou le Florbetaben, a permis l'utilisation de cette technologie en recherche clinique. Béatrice et les chercheurs de la plateforme Cyceron ont largement contribué au développement de ces technologies en France et à leurs applications en recherche clinique¹¹.

Dès les premières publications, on observe que ces marqueurs ont montré une augmentation globale de la quantité de dépôts amyloïdes cérébraux chez les patients souffrant de maladie d'Alzheimer par rapport aux sujets âgés contrôles. Les données d'imagerie amyloïde sont concordantes avec celles de la neuropathologie, montrant des dépôts diffus au sein des cortex associatifs, en particulier les aires frontales ; elles le sont moins avec le profil clinique des patients. Chez les personnes avec un MCI, les dépôts amyloïdes semblent toucher les mêmes régions mais de manière moins importante, tout du moins au niveau du groupe. En réalité, les données se présentent sous la forme d'une distribution bimodale avec des personnes avec un MCI présentant un marquage élevé, quasi-identique aux patients souffrant de maladie d'Alzheimer (on parle de profil amyloïde-positif) tandis que pour les autres, le marquage faible est dit amyloïde-négatif. Enfin, certains sujets âgés sans déficit cognitif présentent un profil de type amyloïde-positif, témoignant de la présence de dépôts amyloïdes.

Les études d'activation

La deuxième approche méthodologique des travaux de Béatrice est celle des études d'activation en TEP ou en IRM fonctionnelle. La plupart concernent la mémoire épisodique et montrent une diminution des activations hippocampiques chez les patients atteints de maladie d'Alzheimer par rapport aux témoins, tant lors de l'encodage que de la récupération d'informations. Chez des personnes présentant un trouble cognitif léger, à risque de développer la maladie d'Alzheimer, l'activité de la région hippocampique semble au contraire augmentée, par rapport à des sujets témoins. Cette hyperactivation hippocampique pourrait jouer un rôle compensatoire et être transitoire, ne se manifestant qu'à un stade précoce de la maladie.

Un autre résultat émerge des études d'activation dans la maladie d'Alzheimer : une augmentation des activations chez les patients par rapport aux sujets sains âgés, principalement dans le cortex frontal. Ce résultat a d'emblée été considéré comme un support des mécanismes compensatoires. Cette idée était plausible d'une part parce que le cortex frontal est atteint plus tardivement que le cortex associatif postérieur dans cette maladie, d'autre part parce que cette région est impliquée dans la mise en œuvre des ressources attentionnelles et des fonctions exécutives, qui seraient davantage sollicitées chez ces patients que les sujets âgés sains pour effectuer la même tâche. Quelques études ont conforté cette hypothèse en montrant d'une part une corrélation négative entre le volume hippocampique et l'activité corticale au sein du lobe frontal (moins l'hippocampe est gros et plus l'activité frontale est forte), d'autre part des corrélations positives entre les activations frontales et les performances mnésiques (plus les activations sont élevées, meilleures sont les performances). Des hyperactivations frontales ont également été rapportées chez les personnes avec un MCI.

¹¹ Camus *Vet al.* Using PET with 18F-AV-45 (florbetapir) to quantify brain amyloid load in a clinical environment. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2012, 39, 4: 621-31.

Ainsi, l'imagerie fonctionnelle permet de montrer qu'en dépit d'atteintes structurales majeures, les patients recrutent des régions cérébrales supplémentaires qui, à défaut de compenser les performances déficientes, témoignent d'une plasticité cérébrale longtemps ignorée dans les pathologies neurodégénératives. Concernant la mémoire épisodique, au stade précoce de la maladie (MCI), la région hippocampique semble être le siège de modifications fonctionnelles compensatoires, tandis qu'à un stade plus avancé, les mécanismes compensatoires seraient pris en charge par des régions néocorticales, principalement frontales, parfois temporales.

Les travaux récents

Au-delà de ses travaux sur la capacité à se remémorer le passé, Béatrice avait également investi l'étude de la mémoire des actions à réaliser dans le futur, appelée mémoire prospective. Ses travaux utilisant l'IRM fonctionnelle d'activation ont mis en évidence que le réseau cérébral mis en jeu par la réalisation d'événements planifiés à des moments définis (basés sur le temps ou *time-based*) diffère de celui associé à la réalisation d'événements déclenchés par un indice apparaissant dans l'environnement (basés sur l'événement ou *event-based*), étayant ainsi la distinction théorique proposée entre ces deux formes de mémoire prospective¹². Ces travaux ont également montré que les difficultés de mémoire prospective des intentions basées sur le temps, particulièrement sensibles aux effets du vieillissement, sont corrélées à l'altération de la microstructure de la substance blanche mesurée en imagerie cérébrale par tenseur de diffusion- ce dernier quantifie des altérations de la substance blanche non visibles en imagerie conventionnelle¹³. Plus largement, ces résultats permettent de mieux comprendre les effets du vieillissement cérébral et pointent le rôle de processus de déconnexion dans le déclin cognitif associé à l'âge. Le rôle de ces déconnexions au sein de réseaux cérébraux a été confirmé par des travaux utilisant l'IRM fonctionnelle réalisée au repos (yeux fermés sans activité cognitive particulière), permettant d'obtenir des mesures de la connectivité fonctionnelle entre les régions cérébrales¹⁴.

Les travaux de recherche de Béatrice se sont également étendus à d'autres domaines que celui de la mémoire. Elle avait conservé de son activité de psychologue clinicienne au sein des départements de neurologie du CHU de Caen, une attention sincère aux difficultés relationnelles rencontrées par les patients souffrant d'une maladie neurodégénérative et par leurs proches. Cela l'a naturellement poussée à s'engager dans le tournant social amorcé en neurosciences à partir des années 2000. Dès cette époque, elle a commencé une série de travaux scientifiques sur les troubles de cognition sociale des patients souffrant de maladie d'Alzheimer ainsi que sur certaines de ses formes de maladies apparentées, la démence frontotemporale et la démence sémantique. En plus des troubles cognitifs, la démence frontotemporale et, de façon moins marquée, la démence sémantique sont associées à des troubles du comportement social. Au moyen de tests neuropsychologiques spécifiquement construits, les travaux dirigés par Béatrice ont permis de montrer que les difficultés à attribuer correctement des états mentaux (croyances, désirs, émotions...) à autrui, capacité que l'on nomme théorie de l'esprit, n'étaient pas simplement la conséquence des troubles de ces patients pour d'autres habiletés cognitives telles que la mémoire ou le langage¹⁵. Ces troubles de la théorie de l'esprit avaient bien leur réalité propre. Les tests tels que la ToM-15¹⁶ sont devenus des standards de l'évaluation en neuropsychologie clinique.

¹² Gonneaud J *et al.* How do we process event-based and time-based intentions in the brain? an fMRI study of prospective memory in healthy individuals. *Hum Brain Mapp*, 2014, 35, 7: 3066-82.

¹³ Morand A *et al.* Alterations in resting-state functional connectivity associated to the age-related decline in time-based prospective memory. *Cereb Cortex*, 2023, 4, 33, 8: 4374-83.

¹⁴ Morand A *et al.* Prospective Memory Decline in Aging: A Voxel-Based Morphometry and Diffusion Tensor Imaging Study. *Cereb Cortex*, 2021, 31, 1: 396-409.

¹⁵ Duval C *et al.* Theory of mind impairments in patients with semantic dementia. *Brain*, 2012, 135 (Pt 1) : 228-41 ; Laisney M *et al.* Cognitive and affective Theory of Mind in mild to moderate Alzheimer's disease. *J Neuropsychol*, 2013, 7, 1: 107-20.

¹⁶ Desgranges B *et al.* TOM-15: Une épreuve de fausses croyances pour évaluer la Théorie de l'Esprit cognitive. *Rev Neuropsychol*, 2012, 4, 3 : 216-20.

Le développement de tâches neuropsychologiques étayées au plan théorique et innovantes en termes de modalité de présentation a également permis la description des régions cérébrales activées par l'attribution d'états mentaux à autrui dans des situations au plus proche de celles la vie quotidienne¹⁷. Pour ce faire, Béatrice a su encourager et mobiliser une équipe de doctorants et d'ingénieurs. Cette mobilisation a permis d'aboutir à la création d'un matériel expérimental constitué de plus d'une centaine de courtes séquences vidéo normalisées dans lesquelles des acteurs jouent interactions sociales associées à des états mentaux spécifiques utilisés conjointement avec des mesures de l'activité cérébrale en IRM fonctionnelle. Ce paradigme a permis de recueillir des données d'une grande richesse auprès de personnes saines âgées de 18 à 80 ans ainsi que de patients souffrant de démence frontotemporale, de démence sémantique, ou encore de la maladie de Huntington.

Allier recherche et humanité

Les éléments biographiques présentés en début d'article suivis par ses principales réalisations scientifiques donnent une idée de la contribution de Béatrice à la science mais il est bien sûr plus difficile de présenter la personne. Les quelques travaux résumés dans cet article, et qui ont accompagné son parcours montrent que l'imagerie cérébrale morphologique et fonctionnelle a profondément modifié la recherche et la pratique clinique en neuropsychologie. Elle a permis de mieux comprendre la nature et l'origine des déficits mnésiques des patients atteints de différentes maladies dégénératives, et notamment de la maladie d'Alzheimer. Cette maladie est parfois présentée comme une « accélération » du vieillissement normal et la notion de continuité est renforcée par le concept de MCI, « frontière » entre les deux. Pourtant, nombreux sont les points de rupture entre vieillissement normal et maladie d'Alzheimer¹⁸, c'est l'une des thématiques qui a passionné Béatrice, que l'on retrouve à la fois dans les travaux d'imagerie cérébrale et dans la mise au point d'épreuves neuropsychologiques, permettant justement de différencier le vieillissement normal d'un début de pathologie.

La dernière phase de la vie de Béatrice a été la confrontation avec la maladie, qui cependant n'a altéré en rien son lien avec l'unité de recherche. Confinement et outils numériques aidant, elle était présente à toutes les réunions, continuait d'encadrer les étudiants, faisait avancer les projets scientifiques et les publications.

L'engagement de Béatrice dans le développement de cette œuvre collective, qui a accompagné ses travaux au sein de l'unité de recherche, était sans faille. On peut le décrypter de façon arithmétique, mais il y a aussi l'alchimie, dont les ingrédients sont insaisissables : on peut y déceler la puissance de travail, l'exigence pour soi et l'attention portée aux autres, que ce soient ses collègues, les étudiants, mais aussi les participants aux études. La recherche participative n'était pas encore organisée, mais les liens qu'elle avait tissés avec les associations de malades et les associations professionnelles en constituaient déjà les prémisses.

Sa disparition laisse un grand vide mais son souvenir nous rappellera toujours l'importance des qualités humaines pour le bien-être et le travail au quotidien d'une communauté scientifique.

Remerciements : Les auteurs remercient les collègues des équipes de neuropsychologie et de neuroimagerie de Caen qui ont contribué à cet article.

¹⁷ Caillaud M *et al.* Influence of emotional complexity on the neural substrates of affective theory of mind. *Hum Brain Mapp*, 2020, 41, 1: 139-49.

¹⁸ Kalpouzos G, Eustache F, Desgranges B. Substrats cérébraux du déclin de la mémoire épisodique : contrastes entre vieillissement normal et maladie d'Alzheimer. *Rev Neuropsychol*, 2010, 2, 2 : 1-10.

EXPLORATEUR DU CERVEAU

La genèse de NeuroSpin et du projet Iseult

Imagerie du cerveau à très haut champ magnétique

Denis LE BIHAN

Directeur-Fondateur de NeuroSpin, Membre de l'Institut NeuroSpin

Résumé

Denis Le Bihan, médecin et physicien, est un chercheur internationalement reconnu pour ses travaux concernant le développement et l'application de méthodes très innovantes d'imagerie biomédicale. Il est l'inventeur de l'IRM de diffusion. Denis Le Bihan a fondé et dirigé NeuroSpin. Il témoigne ici du lancement et de la réalisation de NeuroSpin et du projet Iseult.

Au début des années 2000 le CEA s'est lancé dans un programme d'une envergure exceptionnelle pour concevoir et construire un scanner IRM « explorateur du cerveau humain » d'une puissance inégalée opérant à 11,7 teslas. Pour héberger cet instrument hors-norme un centre de recherche dédié, NeuroSpin, a été créé sur le campus du CEA-Saclay. Le concept de NeuroSpin est de mettre à disposition de la communauté scientifique française et internationale un « grand instrument de biologie » offrant une plateforme d'instruments exceptionnels, de matériels et d'expertises nécessaires pour comprendre le fonctionnement du cerveau. L'originalité de NeuroSpin réside dans son organisation interdisciplinaire et multi-organismes (CEA, Inserm, INRIA, CNRS, Université Paris-Saclay), visant à regrouper sous un même toit des acteurs du plus haut niveau international, tant méthodologiques que neurobiologiques. Le scanner IRM 11,7 teslas, intégré au projet Iseult, une joint-venture franco-allemande réunissant des acteurs industriels et académiques autour de l'imagerie moléculaire à ultra-haut champ, a été livré à NeuroSpin en 2017 et a atteint le record mondial de 11,7 teslas en juillet 2019.

Mots-clés : NeuroSpin, IRM, CEA, cerveau, Saclay, physique, neurobiologie

Abstract The Genesis of NeuroSpin and the Iseult Project

Denis Le Bihan, physician and physicist, is an internationally renowned researcher in the development and application of highly innovative biomedical imaging methods. He is the inventor of diffusion MRI. Denis Le Bihan founded and directed NeuroSpin. Here, he describes the launch and implementation of NeuroSpin and the Iseult project.

In the early 2000s, the CEA embarked on a program of exceptional scope to design and build an MRI scanner "explorer of the human brain" of unrivalled power, operating at 11.7 teslas. To house this extraordinary instrument, a dedicated research center, NeuroSpin, was created on the CEA-Saclay campus. The concept behind NeuroSpin is to provide the French and international scientific community with a "grand instrument of biology", offering a platform of exceptional instruments, equipment and expertise to help them to understand how the brain works. NeuroSpin's originality lies in its resolutely interdisciplinary and multi-organizational (CEA, Inserm, INRIA, CNRS, Université Paris-Saclay) organization, aimed at bringing together under one roof players of the highest international level, both methodological and neurobiological. The 11.7 tesla MRI scanner, part of the Iseult project, a Franco-German joint venture bringing together industrial and academic players around ultra-high-field molecular imaging, was delivered to NeuroSpin in 2017 and reached the world record of 11.7 teslas in July 2019.

Keywords: NeuroSpin, MRI, CEA, brain, Saclay, physics, neurobiology

L'objectif de cet article est de présenter l'histoire de NeuroSpin et du projet Iseult, du mariage de la physique et des neurosciences, histoire qui commence en 2001¹. Une question majeure qu'on se posait alors, et elle se pose toujours évidemment, est de comprendre le fonctionnement de notre cerveau : comment structure et fonction cérébrale sont-elles liées ? Cette connaissance nous aiderait beaucoup pour comprendre certaines maladies, en particulier mentales, pour les diagnostiquer et, mieux, les traiter. Il s'agit aussi au niveau sociétal de comprendre nos interactions sociales, nos interfaces avec les machines, l'éducation, l'apprentissage. Pour cela, nous avons recours à des méthodes de neuroimagerie qui permettent d'investiguer de manière non invasive le cerveau de patients ou de sujets bien portants, de n'importe quel âge. Au premier rang de ces méthodes, figure l'imagerie par résonance magnétique, IRM, qui n'utilise aucune radiation ionisante. Avec l'IRM, on obtient des images d'une très grande précision de l'anatomie du cerveau. Avec l'IRM dite fonctionnelle, on peut voir le cerveau à l'œuvre, c'est-à-dire voir les différentes régions du cerveau qui s'activent quand nous parlons, écoutons, lisons cette page, par exemple. Et, on peut, avec l'IRM de diffusion, méthode que j'ai inventée dans les années 1980 et 1990, obtenir des images extraordinaires, en trois dimensions et en couleurs, des connexions qui existent au sein du cerveau, du câblage intracérébral. Dès lors, avons-nous besoin de plus ?

Pour répondre à cette question, il faut comprendre que le cerveau a en fait une organisation multi-échelle : du neurone, qui est le constituant élémentaire du tissu cérébral, avec ses synapses et son fonctionnement à la fois électrique (potentiels d'action) et chimique (neuro-transmetteurs), avec une organisation en réseaux, jusqu'à l'aspect macroscopique avec les fameuses régions cataloguées par Brodmann en 1908, qu'on utilise toujours aujourd'hui, chaque région ayant une structure microscopique différente (nombres, et formes des neurones) et un rôle fonctionnel plus ou moins spécifique, comme pour la vision, la motricité ou encore, le langage. Entre les deux, l'échelle mésoscopique garde encore beaucoup de secrets, à part pour certaines régions comme le cortex visuel primaire dont on connaît bien l'organisation en couches et en colonnes corticales. Si l'IRM permet aujourd'hui de disposer d'images magnifiques, nous restons aveugles à cette échelle mésoscopique. Pourtant, c'est peut-être là que se cache un Code Neural, dans l'organisation spatiale des neurones et des cellules gliales qui les accompagnent, comme le code génétique qui est lié à l'organisation dans l'espace de la molécule d'ADN (double hélice). Potentiellement, l'IRM peut atteindre cette échelle, en particulier avec l'IRM de diffusion qui reflète la structure microscopique des tissus, mais nous n'y sommes pas car les systèmes d'IRM disponibles ne sont pas assez puissants. Le champ magnétique des scanners IRM qu'on trouve en milieu médical est en général de 1,5 ou 3 teslas, ce qui correspond tout de même à 30 000 ou 60 000 fois le champ magnétique terrestre. Une centaine de sites dans le monde sont aujourd'hui équipés d'aimants opérant à 7 teslas (140 000 fois le champ terrestre), permettant d'atteindre des résolutions spatiales de l'ordre du demi-millimètre. Pour atteindre une résolution du 1/10^e de millimètre il faudrait « prendre la pose » pendant plusieurs heures afin d'obtenir une grande quantité de signaux. Cette précision peut pourtant être atteinte en quelques minutes chez l'animal pour lequel nous disposons de scanners IRM dédiés (de petite taille) opérant à des champs de 11,7 teslas (voire aujourd'hui 17 teslas à NeuroSpin). C'est ainsi qu'on disposait en 2000 d'images impressionnantes obtenues à 11,7 teslas, 223 000 fois le champ magnétique terrestre, de l'embryon de souris, ou encore d'images de connexions cérébrales de petites dimensions à partir de l'IRM de diffusion.

¹ Nous renvoyons le lecteur aux références suivantes : Le Bihan D, Schild T. Human brain MRI at 500MHz, scientific perspectives and technological challenges. *Supercond. Sci. Technol.* 2017 30 033003 ; Le Bihan D. *L'Erreur d'Einstein : Aux confins du cerveau et du cosmos*. Paris : Odile Jacob, 2022.

La genèse de Neurospin

C'est dans ce contexte que NeuroSpin et le projet Iseult sont nés, dans une première phase entre 2001 et 2004, avec l'idée d'obtenir chez l'homme des images pour explorer cette échelle mésoscopique, dixième de millimètre, de façon non invasive, afin de mieux comprendre les maladies comme par exemple la maladie d'Alzheimer dont on sait qu'elle touche l'hippocampe, structure impliquée dans la mémoire, à un stade très précoce, et, au-delà, découvrir les secrets du Code Neural.

Tout a commencé lors de la visite d'un dignitaire au service hospitalier Frédéric Joliot (SHFJ) du Commissariat à l'énergie atomique et aux énergies alternatives (CEA) à Orsay. Nous disposions du premier scanner IRM 3 teslas en France, et j'osais dire que nous pourrions faire bien mieux compte tenu de l'expertise du CEA en magnétisme. J'étais convaincu et j'affirmais que le CEA pourrait être en mesure de construire un scanner IRM pour l'homme opérant à 11,7 teslas. Cette idée provoqua alors l'incrédulité, et aussi, plus tard à l'étranger, de la part de collègues américains ou d'industriels comme chez Bruker, fabricant de scanners IRM. Mais, je m'appuyais sur le savoir-faire de mes collègues physiciens et ingénieurs du CEA qui ont une expertise mondialement reconnue pour faire des aimants extraordinaires, comme ceux du CERN pour la physique des particules, ou encore les aimants pour la fusion thermonucléaire du projet Iter. Je suis donc allé les voir, en leur demandant s'ils ne pourraient pas concevoir et construire un aimant de 11,7 teslas destiné à l'exploration du cerveau humain. D'abord stupéfaits, mes collègues ont accepté le défi, et ils ont participé à une aventure de plus de 20 ans dont je sais qu'ils sont très fiers. Après tout, le cerveau humain vaut bien le boson de Higgs².

Dans ce contexte, en 2001, j'ai rédigé un premier document, détaillant ma vision, celle de la création d'un institut de neuroimagerie en champ magnétique intense. L'appellation de « NeuroSpin » est venue quelque temps après, après une séance de brainstorming, illustrant le mariage de la « neuro » avec la physique, le « spin » étant une propriété quantique des noyaux atomiques utilisés en IRM. Ce rapport montrait l'importance de regarder le cerveau tant de l'homme que de l'animal, avec des instruments alors uniques au monde, 11,7 teslas pour l'homme, 17 teslas pour le rongeur, 340 000 fois le champ terrestre. Le CEA nous a généreusement donné un terrain sur le site du CEA Saclay, près du golf de Saint-Aubin, du synchrotron SOLEIL qui n'était pas encore construit. Une équipe projet fut constituée autour de Xavier Charlot. L'architecte sélectionné, après concours, fut Claude Vasconi qui a eu une vision époustouflante de ce qui allait devenir la signature du bâtiment, à savoir une série d'arches, pièces cylindriques épousant la géométrie cylindrique de chaque aimant, eux-mêmes cylindriques, ce qu'il y a de mieux en termes de magnétisme, « à la frontière de la physique et de l'art architectural ». La construction a débuté en 2005 avec les fondations, puis l'ossature du bâtiment a pris corps avec les futures arches qui, bien avant qu'elles ne soient terminées, donnaient déjà le sens donné à l'architecture avec les jeux de lumière changeant au fil des saisons, recouvertes de neige l'hiver, scintillantes l'été. La construction s'est achevée avec la fermeture de la galerie centrale, espace central sur tout le long du bâtiment, lui donnant un caractère magique, si ce n'est mystique. À une extrémité du bâtiment, se trouvent un espace pour les patients, une sorte de micro-hôpital avec des chambres d'examen et d'hospitalisation ainsi qu'une salle de réanimation prévue pour les études sur la conscience. À l'autre extrémité, se trouve, par symétrie, un espace dédié à l'hébergement des animaux.

Après la cérémonie de la première pierre avec les élus locaux et les représentants du gouvernement (le ministre de la Recherche François Goulard, le président de la Région Jean-Paul Huchon, l'administrateur général et haut-commissaire du CEA Alain Bugat et Bernard Bigot) les instruments ont été livrés et installés : d'abord le scanner IRM 3 teslas, puis le scanner 7 teslas avec les équipes de Siemens, enfin le scanner 17 teslas (340 000 fois le champ terrestre) de chez Bruker pour les études

² Dans le courant des années 1960 François Englert et Peter Higgs (prix Nobel de physique, 2013) élaborent une théorie pour expliquer les masses des particules élémentaires : le boson de Higgs. Les équipes du CERN ont démontré par l'expérience son existence, grâce au Large Hadron Collisionneur (LHC), en juillet 2012.

sur le cerveau du rongeur. L'installation de l'aimant à l'origine du projet, le scanner IRM corps entier de 11,7 T viendra bien plus tard (2017) car il fallait d'abord le construire.

L'ouverture de NeuroSpin s'est faite en 2006. L'exploitation a commencé en 2007. Le bâtiment, avec ses bureaux, ateliers, laboratoires, salles de réunion et de conférence, dont une pouvant accueillir le public, se remplit peu à peu, jusqu'à accueillir 200 chercheurs, techniciens et administrateurs, personnel médical et paramédical, recouvrant un grand nombre de disciplines, physiciens, électroniciens, neurologues, neuroradiologues, physiologistes, cognitivistes, mathématiciens, etc. NeuroSpin a été inauguré par Dominique de Villepin. Le président Nicolas Sarkozy est venu en visite en 2010 avec nombre de ministres, Valérie Pécresse, Martin Hirsch, Luc Chatel, Nathalie Kosciusko-Morizet. À chaque fois, je montrais la maquette de notre scanner 11,7 teslas qui n'était toujours pas là. Puis ce fut le tour du Premier ministre Jean-Marc Ayrault. Des artistes célèbres sont aussi venus comme Thierry Lhermitte et Virginie Efira, parrain et marraine de la Fondation pour la Recherche médicale.



Figure 1. Les Arches de Neurospin © Neurospin

Le projet Iseult : réalisation de l'aimant 11,7 T et installation à NeuroSpin

Restaient alors à finaliser les plans de notre scanner 11.7, T à le faire construire, le livrer, l'installer et le mettre en fonctionnement. Cela a pris du temps : l'aimant n'a été livré qu'en 2017, avec une mise en service du scanner prévue pour 2023. Un appel d'offres avait été lancé au début du projet (2002). Aucun des constructeurs de systèmes IRM n'accepta de relever le défi (trop compliqué, trop risqué). Restait alors le département d'Astrophysique, physique nucléaire et de l'instrumentation associée (DAPNIA) devenu depuis Irfu (Institut des lois fondamentales de l'univers) du CEA, internationalement reconnu pour son expertise en magnétisme et cryogénie avec la conception et la réalisation des aimants supraconducteurs du CERN à Genève. Nos collègues physiciens ont immédiatement répondu à notre demande, produisant un document complet décrivant la faisabilité du projet et donnant tous les détails de cet aimant révolutionnaire. Il faut souligner que si les aimants d'IRM sont en général constitués de solénoïdes (enroulement d'un fil supraconducteur en alliage de Niobium-Titane) dans lequel un courant circule ad aeternam quand l'aimant est refroidi à -269° (principe de la supraconductivité), l'aimant 11.7T de NeuroSpin est fait d'un assemblage de 168 « double galettes », disques en Nobium-Titane, comme pour les aimants du CERN. L'avantage est que le fil conducteur peut être « imprégné » dans de l'hélium liquide suprafluide, garantissant sa stabilité. Il a fallu 182 km afin de réaliser 170 galettes de 2 mètres de diamètre afin d'atteindre la cible de 11.7 teslas, ce n'est pas rien. La difficulté était de garantir l'homogénéité du champ magnétique (de l'ordre de quelques parties par million³ sur la taille d'un cerveau), ce qui est nettement plus facile avec un aimant de type solénoïde. Cela impliquait aussi, du fait de la présence de soudures non supraconductrices entre les galettes, de mettre l'aimant sur une alimentation externe, source potentielle d'instabilité du champ (qui doit aussi être de l'ordre de quelques parties par million le temps d'un examen). De nouveaux concepts, à l'origine de brevets, et des études de faisabilité appuyées par une série de tests préliminaires à l'aide de prototypes ont montré que c'était possible.

Une autre étape essentielle a été d'en trouver le financement. Celui-ci fut obtenu le 30 avril 2004, dans le cadre un partenariat franco-allemand, mi-public, mi-industriel, signé par le Président Chirac et le Chancelier Schröder. Du côté français la société Guerbet (fabricant de produits de contraste pour l'IRM, intéressé par le potentiel de l'IRM à très haut champ) fut le pilote du projet, en partenariat avec Alstom (fabrication de l'aimant) et bien sûr le CEA (NeuroSpin et DAPNIA). Du côté allemand, nous avions pour industriels Siemens et Bruker (fabricants de scanners IRM) et l'Université de Fribourg intéressée par les hauts champs. Le financement public fut assuré en France par l'AII, devenue Oséo puis BPI, et, en Allemagne, le ministère de la Recherche. Le projet, destiné à l'exploration de « l'imagerie moléculaire à ultra-haut champ magnétique », financé à hauteur de 215 millions euros (la plus grande partie étant destinée à la partie « moléculaire » et non à l'aimant qui a coûté, au final, environ 75 millions euros) prit le nom de projet « Iseult », suite à ma suggestion, sans doute inspirée de ses racines franco-germaniques. Nos collègues allemands s'inquiétèrent de l'issue tragique d'Isolde et proposèrent l'acronyme INUMAC, ce qui avait pour nous avec une connotation « inhumaine ».

C'est donc à Belfort, sur le site d'Alstom qu'a été fabriqué notre aimant, à côté des hangars où les premiers trains français ont vu le jour, et où aujourd'hui certaines rames de TGV sont construites (ce qui m'a souvent fait dire dans mes présentations en anglais « from train to brain »). Les ingénieurs et techniciens d'Alstom, en partenariat avec mes collègues du DAPNIA, ont dû recourir à des trésors d'imagination pour fabriquer chaque élément de l'aimant avec une précision diabolique et manipuler l'ensemble faisant plusieurs mètres de dimensions (les doubles galettes devant être empilées les unes sur les autres avec une précision de quelques épaisseurs de cheveux). L'aimant fut achevé en avril 2017 et il a fallu ensuite l'acheminer à NeuroSpin. Ce ne fut pas une mince affaire : il a fallu trois

³ millionnièmes

semaines. L'aimant de 150 tonnes, de 5 mètres de long et de 5 mètres de diamètre du fait des bobines externes ajoutées pour contenir et renforcer le champ magnétique, était trop volumineux (passage sous les ponts en particulier) et trop fragile (sensible aux vibrations) pour être transporté par la route jusqu'à Saclay. Il fut donc d'abord remorqué de Belfort jusqu'à Strasbourg par un acheminement balisé (Alstom ayant l'habitude de transports exceptionnels pour des turbines sur ce tronçon quasiment dédié) et installé sur un bateau, remontant ensuite le Rhin par l'Allemagne et les Pays-Bas, passant ensuite par la mer du Nord et la Manche, puis sur la Seine, sous les ponts de Paris, jusqu'au port d'Ivry, le tout sous l'œil attentif de collègues du CEA. Remis ensuite sur la remorque équipée d'une cabine motrice à chaque extrémité (la remorque étant à la fois poussée et tractée), le convoi est passé sous la caténaire du RER qu'il a fallu soulever en pleine nuit, non loin d'Orsay, pour finalement arriver devant l'arche de NeuroSpin qui lui était destinée le 9 juin 2017. Il a fallu encore plusieurs semaines pour amener l'aimant dans la position finale, au centre de l'arche, après rotation de 90° et descente sur une dalle en béton coulée sur mesure selon la méthode « égyptienne », c'est-à-dire gauche droite gauche droite, petit à petit avec des cales.



Figure 2. Aimant 11,7 teslas du projet Iseult dans son arche © Neurospin

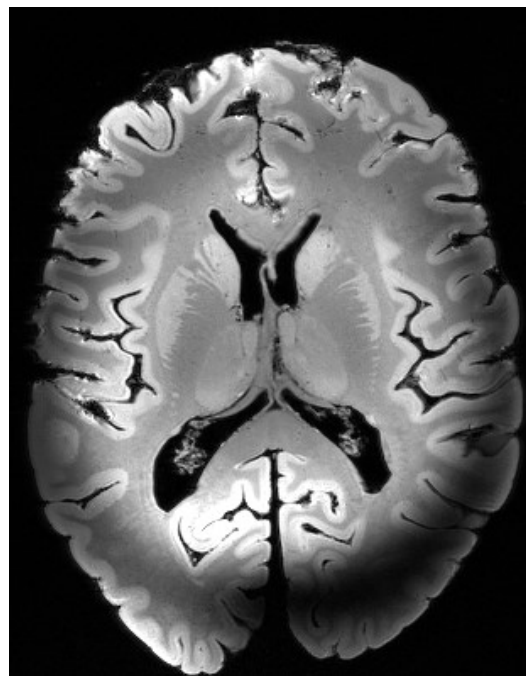


Figure 3. Première image d'un cerveau humain ex vivo © N. Boulant et C. Lerman (NeuroSpin), L. Quettier (Irfu), Mathieu Santin (Museum National d'Histoire Naturelle, ICM Paris)

Une fois l'aimant livré, la mise en fonctionnement s'est faite prudemment par étapes afin de minimiser tout risque d'endommagement. La température de fonctionnement de l'aimant n'est pas de -269° comme pour les aimants IRM standards, mais de -271° (soit 1,8 degré au-dessus du zéro absolu, plus froide encore que celle du fond de l'univers qui est à 3 degrés au-dessus du zéro absolu) afin de garantir les propriétés quantiques non seulement de supraconductivité du conducteur, mais aussi de suprafluidité de l'hélium liquide qui le baigne. Cette suprafluidité permet d'évacuer instantanément toute production anormale de chaleur qui serait nuisible voire fatale à l'aimant, comme nos collègues des National Institutes of Health à Bethesda en font fait la cruelle expérience plus tard. Il a fallu installer dans le sous-sol de NeuroSpin une véritable usine cryogénique pour produire de l'hélium liquide à cette température. C'est finalement le 19 juillet 2019, avec la température, donc de 1,7 Kelvin, que le champ magnétique nominal de 11,7 teslas fut atteint, une première mondiale pour un aimant IRM destiné à un usage clinique. Bien sûr, il faut plus qu'un aimant pour avoir un système

IRM complet, il a donc fallu installer le matériel de Siemens pour les bobines de gradient, l'électronique, le lit pour placer les patients, et l'habillage de l'ensemble qui, pour les sujets qui passeront à l'intérieur sera tout à fait semblable à celui des scanners IRM hospitaliers.

Les premières images ont finalement été obtenues en octobre 2021, soit 4 ans après la livraison de l'aimant à NeuroSpin, après de nombreux tests pour vérifier tous ces montages. Comme c'était la période d'Halloween, une citrouille a eu l'honneur de cette fête. La tradition est de passer en premier des légumes ou des fruits en IRM. Le contenu en eau de la citrouille et ses structures internes ne sont pas sans rappeler celles qu'on trouvera chez l'homme, montrant des détails extraordinaires. C'est ensuite le cerveau de la collection du Muséum d'histoire naturelle qui a été imagée grâce aux collaborations avec nos collègues de l'Institut du cerveau et de la moelle épinière (ICM) et de ce musée, révélant des détails incroyablement fins. Nous avons commencé à passer les premiers volontaires durant l'été 2023, après que nous eûmes obtenu les autorisations des autorités compétentes (ANSM, CPP).

Pendant ce temps-là, nos collègues internationaux se sont investis dans ce domaine. Et si, en 2001 le projet paraissait complètement fou, la situation a considérablement progressé. Outre notre aimant, il y a un scanner IRM clinique fonctionnel opérant à 10,5 teslas à Minneapolis aux États-Unis, et deux autres systèmes 11,7 teslas, plus petits que le nôtre, ce qui pose un certain nombre de problèmes techniques. L'un d'eux est installé aux NIH, l'autre en Corée, mais aucun n'est encore opérationnel à ce jour. D'autres projets sont en cours, notamment en Chine et à Nottingham au Royaume-Uni. Il y a aussi à Nijmegen aux Pays-Bas un projet national en cours et financé pour un champ encore plus élevé, 14 teslas, utilisant du fil supraconducteur fonctionnant à haute température (sans hélium). Finalement, je n'étais pas si fou que cela en lançant le projet Iseult et NeuroSpin, ce en quoi certains de mes collègues internationaux me répondent que je le suis toujours furieusement mais qu'en plus je suis devenu contagieux.

Conclusion : une aventure collective qui ne fait que commencer

NeuroSpin et Iseult, ce très grand instrument destiné à l'exploration du cerveau grâce à la neuroimagerie, a été une aventure exceptionnelle. Il faut remercier bien sûr tous ceux qui ont œuvré pour ce projet extraordinaire (environ 200 personnes ont contribué à un moment ou un autre à ce succès): d'abord la direction du CEA, et en particulier Bernard Bigot qui nous a quittés récemment, Pascal Colombani, Alain Bugat, André Syrota qui a tout fait bien sûr pour que ce projet se fasse à tous les niveaux possibles de l'État et du CEA, les ingénieurs et techniciens de l'Irfu qui ont conçu et réalisé l'aimant chez Alstom, l'Institut Joliot où se trouve NeuroSpin avec les collègues qui m'ont succédé après 20 ans pour la suite du projet, Cécile Lerman, Nicolas Boulant, Alexandre Vignaud, Alexis Amadon, Patrick Mauconduit, Vincent Gras, Caroline Le Ster, et puis les unités logistiques du site de Saclay, le support financier énorme du CEA et de Bpifrance. C'est maintenant au tour des équipes qui travaillent à NeuroSpin de prendre le relais dans l'exploitation de l'instrument, équipes financées par le CEA, l'Inserm, l'Inria, le CNRS, l'Université Paris-Saclay, l'AP-HP, sans compter les financements Européens (en particulier le FET-Open Aroma piloté par Nicolas Boulant et regroupant 6 équipes de 5 pays européens). Après deux décennies d'attente, les prochaines années devraient être fécondes, nous donnant enfin un accès à notre cerveau, à sa structure dans les moindres détails, et à son fonctionnement, jusqu'aux mystères de notre conscience.

IMAGERIE CHEZ LE NOURRISSON

Les avancées récentes de l'Imagerie par Résonance Magnétique (IRM) pour explorer le développement du cerveau du nourrisson

Jessica DUBOIS*

Ghislaine DEHAENE-LAMBERTZ**

Lucie HERTZ-PANNIER*

Directrices de recherche à l'Inserm, au CNRS et au CEA

* Unité NeuroDiderot UMR 1141, Université Paris Cité, Inserm, CEA NeuroSpin UNIACT

** Unité de Neuroimagerie Cognitive UMR 992, Université Paris Saclay, Inserm, CEA NeuroSpin UNICOG

Résumé

L'Imagerie par Résonance Magnétique (IRM) joue un rôle clé depuis les années 2000 dans l'exploration du développement cérébral du nourrisson, étape incontournable pour comprendre l'émergence de capacités cognitives complexes chez l'humain mais aussi les troubles variés du neurodéveloppement. L'intérêt croissant pour ces questions a suscité et bénéficié de progrès techniques majeurs pour faire face aux défis d'acquisition et d'analyse de données chez le jeune enfant. Malgré ces avancées fulgurantes, les questions relatives aux apprentissages et au devenir du nouveau-né vulnérable restent nombreuses. De grandes bases de données longitudinales se constituent pour évaluer la variabilité des trajectoires de neurodéveloppement et mesurer l'impact de multiples facteurs (cliniques, environnementaux ...). Les avancées exponentielles des nouvelles technologies, en particulier en intelligence artificielle et en IRM à ultra-haut champ magnétique, devraient aussi révolutionner nos connaissances fondamentales et cliniques dans les prochaines années.

Mots-clés : recherche, imagerie, cerveau, enfant, troubles du neurodéveloppement

Abstract

Recent Advances in Magnetic Resonance Imaging (MRI) to Explore the Development of the Infant Brain

Magnetic Resonance Imaging (MRI) has played a key role since the 2000s in the exploration of infant brain development, which is an essential step in understanding the emergence of complex cognitive abilities in humans, as well as various neurodevelopmental disorders. Growing interest in these issues has prompted and benefited from major technical advances to meet the challenges of data acquisition and analysis in young children. Despite these dazzling advances, there are still many questions surrounding the infant learning capacities and outcome in vulnerable newborns. Large-scale longitudinal databases are being set up to assess the variability of neurodevelopmental trajectories and measure the impact of multiple factors (clinical, environmental, etc.). Exponential advances in new technologies, particularly in artificial intelligence and ultra-high-field MRI, should also revolutionize our fundamental and clinical knowledge in the coming years.

Keywords: research, imaging, brain, children, neurodevelopmental disorders

Comment le bébé humain développe-t-il d'aussi étonnantes capacités cognitives que le langage ou la métacognition ? Pourquoi 5 à 10% des personnes présentent-elles des dysfonctionnements cérébraux menant par exemple à l'épilepsie, la paralysie cérébrale, les troubles du spectre autistique ou la dyslexie ? Mieux répondre à ces questions requiert de mieux comprendre comment le cerveau se développe de la grossesse jusqu'à l'âge adulte, et comment des perturbations précoces peuvent conduire à des troubles variés et complexes ayant un impact potentiellement majeur sur les apprentissages de l'enfant, son autonomie, et sa qualité de vie à long terme.

La grossesse et les deux premières années (les « 1000 premiers jours ») sont particulièrement déterminantes pour le développement de l'enfant et la santé de l'adulte qu'il deviendra¹. C'est pour comprendre les capacités précoces du bébé que les chercheurs au 20^{ème} siècle ont développé une panoplie de méthodes ingénieuses fondées sur l'observation de son comportement, mesurant les changements du rythme cardiaque, de l'activité de succion ou du temps passé à regarder une image, qui témoignent de son intérêt ou de sa surprise. Néanmoins, comme ces mesures ne reflètent le développement du cerveau que de façon indirecte, il est alors apparu incontournable, au début du 21^{ème} siècle, de tirer bénéfice de l'essor de l'imagerie *non invasive* qu'est l'Imagerie par Résonance Magnétique (IRM), pour évaluer les lésions ou anomalies cérébrales des nouveau-nés dans des contextes cliniques à risque (par exemple, suite à une naissance prématurée ou à une souffrance néonatale), mais aussi pour caractériser les mécanismes de développement normal en mettant en lien la dynamique de maturation cérébrale et les acquisitions comportementales des nourrissons. Depuis une vingtaine d'années, le nombre d'études par IRM ayant pour objet le cerveau du bébé a suivi une augmentation exponentielle traduisant à la fois l'intérêt croissant pour le neurodéveloppement précoce, et les progrès techniques réalisés pour en explorer les processus avec une précision de plus en plus importante.

C'est au début des années 2000 que les recherches dans ce domaine ont pris leur essor, notamment en France grâce à un environnement particulièrement riche et favorable aux échanges entre les équipes pluridisciplinaires des différents instituts de recherche : l'Inserm, le CEA, le CNRS et l'APHP. Le Service Hospitalier Frédéric Joliot (SHFJ, Orsay) était alors le lieu de travaux pionniers en IRM, à la fois méthodologiques et neuroscientifiques, par les équipes des Pr Denis Le Bihan² et Stanislas Dehaene.

C'est au SHFJ qu'ont débuté les recherches françaises en IRM cérébrale du nourrisson en lien avec l'hôpital universitaire Necker-Enfants Malades, avec tout d'abord une étude princeps³ en IRM fonctionnelle (IRMf) sur la spécialisation hémisphérique du langage menée par Dr Ghislaine Dehaene-Lambertz, Dr Lucie Hertz-Pannier et Pr Stanislas Dehaene, puis avec les premières études en IRM de diffusion⁴ menées dans le cadre du doctorat de Jessica Dubois, financé par le CEA dans le domaine « Interface Physique-Biologie », dans l'équipe du Pr Denis Le Bihan. Ces recherches se sont progressivement enrichies de nombreuses collaborations, en France et en Europe, notamment avec les équipes de Jean-François Mangin et Cyril Poupon (CEA NeuroSpin) et les équipes cliniques de

¹ « Les 1000 premiers jours », site Santé Publique France, <https://www.santepubliquefrance.fr/la-sante-a-tout-age/la-sante-a-tout-age/les-1000-premiers-jours>, consulté le 18 sept. 2023.

² Nous renvoyons le lecteur aux articles de Denis Le Bihan parus dans *Les Cahiers du Comité pour l'histoire de l'Inserm*, dans le présent numéro ainsi que dans le numéro 2, Comment l'IRM a-t-elle donné des couleurs à la matière blanche cérébrale ? *Les Cahiers du Comité pour l'histoire de l'Inserm*, 2021, 2, vol.1/2 :53-59.

³ Dehaene-Lambertz G, Dehaene S, Hertz-Pannier L. Functional neuroimaging of speech perception in infants. *Science*, 2002 Dec 6;298(5600):2013-5.

⁴ Dubois J, Hertz-Pannier L, Dehaene-Lambertz G, Cointepas Y, Le Bihan D. Assessment of the early organization and maturation of infants' cerebral white matter fiber bundles: a feasibility study using quantitative diffusion tensor imaging and tractography. *Neuroimage*. 2006 May 1;30(4):1121-32.

néonatalogie et radiologie des Pr Petra Hüppi (Hôpitaux Universitaires de Genève, Suisse), Pr Manon Benders (Centre Médical Universitaire de Utrecht, Pays-Bas), Pr Valérie Biran et Pr Marianne Alison (Hôpital Robert-Debré, Paris). D'autres équipes françaises ont par la suite été pionnières dans la réalisation de recherches chez le fœtus *in utero*, en IRM fonctionnelle⁵ et IRM de diffusion⁶.

Loin d'être exhaustif, cet article prend le parti de mettre en lumière les défis qu'il a fallu relever pour mener des recherches en IRM chez le nourrisson, et les travaux que nous avons toutes les trois réalisés sur le développement du cerveau avec cette technique depuis 20 ans. Pour finir, un état des lieux des enjeux actuels permet d'envisager les perspectives ouvertes par les avancées dans les domaines de l'intelligence artificielle et de l'imagerie à ultra-haut champ magnétique.

Étudier le cerveau des nourrissons en IRM : de multiples défis !

L'IRM a l'avantage majeur d'être non invasive, ce qui permet de l'utiliser en recherche même chez l'enfant sain, éventuellement de façon répétée pour caractériser les trajectoires de développement. Basée sur un signal issu principalement des molécules d'eau, c'est la technique de choix pour étudier le cerveau et ses différents tissus *in vivo*. Les contrastes d'images dépendent des modalités d'acquisition, et plusieurs types de séquences IRM adossés à des outils de post-traitement d'images permettent d'accéder à différentes caractéristiques du cerveau, par exemple en mesurant les volumes de multiples structures anatomiques, en estimant les connexions entre les régions, ou encore en identifiant les régions activées lors d'une stimulation ou d'une tâche donnée.

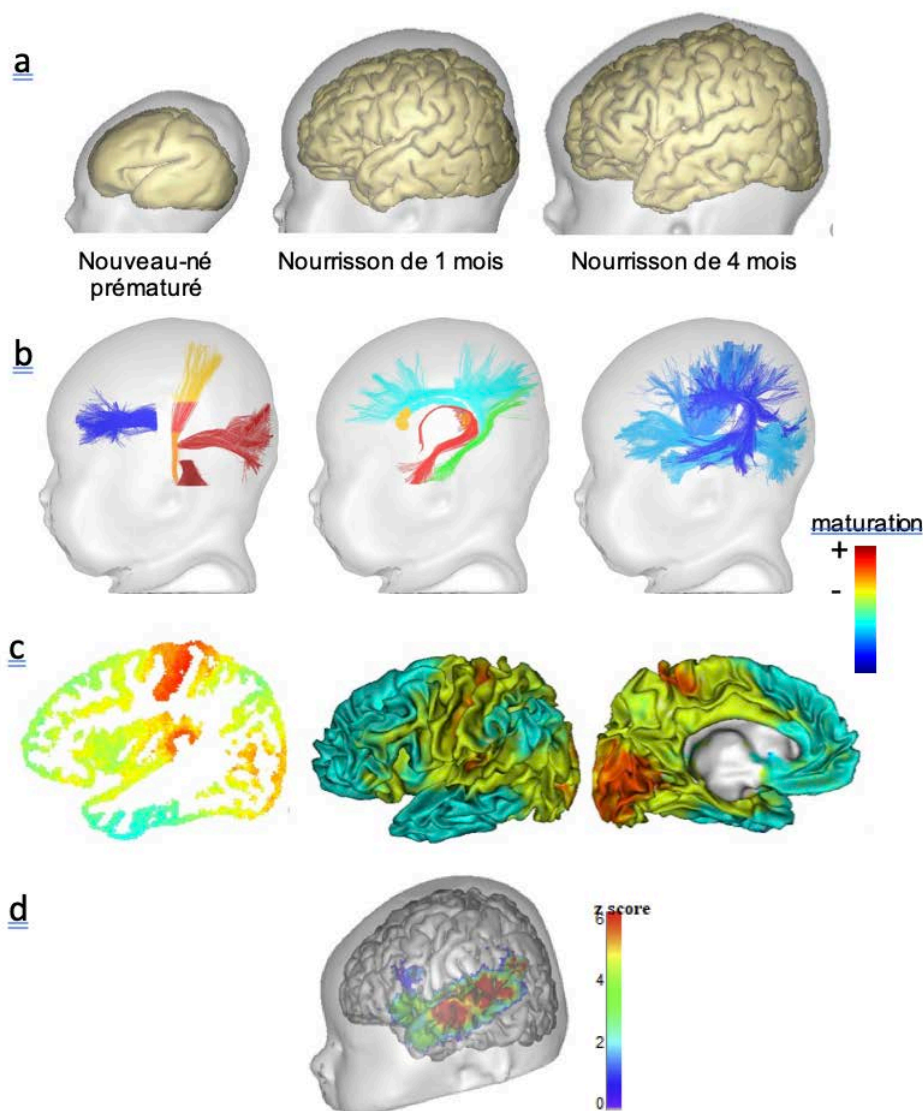
Réaliser un examen IRM chez un nourrisson présente un certain nombre de contraintes et de difficultés requérant la mise en place de méthodologies dédiées pour l'acquisition des données IRM et les post-traitements d'images⁷. En effet, la taille des structures cérébrales est bien plus faible que dans le cerveau adulte, et le contraste des images est très différent en raison de l'imaturité des tissus (important contenu en eau, faible myélinisation de la substance blanche, etc.). Ces caractéristiques changent drastiquement et rapidement au cours du développement : ce qui est valide à un âge ne l'est pas forcément un mois plus tard, et il est par conséquent nécessaire d'établir des normes de référence pour chaque âge. La durée d'acquisition des images (de l'ordre de plusieurs minutes) est également une contrainte majeure puisqu'il est indispensable d'éviter tout mouvement du sujet. Si, pour un examen clinique chez un petit patient, il est licite d'administrer une sédation à l'enfant, ce n'est pas acceptable en recherche du point de vue éthique, *a fortiori* chez le nourrisson sain, dont les parents donnent leur consentement de participation à une étude de recherche, après avoir reçu des informations par courrier, par *flyer* chez des professionnels de la petite enfance, ou encore via les réseaux sociaux. Il est donc souvent nécessaire de réaliser l'imagerie pendant le sommeil spontané – en général limité – du nourrisson, et ce malgré le bruit de la machine. L'imagerie fonctionnelle, qui demande la participation ou tout au moins l'attention de l'enfant, reste un défi chez le nourrisson, ce qui explique le nombre encore réduit d'études à cet âge.

Au cours des 20 dernières années, de nombreuses avancées s'appuyant sur les progrès techniques et méthodologiques en IRM ont été réalisées pour optimiser l'installation du nourrisson, développer des séquences d'acquisition moins bruyantes, ou encore corriger les artéfacts de mouvements. L'adaptation et le développement d'outils de post-traitement ont aussi été au cœur de nombreuses publications, car les outils classiquement utilisés pour étudier le cerveau adulte ne sont pas adaptés au cerveau en développement.

⁵ Jardri R *et al.* Fetal cortical activation to sound at 33 weeks of gestation: a functional MRI study. *Neuroimage*. 2008 Aug 1;42(1):10-8.

⁶ Schneider JF *et al.* Diffusion-weighted imaging in normal fetal brain maturation. *Eur Radiol*. 2007 Sep;17(9):2422-9.

⁷ Dubois J *et al.* MRI of the neonatal brain: A review of methodological challenges and neuroscientific advances. *J Magn Reson Imaging*, 2021 May;53(5):1318-43.



Exploration par IRM du développement précoce du cerveau du nourrisson

© Jessica Dubois, Ghislaine Dehaene-Lambertz, Jessica Lebenberg, Inserm, CEA, NeuroSpin.

- Croissance cérébrale et plissement
- Organisation et maturation des connexions de substance blanche
- Maturation différentielle des régions corticales
- Activations cérébrales lors de l'écoute de phrases identifiées par IRM fonctionnelle chez des nourrissons de 3 mois

Les connexions et régions qui deviennent matures le plus précocement (en rouge) participent aux réseaux sensoriels et moteurs primaires, alors que les réseaux associatifs de plus haut niveau montrent une maturation plus lente (en bleu).

Les images sont inspirées des travaux suivants :

a: Dubois J, Lefèvre J, Angleys H, Leroy F, Fischer C, Lebenberg J, Dehaene-Lambertz G, Borradori-Tolsa C, Lazeyras F, Hertz-Pannier L, Mangin JF, Hüppi PS, Germanaud D. The dynamics of cortical folding waves and prematurity-related deviations revealed by spatial and spectral analysis of gyrification. *Neuroimage*. 2019 Jan 15;185:934-46.

b: Kulikova S, Hertz-Pannier L, Dehaene-Lambertz G, Buzmakov A, Poupon C, Dubois J. Multi-parametric evaluation of the white matter maturation. *Brain Struct Funct*. 2015 Nov;220(6):3657-72.

c: Lebenberg J, Mangin JF, Thirion B, Poupon C, Hertz-Pannier L, Leroy F, Adibpour P, Dehaene-Lambertz G, Dubois J. Mapping the asynchrony of cortical maturation in the infant brain: A MRI multi-parametric clustering approach. *Neuroimage*. 2019 Jan 15;185:641-53.

d: Dehaene-Lambertz G, Dehaene S, Hertz-Pannier L. Functional neuroimaging of speech perception in infants. *Science*. 2002 Dec 6;298(5600):2013-5

Le développement du cerveau : qu'a-t-on appris jusqu'ici grâce à l'IRM ?

Cette section présente comment les changements de l'architecture cérébrale anatomique et fonctionnelle au cours du développement peuvent être explorés grâce à différentes modalités d'IRM telles que l'IRM pondérée en T1 et T2, l'IRM de diffusion, la relaxométrie IRM ou encore l'IRM fonctionnelle. Des mesures quantitatives de la maturation peuvent être obtenues et comparées, à l'échelle individuelle, au sein de réseaux cérébraux impliqués dans différentes fonctions, ou entre nourrissons pour caractériser les changements liés à l'âge, au contexte clinique ou à l'environnement. Ces recherches sont menées depuis les années 2000 grâce au soutien de l'ANR, du *Human Brain Project* (HBP) européen mais aussi de fondations (Fondation de France, Fondation Fyssen, Fondation Paralysie Cérébrale, etc.).

Croissance cérébrale et progression du plissement

Le développement du cerveau repose sur de multiples mécanismes qui présentent une progression particulièrement intense au cours du dernier trimestre de la grossesse. En parallèle de l'importante croissance en taille, la morphologie du cerveau fœtal se complexifie en se plissant. Alors que les principaux sillons formés se retrouvent chez tous, les motifs fins de plissement sont variables d'un individu à l'autre, et des anomalies, résultantes de perturbations précoces du développement, peuvent être observées à l'âge adulte dans certains troubles neurologiques et psychiatriques. Avec une première étude pionnière⁸ sur ce sujet, publiée en 2008 pendant le post-doctorat de Jessica Dubois aux Hôpitaux Universitaires de Genève (2006-2007), un pan de nos recherches s'est ouvert sur l'étude du processus de plissement avec l'analyse d'images IRM anatomiques obtenues sur des nouveau-nés prématurés dès un âge équivalent à 6 mois de grossesse, et des nourrissons jusqu'à 6 mois d'âge (Figure a). Avec différentes études menées à NeuroSpin à partir de 2010 en collaboration entre l'Inserm, le CEA et les équipes cliniques, nous avons montré que certaines caractéristiques de forme de sillons sont encodées précocement au cours de la grossesse et que le plissement cérébral est modulé par la prématurité et par différents facteurs cliniques. Reflet du développement cérébral à différentes échelles, ce marqueur pourrait devenir un indicateur précoce du devenir de l'enfant.

Organisation précoce des connexions de substance blanche

Lors de la thèse de doctorat de Jessica Dubois menée au SHFJ (2002-2006), nous avons par ailleurs été parmi les premiers à explorer l'organisation des faisceaux de fibres de substance blanche du nourrisson, avec une méthodologie dédiée couplant IRM de diffusion et algorithmes de tractographie qui estiment la trajectoire des fibres en fonction de la direction préférentielle de la diffusion des molécules d'eau⁹ (Figure b). Ces connexions structurelles se développent progressivement au cours de la grossesse, sur la base d'une surproduction puis d'une sélection suivie d'une stabilisation des connexions pertinentes, ce processus reposant notamment sur les perceptions et les expériences du nourrisson dans son environnement. Une majorité des faisceaux peut alors être identifiée chez le nourrisson par IRM, et ce malgré leur maturation incomplète.

⁸ Dubois J *et al.* Mapping the early cortical folding process in the preterm newborn brain. *Cereb Cortex*, 2008 Jun;18(6):1444-54.

⁹ Dubois J *et al.* Assessment of the early organization..., *op. cit.*

Maturation des tissus cérébraux

Depuis les années 2010, des recherches menées à NeuroSpin par nos équipes Inserm-CEA ont permis de développer des estimations quantitatives de la maturation cérébrale par le biais d'approches multiparamétriques couplant l'IRM de diffusion (qui mesure les mouvements microscopiques des molécules d'eau dans les tissus) et l'IRM de relaxométrie (qui mesure les temps de relaxation du signal IRM, qui sont caractéristiques des tissus)¹⁰. Il est ainsi possible d'étudier à l'échelle macroscopique des changements de la microstructure du cortex, liés à la croissance et l'élimination sélective des arborisations dendritiques et synaptiques des neurones, la myélinisation des connexions intracorticales, la prolifération des cellules gliales, etc. La myélinisation de la substance blanche, qui permet l'accélération de la vitesse de conduction de l'information nerveuse et donc une communication plus rapide entre régions cérébrales au cours du développement, est également accessible via des mesures IRM. Les cartographies de maturation obtenues *in vivo* nous ont permis de souligner la maturation progressive et asynchrone des réseaux cérébraux chez le nourrisson. Confirmant les rares études *post mortem* du siècle dernier, nous avons ainsi observé un gradient de maturation (Figures b, c) : des régions sensorielles et motrices primaires, se développant très précocement et rapidement, vers les régions associatives de plus haut niveau, permettant l'intégration d'informations variées. Plus étonnamment, l'imagerie a également mis en évidence l'hétérogénéité de maturation au sein de grands réseaux cérébraux comme celui relatif au langage, et a remis en cause certains dogmes comme la grande immaturité des régions cérébrales frontales.

Relations entre microstructure et fonction au cours du développement

En parallèle des recherches précédentes, entre 2005 et 2019, nous avons souhaité évaluer si ces différentes mesures IRM du développement anatomique et microstructurel du cerveau ont également une valeur fonctionnelle pour les systèmes visuel et auditif¹¹. Effectivement, les marqueurs IRM reflétant la myélinisation des voies visuelles sont corrélés aux vitesses des réponses cérébrales mesurées par électroencéphalographie (EEG) suite à des stimulations visuelles, confirmant l'intérêt de l'IRM de diffusion pour l'étude des fonctions cérébrales. Pour le système auditif, les relations entre maturation structurelle et fonctionnelle du cerveau étaient moins claires, peut-être à cause d'un développement plus précoce au cours de la grossesse mais qui se prolonge sur une plus longue période de l'enfance.

Architecture fonctionnelle des réseaux du langage chez le nourrisson

Bien qu'encore très immature, le cerveau du nouveau-né présente une architecture fonctionnelle bien établie dès la naissance¹². Dès les années 2000, nous avons mené toutes les trois en collaboration des travaux pionniers¹³ en IRM fonctionnelle chez le nourrisson, dans l'objectif d'étudier le développement des réseaux cérébraux liés au langage. Nous avons tout d'abord montré que ses réponses cérébrales lors de l'écoute de la langue maternelle sont très similaires à celles de l'adulte (Figure d), avec en particulier une asymétrie en faveur de l'hémisphère gauche qui est caractéristique du traitement linguistique adulte. Cette latéralisation fonctionnelle pourrait être sous-tendue, dès la naissance, par d'importantes asymétries structurelles entre les hémisphères cérébraux, que plusieurs de nos études ont mises en évidence. Chez le nourrisson comme chez l'adulte, la hiérarchie des représentations sonores se complexifie le long des régions temporales depuis la région auditive primaire (gyrus de Heschl). Les régions frontales participent également à la perception de la parole

¹⁰ Dubois J. Multi-modal MRI: Applications to early brain development in infants. In H. Huang & T. Roberts, Eds. *Handbook of Paediatric brain imaging: Methods, modalities and applications*. Academic Press: Elsevier, 2021, chap. 8.

¹¹ *Id.*

¹² Dehaene-Lambertz G, Spelke ES. The infancy of the human brain. *Neuron*. 2015 Oct 7;88(1):93-109.

¹³ Dehaene-Lambertz G, Dehaene S, Hertz-Pannier L. Functional neuroimaging..., *op. cit.*

dès le dernier trimestre de la grossesse, avec des activations plus fortes quand le bébé écoute plusieurs fois une phrase ou une syllabe, suggérant que ces régions pourraient permettre au nourrisson de mémoriser les sons entendus et d'essayer de les reproduire. Ces études nous ont conduits à l'hypothèse que ce n'est pas l'acquisition de la parole par le nourrisson qui crée ces réseaux cérébraux, mais que c'est l'existence précoce de ces réseaux qui permet aux êtres humains d'acquérir un langage.

Pour résumer, l'imagerie permet d'avoir accès à l'ensemble des aspects structurels et fonctionnels qui sous-tendent un développement sensorimoteur et cognitif rapide mais peu visible sur le plan comportemental chez le jeune enfant. Même si la séquence globale de développement est par de multiples aspects étonnamment reproductible entre enfants, une certaine variabilité est observée dans la population typique, et *a fortiori* encore plus chez des enfants atteints de troubles du neurodéveloppement. C'est pourquoi l'évaluation des trajectoires individuelles est devenue incontournable en clinique comme en recherche pour mieux comprendre voire prédire le fonctionnement propre à chacun.

Étudier le développement du cerveau en IRM : quels enjeux actuels et quelles perspectives ?

Aujourd'hui, pour mieux comprendre l'organisation anatomique et fonctionnelle du cerveau du nourrisson, de nouveaux défis et de nouvelles opportunités émergent avec les avancées récentes de nouvelles technologies dont il est aisé d'imaginer le potentiel pour l'étude du neurodéveloppement.

Études longitudinales et grandes bases de données

Les calendriers d'acquisitions sensorimotrices et cognitives, et les niveaux de compétences atteints peuvent varier d'un enfant à l'autre, et il arrive que d'éventuels retards soient comblés par la suite. Évaluer si ce développement se déroule de façon typique ou non requiert alors d'évaluer l'enfant à différents âges, idéalement jusqu'à l'âge adulte. Mais réaliser un tel suivi constitue un véritable défi pour de multiples raisons, comme l'engagement des familles et l'évolution technique des machines au cours du temps.

La combinaison de l'IRM avec l'électro- et la magnétoencéphalographie (EEG/MEG) chez le même enfant est aussi une voie d'exploration¹⁴, notamment pour suivre le développement fonctionnel sur le plan clinique. Par rapport à l'IRM, l'EEG est une méthode souple, facilement utilisable chez l'enfant, et elle permet d'étudier les vitesses de traitement et la variabilité des réponses. Couplées aux mesures anatomiques IRM, également accessibles dans beaucoup d'hôpitaux, ces informations devraient permettre une caractérisation clinique plus précise et fiable des nourrissons, et de suivre l'efficacité de remédiations précoces.

De telles études cliniques requièrent néanmoins la définition de « normes », sur des groupes d'enfants suffisamment larges (>100), afin de caractériser les trajectoires communes, la variabilité entre individus et de réaliser des comparaisons. C'est pourquoi, depuis la fin des années 2000, les équipes de recherche se regroupent en consortiums pour mettre en place des bases de données multimodales et longitudinales¹⁵ de grande taille avec des explorations cérébrales, comportementales et des informations cliniques et familiales. Ces bases de données, en accès ouvert à la communauté scientifique internationale, s'inscrivent dans une perspective d'*open science* devenue incontournable, d'autant plus que la recherche scientifique est de plus en plus questionnée par le grand public, en particulier dans le domaine médical. L'analyse de ces bases de données ouvre des perspectives importantes pour mettre en évidence des effets développementaux subtils requérant une puissance

¹⁴ Dubois J. Multi-modal MRI: Applications to early brain development..., *op. cit.*

¹⁵ Par exemple, le *developing Human Connectome Project* (dHCP) financé par l'Union Européenne en 2013 : <https://www.developingconnectome.org/project/>

statistique suffisante, et pour tester, sur de nouveaux groupes de sujets, la reproductibilité de résultats décrits dans des publications précédentes. Mais les défis à relever sont nombreux pour gérer les données hétérogènes issues de multiples sites ou encore les données manquantes.

Potentiel de l'intelligence artificielle

De telles bases de données prennent également tout leur sens dans une perspective clinique. En effet, un des enjeux majeurs de l'imagerie du nourrisson est d'améliorer le diagnostic précoce d'anomalies cérébrales et le pronostic des enfants, pour pouvoir mettre en place des stratégies dédiées et individualisées d'interventions qui, en s'appuyant sur l'intense plasticité du cerveau dans les premières années de vie, pourraient limiter la survenue ultérieure ou l'intensité de troubles sensorimoteurs et cognitifs. Les nouvelles approches d'intelligence artificielle (apprentissage automatique, apprentissage profond, apprentissage par transfert), qui sont aujourd'hui largement appliquées dans les pathologies de l'adulte, commencent à jouer un rôle important pour prédire le devenir d'un nouveau-né, à l'échelle individuelle, à partir des informations cliniques, environnementales et des mesures obtenues en imagerie cérébrale. Mais l'application robuste et fiable de ces outils requiert en amont la constitution de larges bases de données longitudinales et multicentriques dont l'importance a été soulignée précédemment. C'est par de proches collaborations entre équipes aux expertises complémentaires comme celles de l'Inserm, du CEA (NeuroSpin) et d'hôpitaux pédiatriques que peuvent voir le jour des études comme celle proposée dans un projet européen ENSEMBLE financé en 2022 par la Fondation Paralysie Cérébrale et dont l'objectif est de développer des outils d'intelligence artificielle pour le diagnostic et le pronostic de nourrissons à haut risque de paralysie cérébrale (première cause de handicap moteur de l'enfant).

Potentiel de l'IRM à ultra-haut ou à très bas champ magnétique

Les années à venir devraient également être riches en découvertes suscitées par les progrès de l'IRM à ultra-haut champ magnétique. L'IRM à 7T présente un potentiel important chez l'enfant pour imager les détails des structures cérébrales en améliorant la précision des images. Mais cela nécessite de résoudre nombre de questions éthiques, techniques et méthodologiques. Limiter le dépôt de chaleur lié aux ondes de radiofréquence (pour éviter un échauffement potentiellement délétère des tissus) et gérer les artefacts de mouvements sont les premiers défis à relever lors de l'acquisition des données. À NeuroSpin (CEA), des études préliminaires chez l'adolescent à partir de 12 ans et des simulations à partir de données à 3T d'enfants entre 6 et 12 ans ont permis d'établir les premières consignes de sécurité et de mettre au point les réglages techniques optimaux en termes d'antenne, de séquences d'acquisition et d'algorithmes de correction des mouvements (projet MOSAR financé par l'ANR), dans la perspective d'utiliser prochainement l'IRM à 7T chez l'enfant de plus de 6 ans pour mieux décrire des anomalies subtiles à l'origine d'épilepsies sévères, ou mieux caractériser les anomalies du cervelet chez des enfants ayant été exposés à l'alcool pendant la grossesse. Pour le moment, seules deux équipes dans le monde (Centre Médical Universitaire de Utrecht, Pays-Bas ; King's College London, Royaume-Uni) ont commencé de telles études de faisabilité de l'IRM à 7T chez le nouveau-né.

L'IRM à champ extrême (i.e., 11,7T) repousse encore les limites de ce qui est observable, en atteignant l'échelle mésoscopique (une centaine de micromètres, soit l'échelle des colonnes corticales). Un des projets débutant à NeuroSpin (CEA) (projet p-HCP financé par l'ANR) a ainsi pour objectif d'étudier des spécimens *post mortem* de cerveaux de fœtus dès le deuxième trimestre de gestation en corrélation avec des analyses histologiques afin de détailler, avec une résolution sans précédent, les processus de prolifération neuronale et de développement des connexions, et de mieux caractériser les lésions IRM observées *in vivo* en clinique dans le cerveau du nouveau-né prématuré.

À l'opposé, des recherches explorent actuellement le potentiel de l'IRM à très bas champ magnétique (typiquement moins de 10mT) pour les soins au lit des nouveau-nés hospitalisés en unité de soins

intensifs. En effet, il reste très difficile de transporter des patients en état critique dans une IRM à cause de l'environnement magnétique qui interdit nombre d'équipements de soins médicaux. L'IRM au lit du malade serait d'un intérêt clinique majeur pour les prématurés car elle permettrait un suivi continu et en temps réel de l'éventuelle survenue de lésions cérébrales. Concevoir un tel système IRM avec un incubateur intégré et compatible avec l'environnement clinique est l'objectif d'un projet mené en collaboration entre le CEA et des hôpitaux pédiatriques parisiens (projet VLFMRI financé par l'ANR). Les perspectives ouvertes par tous ces progrès techniques récents promettent des recherches importantes, tant fondamentales que cliniques, pour les années à venir.

Conclusion

Depuis le début des années 2000, les avancées des techniques d'IRM ont permis aux chercheurs et aux cliniciens de découvrir le développement anatomique et fonctionnel du cerveau avec toujours plus de précision, pour mieux comprendre ce qui sous-tend les acquisitions et les apprentissages du nourrisson. Les données collectées grâce à ces avancées et les connaissances accumulées sont également précieuses pour déchiffrer les causes complexes des troubles du neurodéveloppement, dans l'objectif de développer des stratégies de prise en charge précoce dédiées aux populations particulièrement vulnérables que sont les jeunes enfants. Les progrès continus et exponentiels des technologies d'imagerie et d'intelligence artificielle devraient encore révolutionner nos connaissances fondamentales et cliniques dans les prochaines années, ce qui fait espérer un impact important en santé publique

RECHERCHE ET DEVELOPPEMENT

X-Rays, MRI and Philips Research c. 1920 - c. 2020

Dirk van Delft

Professor emeritus at Leiden University, former director of the Boerhaave Museum for the History of Science and Medicine, Leiden, the Netherlands

Abstract

Philips encountered X-rays during the First World War, when the deliveries of X-ray tubes from Germany to the Netherlands came to a standstill. Medical doctors turned to the Philips company headquarters in Eindhoven, asking whether their broken tubes could be repaired. Philips had considerable experience with glass and vacuum technology, and a great deal of knowledge about materials. From 1918 onwards, Philips added the production of X-ray tubes to that of lamps – albeit on a small scale. Philips researcher Albert Bouwers was responsible for many interesting innovations in the X-ray tube, which secured a firm position in the market for Philips. This marked the beginning of an expanding range of increasingly diversified and advanced medical products. Philips has now become a global leader of health technology, including imaging technologies such as Computer Tomography (CT) and Magnetic Resonance Imaging (MRI).

Keywords: X-rays, Metalix, MRI, Philips, Healthcare

Résumé

Philips : Rayons-X, IRM et Recherche, des années 1920 aux années 2020

Philips s'intéressa aux rayons X pendant la Première Guerre mondiale, lorsque les livraisons de tubes à rayons X de l'Allemagne vers les Pays-Bas ont été interrompues. Les médecins s'adressèrent à Eindhoven, berceau de la compagnie, pour demander si leurs tubes cassés pouvaient être réparés. Philips possédait une grande expérience du verre et de la technologie du vide, ainsi qu'une grande connaissance des matériaux. À partir de 1918, Philips produisit autre chose que des lampes, des tubes à rayons X, mais à petite échelle. Albert Bouwers, chercheur chez Philips, fut notamment à l'origine de nombreuses innovations intéressantes dans le domaine des tubes à rayons X, ce qui assura à Philips une position solide sur le marché. Ce fut la naissance d'une gamme de produits médicaux de plus en plus diversifiés et avancés. Aujourd'hui, Philips est devenu un leader mondial des technologies de la santé, y compris des technologies d'imagerie telles que la tomographie assistée par ordinateur (CT) et l'imagerie par résonance magnétique (IRM).

Mots-clés : Rayons-X, Metalix, IRM, Philips, soin

The Philips company started in the 1890s with the production of carbon filament lamps. In 1914, Philips established a physics laboratory in Eindhoven to reveal the remaining secrets of the incandescent lamp. Research involved electric discharge in gases and fluorescence, which led to new products like neon tubes and FT (fluorescent tube) lamps. Philips' expertise in these fields enabled them to produce their own X-ray tubes in 1918, at the end of World War One. Philips has been involved in medical technology ever since, resulting in the production of iron lungs, hearing aids, electric razors and toothbrushes. After the introduction of MRI-scanners in the 1980s, Philips made major changes to its business activities. Production of lighting, consumer electronics, domestic appliances and personal healthcare ceased. In the 21st century, Philips has transformed from an electronics company to a health tech company.

The beginning of Philips Research: the NatLab

Philips was established in 1891 by Gerard Philips.¹ A remarkable characteristic of the young company was its focus on a single product: the incandescent light bulb, a carbon filament lamp. After a few years, Anton Philips (fifteen years younger than his brother Gerard) joined the company. As a result, Philips began to make a profit. While Anton preferred to devote his efforts to sales, Gerard combined the tasks of a manufacturer/entrepreneur with those of manager and builder. The combination of Anton's capacity for hard negotiations with Gerard's solid organization, sound financial management and open attitude towards technological innovation formed the foundation for an exceptionally strong competitive position for Philips.

To improve production quality, Philips Research was founded in 1914.² Until then, Philips had been able to fend off the competition by appropriating and adapting innovations that had been developed elsewhere. Their strategy had not involved launching original new ideas. This placed the company in a technologically vulnerable position that could only be maintained for as long as the absence of patent law in the Netherlands enabled Philips to copy the inventions of others without penalty. When this legislation was (re-)introduced in the Netherlands, Philips opened its own research laboratory, as General Electric in the United States had done before them.³ Under the directorship of Gilles Holst, the main task of Philips Research was to build up a patent portfolio based on ground-breaking research and consequent new inventions.

It was essential for Holst to be surrounded by excellent scientists. He therefore ensured that the academic climate of his physics laboratory (Dutch abbreviation: NatLab) made people feel that they were working in a high-level scientific environment. Holst encouraged publication in scientific

¹ For a history of the Philips company see: Heerding A. *The origin of the Dutch incandescent lamp industry. The history of N.V. Philips gloeilampenfabriek*. Vol. 1. Cambridge: Cambridge University Press 1986; Heerding A. *A company of many parts*. Vol. 2. Cambridge: Cambridge University Press 1988; Blanken IJ. *The development of N.V. Philips' Gloeilampenfabrieken into a major electrical group. The history of Philips Electronics N.V.* Vol.3. Zaltbommel: European Library 1999; Blanken, IJ. *Under German rule. The history of Philips Electronics N.V.* Vol. 4, Zaltbommel: European Library 1999.

² Boersma K. *Inventing structures for industrial research: a history of the Philips NatLab 1914-1946*. Amsterdam: Aksant academic publishers 2002; De Vries Mark J. *80 years of research at the Philips Natuurkundig Laboratorium 1914-1994*. Amsterdam: Pallas publications 2005; Maas A, Van Delft Dirk. *Philips Research. 100 Years of Inventions that Matter*. Zwolle: W-books, 2014.

³ Whitney Willis R. *General Electric and the Origins of Industrial Research*. New York: Columbia University Press 1985.

journals, which reflected well on Philips, the NatLab and the individual researcher. He also organized colloquia with renowned physicists, who informed the staff members of the NatLab about new developments on the scientific front. Paul Ehrenfest, a Leiden professor of theoretical physics, made dozens of appearances in Eindhoven, and was accompanied by speakers from his own colloquia in Leiden, including Albert Einstein. It considerably enhanced the NatLab's ability to attract academic talent. Some NatLab employees eventually returned to the academic world.

The encounter of Philips and X-Rays

Albert Bouwers and the X-ray programme

Philips' first experience of X-rays occurred during the First World War (1914-1918), when the deliveries of X-ray tubes from Germany to the Netherlands came to a standstill. Medical doctors turned to the laboratory in Eindhoven, asking whether their broken tubes could be repaired. Philips had considerable experience with glass and vacuum technology, and a great deal of knowledge about materials.

From 1918 onwards, Philips started to produce its own X-ray tubes. At the NatLab, researcher Albert Bouwers was the creative brain behind the X-ray programme. He created his own independent position within the NatLab, where he had started as a young researcher who had yet to complete his doctorate. Bouwers had a private secretary, and one of his employees referred to him as a 'grand-seigneur'. His obstinacy led him to consider commercial matters to be less important than technological novelty. Before the production of new X-ray equipment had started in earnest, he had already developed the following innovation.

The Metalix tube

In 1925 Bouwer invented the Metalix tube. Physicians soon discovered that X-ray radiation could pose a health hazard. Doctors working with X-ray equipment on a regular basis needed to be protected from radiation. In the Metalix tube, a large portion of the wall is made of metal, instead of glass. It is surrounded by a layer of lead that blocks any radiation that is not emitted in the desired direction within the tube. The radiation can only leave the tube through a small window. This powerful, concentrated radiation allowed the first images of the heart, lungs and stomach.

Another advantage offered by the Metalix was that it was more compact than conventional tubes. From the moment it was put on sale, the Metalix tube was enthusiastically received and used by doctors and the medical industry. In 1928, Philips started producing portable X-ray appliances such as the Metalix Junior, which made it possible for doctors to make diagnoses at the bedside (Fig. 1.).

In 1927, Bouwers develops a new invention that combines the design of the Metalix tube with the application of a rotating anode – the positively charged electrode that receives the electron radiation transmitted by the cathode. Although the rotating anode was first described in 1898, previous attempts to use it in practice had been unsuccessful. The rotation enabled the parts of the anode that were exposed to the intense electron bundle to continuously alternate, making them less likely to overheat. This made it possible to use a higher radiation intensity, which produced sharper images.

Remarkably, radiologists were not particularly impressed with this mobile X-ray appliance. They feared competition from doctors who were not competent to make judgements.



The Philips mobile Metalix, 1930. The Metalix Junior made it possible for doctors to make diagnoses at the bedside ©Philips Company Archives

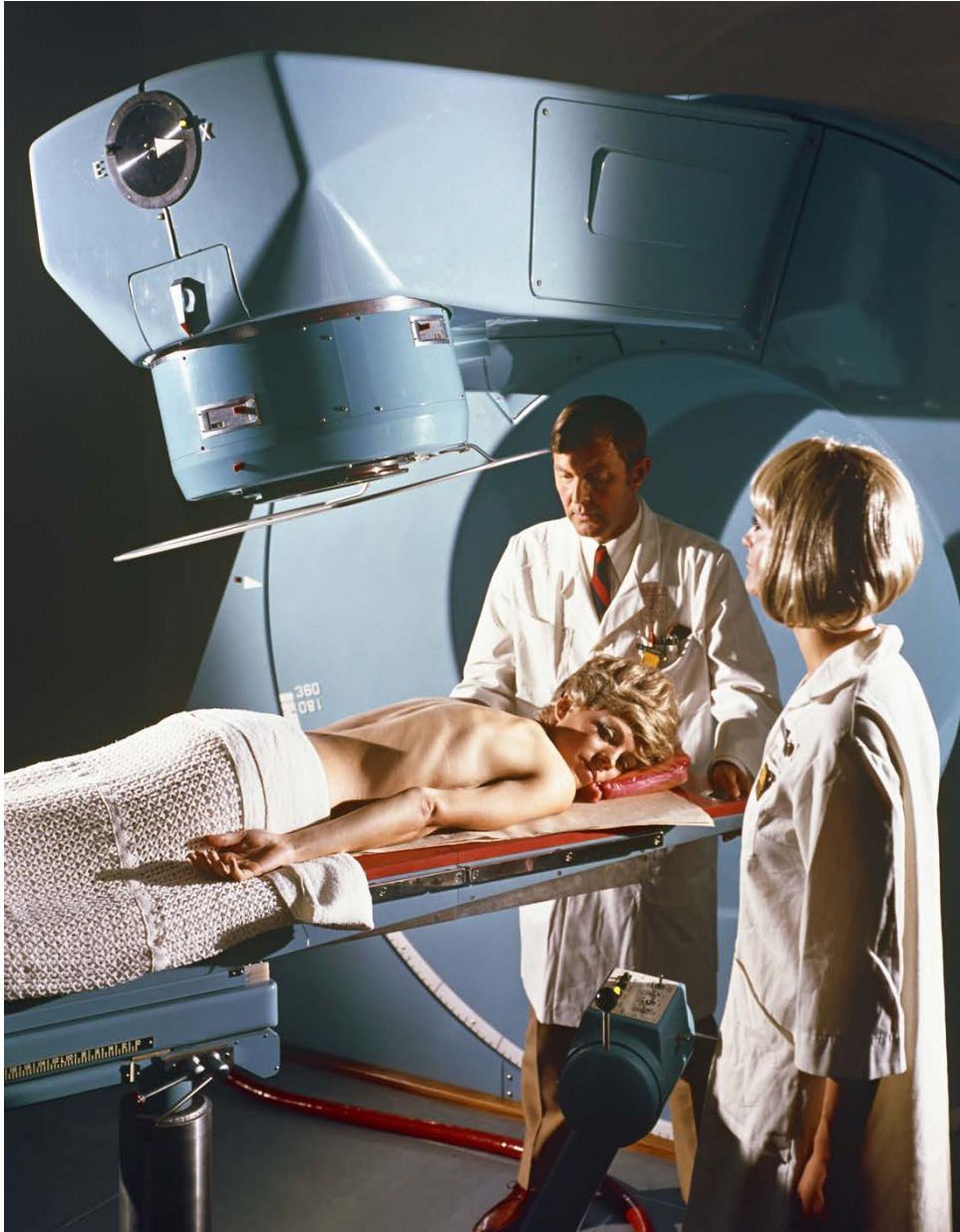
X-Ray, business and health

The sale of X-ray tubes to a small group of demanding customers was quite different from marketing mass products (e.g. light bulbs). Because Philips itself did not possess the necessary expertise, it bought the C.H.F. Müller⁴ firm in Hamburg (which had previously been a major competitor) in 1927. The Müller company had been highly astute in its X-ray tube sales management, and its profits would provide the basis for the research laboratory that Philips established in Hamburg in 1957.

At the initiative of Dr. G.C.E. Burger, the director of Corporate Health Services, and with permission from Anton Philips, the Philips company began using X-rays to examine its employees for signs of pulmonary tuberculosis in the 1920s. The testing programme was gradually extended to include the relatives of Philips employees and the pupils of the Philips schools. Other companies followed suit, and the testing eventually resulted in national campaigns that would reach millions of people in the Netherlands after the Second World War. This was certainly not bad for business.

For a long time, the Philips X-ray department was not profitable. The relatively small group of professional customers, each of whom had specific demands for the tubes, hampered Philips' access to mass production. For Anton Philips, the importance of the X-ray tube lay primarily in the prestige that this service provided to high-level professionals. Being able to contribute to the wellbeing of people made him feel good.

⁴ C.H.F. are the initials of business man Carl Heinrich Florenz Müller.



Philips X-ray device, 1970 ©Philips Company Archives

The development of the MRI scanner

After the Second World War, the television set defined the image of Philips for decades (both literally and figuratively). The rise of consumer electronics (cassette recorder, compact disc, etc.) led the company to change its name from Philips Gloeilampenfabrieken (lightbulb factories) to Philips Electronics. Nevertheless, medical products continued to be part of the portfolio, albeit on a small scale. While the products changed, there was a startling continuity in the underlying technology. For this reason, the introduction of CT-scans (Computed Tomography) in the 1970s and MRI-scans (magnetic resonance imaging) in the 1980s allowed Philips Research to add its own innovations to these new medical devices. At the turn of the century, the Philips company had made a complete transformation from consumer electronics to health-tech.

Philips, a pioneer in Computed Tomography imaging

While the two-dimensional images generated by conventional X-ray imaging are extremely useful, there are occasions when doctors require 3-dimensional images of a patient's internal organs. In 1992, Philips used its C-arm X-ray machine technology to perform Rotational Angiography (RA), in which a series of images is captured as the C-arm rotates around the patient. Viewed in a loop, these images create the impression of a 3D view.

With computing power came Computed Tomography, a technique that uses a narrow X-ray beam to capture multiple images from different angles. These images can then be processed by a computer to build up incredibly detailed cross-sectional images, i.e. showing slices of a patient's internal anatomy. Philips quickly became a pioneer in CT imaging with several world firsts, notably in the development of innovative solid-state X-ray detector technologies that progressively improved image quality while at the same time reducing X-ray dose. The company also pioneered Spectral CT, a technique that delivers high diagnostic quality with a low contrast agent dose, thus making CT's diagnostic capabilities available to vulnerable patients such as those with reduced renal function.

One of Philips' most recent innovations in this field is the Spectral Photon-Counting CT detector (SPCCT). This detector allows CT scanners to perform imaging on a molecular level. By linking specific chemical elements to different colors, black and white CT-images are upgraded to color images, leading to further improvements in precision diagnosis.

Philips and the challenge of MRI

MRI stands for Magnetic Resonance Imaging: powerful magnetic fields make the various tissues in the body visible, and reveal their condition, healthy or otherwise. The first researcher to make a MRI scan of a live human body was the American physician Raymond Damadian, in his Brooklyn laboratory in 1977.⁵ Three years previously, a mouse was the first subject to undergo MRI. In those days scans took hours and provided low spatial resolution.

Philips Research began work on MRI in 1984. The world of MRI brings together diverse technologies: magnets, high current electrical engineering, signaling, electromagnetic waves and signal processing – all at extreme levels of precision. In the development of past products (for example magnetic materials for loudspeakers), Philips Research had built up ample experience of these types of technologies. In its laboratory in Hamburg, under the leadership of Johan Overweg, Philips Research had to face problems like dealing with stray fields (the strength of the magnetic field outside the MRI opening for the patient's body), or with the growing world shortage of helium.

Designing an MRI scanner involves major optimization issues.⁶ How powerful should the magnetic field be? What is the ideal field volume to attain sufficient quality for the creation of images? How large should the MRI opening be (in other words how big can the patient be)? By far the most expensive component is the magnet. In practice, a MRI scanner is made up of a number of coil systems. The outer coil generates a powerful magnetic field. The large magnet makes use of superconductivity that in turn calls for a cryogenic system based on liquid helium –we owe both of these scientific feats to the Leiden low-temperature physicist Heike Kamerlingh Onnes (1853-1926).

⁵ Damadian RV, Goldsmith M., and Minkoff L. NMR in cancer: XVI. FONAR image of the live human body. *Physiol. Chem. Phys.* 1977, 9,1: 97-100.

⁶ Wehrli Felix W. The Origins and Future of Nuclear Magnetic Resonance Imaging. *Physics Today*, 1992, 45, 6: 34-42.

In order to reduce the magnetic field outside the scanner, shield coils are installed in which the current flows in reverse. An additional gradient coil enables the strength of the field in the patient to be adjusted locally, so that the location of the signal can be precisely determined. Detectors capture this signal and the computer converts all these elements into an image. These are complicated machines that combine a range of different technologies: high-power electrical engineering, high-frequency electromagnetic waves, magnet technology, signaling technology and signal processing. Philips currently build their MRI scanners in Schenectady, in the state of New York.



Philips currently builds its MRI scanners in Schenectady, New York ©Philips Company Archives

The integration of MRI scanners into radiotherapy treatment is a recent development, allowing the use of radiation to fight tumors from outside the body. Because the brain can be viewed throughout the process, the radiologist can directly see the impact that the treatment is having. Philips has developed this type of combined system with Utrecht University Medical Centre.

Conclusion

At Philips, the customer now takes center stage: the company aims to respond to customer needs, together with the challenges faced by society as a whole. In the 21st century, Philips aims to respond to trends in modern healthcare. The world population continues to increase and is also ageing. People with chronic diseases now live longer and medical costs are spiraling out of control. Care at home will increasingly replace hospital care. At the same time, people are becoming more aware of the influence of lifestyle on health. In healthcare, the ageing population is an enormous problem that calls for sustainable solutions to prevent costs from becoming uncontrollable.

Bringing an end to the increase in cardiovascular diseases, and making safe and comfortable cities a reality: these are the kind of areas that Philips is increasingly claiming as its own. The result is innovative imaging technologies using low-dose X-ray or ultrasound, or software that enables pacemaker replacement by combining monitoring (using an MRI scanner) with medical intervention.

In the immediate future, the Philips Innovation Center in Eindhoven will focus on so-called breakthrough innovations: major technological discoveries that could potentially earn the company a billion euros or more.⁷ These discoveries will result in products that hopefully will not suffer from costly recalls, as seen recently for millions of ventilators and other respiratory devices.

⁷ *Bits & Chips*, January 30, 2023.

LOGIQUES INDUSTRIELLES

La Compagnie générale de radiologie, 1930-1987 Une trajectoire industrielle interrompue dans l'imagerie médicale

Yves BOUVIER

Professeur d'histoire contemporaine, université Rouen Normandie – GRHis (UR 3831)

Résumé

En 1987, la Compagnie générale de radiologie (CGR) quitta le groupe français Thomson pour passer dans l'orbite de General Electric. Présentée comme l'abandon d'un fleuron national, cette décision interroge les façons dont une entreprise de haute technologie maintient son activité. La CGR symbolisait toutes les étapes du parcours parfait : née avec les appareils d'électrothérapie au milieu du XIX^e siècle (1856), elle avait ensuite accompagné toutes les innovations majeures (rayons X, scanner, IRM), équipé les hôpitaux français en scanners et progressivement regroupé l'industrie nationale sous son nom par une succession de rachats. Cet article retrace ainsi les relations entre industrie et recherche médicale dans le domaine de l'imagerie, à partir des logiques industrielles.

Mots-clés : histoire, radiologie, industrie

Abstract

The Compagnie Générale de Radiologie (1930-1987) : an Interrupted Industrial Trajectory in Medical Imaging

In 1987, Compagnie Générale de Radiologie (CGR) was sold by the French group Thomson to General Electric. Presented as the abandonment of a national jewel, this decision calls into question the ways in which a high-tech company maintains its activity. CGR symbolised all the steps along the perfect path: born with electrotherapy equipment in the mid-nineteenth century (1856), it went on to accompany all the major innovations (X-rays, CT scanners, MRIs), equipping French hospitals with scanners and gradually bringing the national industry under its name through a succession of takeovers. This article traces the relationship between industry and medical research in the field of imaging, from an industrial perspective.

Keywords: *history, radiology, industry*

Dans le secteur de l'imagerie médicale, les relations entre les manufacturiers industriels, les praticiens de santé et les scientifiques de la recherche biomédicale définissent le caractère de haute technologie de cette industrie. Porter l'attention sur les entreprises n'est nullement s'intéresser à ceux qui pourraient apparaître comme de simples exécutants des avancées de la recherche scientifique. À l'opposé, faire des acteurs industriels les seuls promoteurs des transformations de l'imagerie médicale serait de toute évidence disproportionné. Avec l'étude de la trajectoire historique de la Compagnie générale de radiologie (CGR), il ne s'agit pas de mettre au premier plan cette société française, créée en 1930 et disparue en 1987, mais d'interroger ce qui est constitutif de son projet industriel, à savoir les relations continues avec les chercheurs et les praticiens. En arrière-plan du récit classique de l'histoire d'une entreprise singulière, émergent les enjeux d'une industrie de l'imagerie médicale parfois jugée stratégique et de sa capacité à rester sur les techniques les plus innovantes dans la durée. En d'autres termes, notre texte vise à identifier la part organisationnelle et stratégique de la haute technologie dans la lignée des réflexions historiographiques de la dernière décennie¹.

Instrumentation et recherche médicale : le positionnement stratégique de la CGR

Aux origines de la CGR, un demi-siècle d'appareils électromédicaux

L'histoire de l'instrumentation scientifique a mis en lumière, depuis une vingtaine d'années, les liens étroits entre les scientifiques et les fabricants, ceux-ci passant d'une production artisanale à des formes variées de petite industrie. Dans le domaine des instruments médicaux utilisant l'électricité, Paolo Brenni et Christine Blondel ont montré l'imbrication des trajectoires de la famille Gaiffe et des élèves de Claude Bernard². C'est dans ce milieu, en partie structuré lors du Congrès des électriciens de 1881, que fut constituée la CGR, par étapes successives, entre 1856 et 1930. De fait, si la CGR fut officiellement fondée en 1930, elle reprenait des activités existantes et ne manquait pas de souligner son ancienneté dans un récit des origines régulièrement publié. En 1956, la CGR fêta ainsi son centenaire, en référence au premier atelier d'optique ouvert par Adolphe Gaiffe à Paris. Celui-ci s'était associé avec Bruno Abdank Abakanowicz, Ernest Meylan et Arsène d'Arsonval à la fin du siècle pour fabriquer des appareils électromédicaux, son fils poursuivant l'association après le décès de son père en 1887. Passant de la fabrication artisanale à la production industrielle, les sociétés de cette nébuleuse disposaient de compétences dans la mécanique de précision pour fabriquer différents types d'appareils, allant des ampèremètres et voltmètres à des appareils de rayons X dès 1896. En 1904, Arsène d'Arsonval mit ainsi au point un dispositif mobile pour les rayons X, appelé « meuble d'Arsonval » qui fut proposé pour créer des « voitures radiologiques » utilisées par l'armée. Gaiffe fabriquait également des statifs et tables radiologiques de Joseph Belot, alors assistant de Bécclère au Laboratoire de radiologie médicale, et futur président de la société de Radiologie ainsi que secrétaire du *Journal de Radiologie* lors de sa création en 1914. Ces relations entre les enseignants du Collège de France (Claude Bernard, Auguste Tripier, Arsène d'Arsonval), des médecins chercheurs et les artisans devenus manufacturiers débouchèrent sur une collaboration continue, malgré les

¹ Fridenson P. Griset P. Introduction. *Entreprises de haute technologie, État et souveraineté depuis 1945*, IGPDE, 2013 : 5-13.

² Blondel C. Electrical instruments in 19th century France, between makers and users. *History and Technology*, 1997, 13 :157-182 ; Brenni P. Les constructeurs d'appareils radiologiques (1895-1915). In Bordry M, Boudia S ed. *Les rayons de la vie*. Paris. Institut Curie, 2008 : 88-100 ; *Électricité médicale. De l'électrodiagnostic à l'électrophysiologie. Un domaine qui a passionné les radiologues au début du XXe siècle*, Paris : Musée français de la radiologie & de l'imagerie médicale, 2022 : 79 p.

recompositions industrielles. En 1919, les sociétés Gaiffe, Gallot & Cie et Hector Pilon fusionnèrent et choisirent Arsène d'Arsonval, l'un des fondateurs de la Société française de radiologie et d'électricité, comme vice-président. En 1930, cette société fusionna à son tour avec Ropiquet-Hazard-Roycourt, qui était également le regroupement de plusieurs sociétés spécialisées dans les matériels médicaux (aides pour la respiration artificielle, meubles de radiothérapie, etc.), pour donner naissance à la CGR. Henri Cahen fut le premier président, de 1930 à 1937, cédant alors sa place pour une année à Étienne de Lassus.

La multiplication des coopérations

La création de la CGR est donc bien davantage l'aboutissement de décennies de montée en puissance de petits fabricants qu'une rupture franche par l'apparition d'un nouvel acteur industriel. Les continuités avec les décennies antérieures se traduisirent par le maintien des liens avec les milieux médicaux, les dénominations commerciales des appareils fabriqués par la CGR adoptant parfois le nom d'un médecin. Outre Joseph Belot qui continua à travailler avec la CGR dans les années 1930, peuvent être cités : le chirurgien Maurice Heitz-Boyer³, les docteurs de Montpellier, Émile Jeanbrau et Paul Lamarque⁴, pour une table radio-urologique en 1933 ; Georges Pascalis et ses applications en anesthésie ; les médecin et pharmacien militaire Jean-Joseph Didiée et Binot ; Georges Ronneaux, électroradiologiste des hôpitaux de Paris et concepteur d'un statif spécialisé en 1931 ; les médecins Louis Delherm et P. Thoyer Rozat pour un kymographe ; Léon Brillouin et Adolphe Zimmern pour un appareil de mesure de la chronaxie ; Paul Cottenot pour un appareil de radiographie du cœur ; Hippolyte Surmont de Lille pour un fauteuil d'électrothérapie ; René Ledoux-Lebard, chef du service de radiologie des Hôpitaux de Paris, pour un générateur ; les docteurs Georges Dulac, électroradiologiste, de la Fondation Curie, et Maurice Bouchet, otho-rhino-laryngologiste des Hôpitaux de Paris, pour un crâniographe permettant des radiographies faciale et crânienne. L'intensité de ces relations avait pour pendant une participation régulière des directeurs de la CGR, dont Georges Gaiffe, aux conférences organisées par la Société française d'électrothérapie et de radiologie et par la Société de radiologie médicale de France⁵, imposant l'idée d'un seul et unique milieu professionnel.

Si les noms des médecins illustrent bien la volonté de la CGR d'afficher les liens établis avec les cliniciens, l'entreprise commença à commercialiser des gammes d'appareils avec des dénominations propres. Ainsi apparurent les noms Tripharix, Cumulix, Sécurix, Novix, Pulsabloc, Hexabloc, Rectabloc, etc. Après la Seconde Guerre mondiale, seuls ces noms de gamme furent maintenus, avec l'adoption des références aux pierres (onyx, saphir, diamant) pour les générateurs, et aux régions (Provence, Savoie, Bretagne, Anjou, Alsace, etc.) pour les tables radiographiques. Pour autant, les relations étroites avec les médecins et les universitaires n'avaient pas disparu et plusieurs de ces appareils étaient directement issus des recherches menées et des besoins exprimés. Ce fut le cas en particulier de l'Intrix, développé à la demande de Paul Lamarque de Montpellier et qui permettait de soigner les cancers de cavité en apportant les rayonnements à l'intérieur du corps du malade. D'une certaine façon, la CGR assurait la continuité entre le diagnostic et les soins.

³ Vayre P., Jourdain P. Maurice Heitz-Boyer. Mystérieux touche à tout entre l'art, la science et les techniques. Fantomatique Président de l'Académie de Chirurgie, e-mémoires de l'Académie Nationale de Chirurgie, 2006, 5 (2) : 30-41.

⁴ Élève de Jean Bergonié à Bordeaux, Paul Lamarque contribua à installer le service de radiologie à Montpellier. Romieu-Lamarque F. *Paul Lamarque, un gascon pionnier de la radiologie française*, Nîmes : Éditions Lacour, 1996 : 84 p. ; Sénac JP., Lopez E. Un siècle de radiologie à Montpellier, *Études héraultaises*, 2021, 56 : 7-26.

⁵ Nahum H. La Société Française de Radiologie fête ses 100 ans, *Journal de radiologie*, 2009, 90 (2) : 171-172.



Brochure pour l'appareil de radiothérapie Securix, 1953 ©CGR

La prise de contrôle par le groupe Thomson

Sur le plan industriel, les années 1930 furent marquées par des difficultés commerciales et la CGR se tourna vers le groupe Thomson-Houston pour obtenir des prêts financiers. Thomson était déjà un actionnaire minoritaire mais dépassa les 50 % au capital social à la veille de la Seconde Guerre mondiale, en 1939, par la conversion de dettes en actions. En entrant dans le giron de ce groupe diversifié, la CGR bénéficiait de l'appui d'une structure industrielle puissante, tant sur le plan financier que sur la capacité commerciale. Officiellement, la CGR ne fut intégrée dans le « groupe », c'est-à-dire dans la comptabilité consolidée, qu'en 1962. Le contexte de la guerre explique peut-être la lenteur dans le renouvellement du personnel de direction. Hector Pilon, puis Gabriel Boreau, assurèrent la présidence jusqu'en 1954. Leur successeur, Pierre Blanchet, polytechnicien (promotion 1914) et fils d'un agent des Charbonnages, avait fait sa carrière dans différentes administrations et ne quitta le ministère de l'Air qu'en 1946, pour devenir directeur général de la CGR, avant d'en prendre la présidence en 1954⁶. Par la suite, Pierre Blanchet intégra la direction de Thomson, accédant même au poste de directeur général de 1957 à 1959. Force est de reconnaître une rupture dans le parcours professionnel puisque celui-ci, certes ingénieur, n'avait aucune expérience dans le domaine du matériel médical.

Les révolutions manquées de la CGR au temps de la croissance

Entre le début des années 1950 et le milieu des années 1970, la CGR connut une période de prospérité portée par une extension des capacités industrielles, une diversification des fabrications et une expansion commerciale à l'étranger, mais aussi par un retard dans les nouvelles techniques de diagnostic.

Une croissance fondée sur la proximité avec les radiologistes

Les usines de la rue Lacordaire (Paris, 15^e arrondissement) et d'Asnières furent délaissées au profit d'une nouvelle usine construite à Issy-les-Moulineaux et mise en service en 1950, le siège social restant au 34 boulevard de Vaugirard. Des agences commerciales étaient mentionnées à Paris, Bordeaux, Lille, Lyon, Toulouse, Limoges, Caen⁷. Indéniablement, les années 1950 et 1960 furent des années de prospérité. Les bénéfices étaient importants et la CGR vit, comme d'autres sociétés, sa demande de crédit à l'Emprunt national refusée au motif que l'entreprise avait les moyens de financer seule son plan d'extension de l'usine d'Issy-les-Moulineaux⁸.

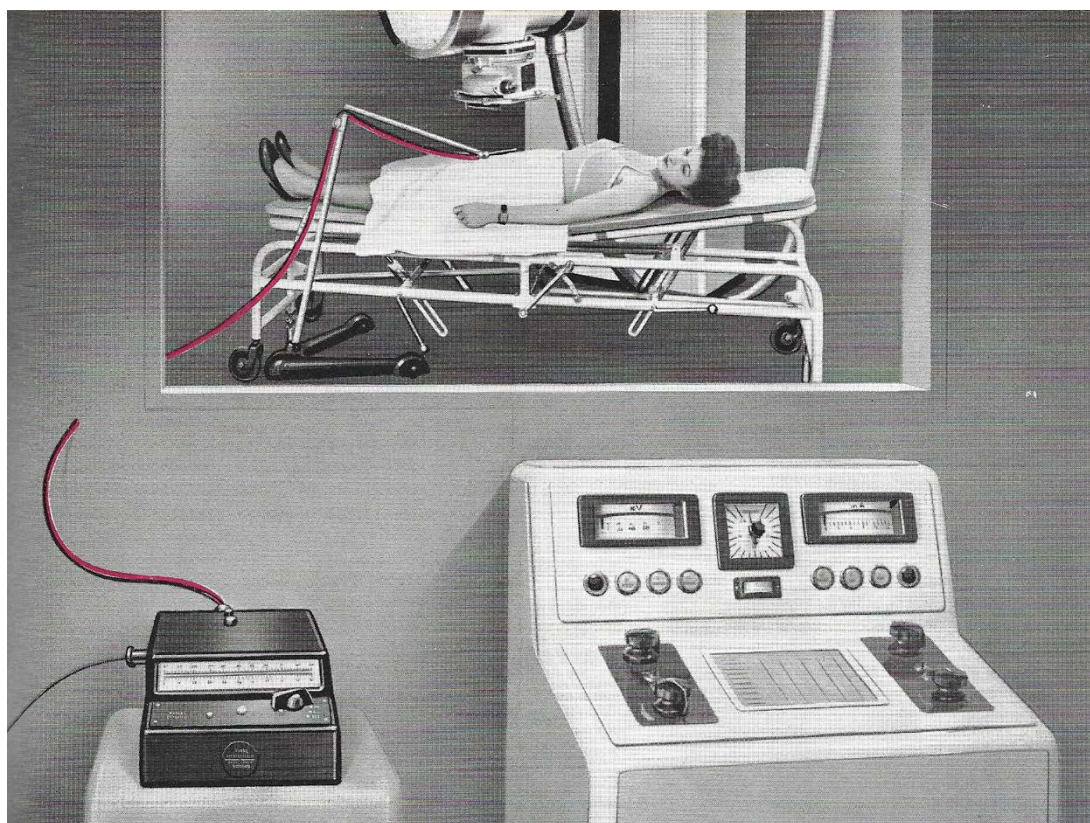
⁶ Joly H., *Diriger une grande entreprise au XX^e siècle. L'élite industrielle française*. Tours : Presses universitaires François-Rabelais, 2013 : 151.

⁷ *Annuaire Desfossés*, 1953 : 1305-1306.

⁸ AN F12-11099 ; direction de l'expansion industrielle, Dossier CGR.



Vue de l'usine d'Issy-les-Moulineaux, au début des années 1950, *Rayonixar*, 1953 © CGR, DR



CGR Dosix. Brochure pour l'appareil de mesure Dosix, associé aux générateurs de radiothérapie, 1953 © CGR, DR

Sous l'impulsion de Pierre Blanchet, en 1952 fut créée la revue *Rayonixar* qui prit le nom de *Revue de la CGR* deux ans plus tard. Dans l'éditorial du premier numéro, Pierre Blanchet, directeur général, rappelait l'historique des anciennes publications⁹. Il expliquait la nécessité de faire naître un titre pour s'adresser spécifiquement au « Corps Médical et des techniciens intéressés aux applications, chaque jour plus étendues, des rayons X »¹⁰. C'était d'ailleurs la raison pour laquelle la ligne éditoriale répondait à « l'austérité des impératifs scientifiques et industriels, inhabiles peut-être à trouver les formules frappantes dont le style dissimule souvent la pauvreté du fond »¹¹. La « collaboration de l'ingénieur et du radiologiste », fondatrice de la CGR, était réaffirmée autour d'un travail « en commun, en étroite et amicale coopération » permettant « d'imbiber » l'ingénieur des désirs du radiologiste¹². Cette ligne directrice fut maintenue par des visites régulières des usines et laboratoires par les sociétés médicales. De nombreuses coopérations jalonnent ces années, comme l'organisation d'un colloque international à Montpellier, avec le soutien de la Ville et de l'université, sur les méthodes de diagnostic par les rayons X¹³.

Les normes, entre sécurité et concurrence

Les risques associés aux rayonnements conduisirent à la mise en place d'un contrôle au niveau national par un arrêté de 1952. Ainsi, pour être commercialisés, les matériels d'imagerie devaient être homologués par la commission interministérielle de normalisation du matériel médico-chirurgical et électro-chirurgical. La liste faisait l'objet d'un arrêté, publié au *Journal officiel*. Avant cela, les aspects techniques étaient vérifiés par un Comité de contrôle des appareils de radiologie et d'électricité médicale. Ce comité était encore rattaché, à la fin des années 1960, à l'Union technique de l'électricité et les essais étaient menés soit au Laboratoire central des industries électriques à Fontenay-aux-Roses, soit dans les locaux des constructeurs. Ces ingénieurs électriciens travaillaient alors avec des médecins. L'ensemble des matériels de la CGR passa donc devant ce comité technique, puis devant cette commission d'homologation¹⁴. Lorsque le test n'était pas satisfaisant, à l'exemple du tube Juvenix HD 801 qui ne passa pas les tests de surintensité au printemps 1968, des modifications devaient être apportées et les tests réitérés. Plus qu'une enceinte de normalisation technique où le SCPRI (service central de protection contre les rayonnements ionisants, dépendant du ministère de la Santé) tenait un rôle prééminent, ces réunions permettent de voir apparaître les concurrences entre manufacturiers, d'autant plus que des représentants des syndicats professionnels des constructeurs en étaient membres.

L'internationalisation réussie

Si la CGR commercialisait ses propres appareils et ceux des sociétés qu'elle reprit au cours des « Trente Glorieuses » dont les firmes Chenaille et Dutertre, elle mettait également à son catalogue des appareils fabriqués par des entreprises étrangères comme les sociétés allemandes Koch & Strerzel et MAN, la société italienne Generay et la firme japonaise Toshiba dès la fin des années 1960. En face d'elle, la Société industrielle d'appareils médicaux et scientifiques (SIAMS) commercialisait des matériels Siemens¹⁵ tandis que d'autres sociétés, plus petites, diffusaient les produits du néerlandais

⁹ *Revue Gaïffe* (1910-1914), *Revue Gaïffe Gallot Pilon* (1922-1930), *Revue CGR* (1930-1935).

¹⁰ Blanchet P. Naissance d'une revue, *Rayonixar*, 1952 (1) : 1-2.

¹¹ *Id.*

¹² Éditorial, *Rayonixar*, 1952 (3) : 1-2.

¹³ Compagnie générale de radiologie, *Colloque international sur les méthodes analytiques par rayonnements X*, Montpellier, 1969.

¹⁴ AN 19780293/1.

¹⁵ Un document manuscrit de 1968 mentionne des interventions diplomatiques probables pour soutenir les matériels Siemens vendus en France. AN 19780293/1.

Philips¹⁶, des américaines White Company ou Dunlee Corp., des japonaises Shimadzu Seisakusho ou Acoma Medical Industrie. De facto, les années 1960 furent marquées par une internationalisation du secteur que la CGR avait parfaitement perçue en réorientant sa stratégie vers les marchés extérieurs à partir de 1963. Dans le cadre du Marché Commun, cette prise en compte était d'autant plus indispensable que Siemens et Philips étaient également très actives. Toutefois, comme dans beaucoup de secteurs industriels, le dynamisme du marché américain conduisit la CGR à s'y implanter en prenant, en 1969, 55 % de la société Teleket afin de développer de nouveaux appareils, mais surtout de bénéficier d'un plus vaste réseau commercial aux États-Unis. Deux ans plus tard, la CGR reprit les 45 % encore détenus par Laboratory for electronics, une entreprise de Boston. En 1970, la CGR absorba le département d'électronique médicale de Westinghouse. Jusqu'en 1975, cette stratégie s'avéra profitable puisque les résultats financiers suivaient et que la part de l'exportation dans le chiffre d'affaires atteint 30 % à cette date¹⁷. L'usine d'Issy-les-Moulineaux fut agrandie et, en 1973, une nouvelle usine fut ouverte à Stains.

Des retards difficiles à combler dans les scanners

Pourtant, le marché des appareils d'imagerie médicale connut une transformation sensible. D'un côté, les utilisations de l'informatique renforçaient les dépenses de R&D pour la mise au point de nouveaux matériels sans cesse plus onéreux, de l'autre, la massification des usages de l'imagerie conduisait à favoriser des appareils simples et moins chers. Illustration des coûts croissants pour les praticiens, la Fédération nationale des syndicats départementaux et des unions régionales des médecins électro-radiologistes qualifiés dénonça la limitation à 25 ans de l'agrément des appareils. La CGR occupait avec un certain succès les appareils de milieu de gamme, à l'instar du Sénographe, conçu avec le Pr. Charles Gros de l'hôpital de Strasbourg, pour dépister le cancer du sein¹⁸.

En revanche, en continuant à penser la recherche médicale par des relations privilégiées avec les milieux hospitaliers, la CGR prit du retard sur la mise au point de ses premiers scanners. Alors que le premier scanner à rayon X fut construit par EMI en 1972, la CGR dut réaliser de gros efforts de R&D pour proposer son propre modèle. Le Densitome, scanner cérébral qualifié de « machine à sauver la vie » par *L'Express*¹⁹, fut conçu avec le Pr. Jean Metzger, neuroradiologiste de La Pitié-Salpêtrière et mis en service dans cet établissement à la fin de l'année 1975. Indéniablement, la présence de la CGR au sein du groupe Thomson-Brandt où se trouvaient également les ingénieurs de Thomson-CSF, avait permis d'effectuer ce rattrapage technique rapide. Surtout, en concevant radiodiagnostic et radiothérapie selon les mêmes logiques, la CGR n'avait pas saisi la mesure de la révolution informatique dans l'élaboration des nouveaux appareils.

La fin d'un fleuron national, déjà distancé dans la compétition mondiale

Les nationalisations de 1982 virent la CGR entrer dans le giron public. Si la société restait une société anonyme de droit privé, son actionnaire principal, à savoir le groupe Thomson, à 65%, avait été nationalisé. Sous la conduite d'Alain Gomez, Thomson chercha à se recentrer sur les métiers des appareils grand public ainsi que sur l'électronique et les télécommunications de Défense²⁰. Très vite, la CGR n'apparut pas comme prioritaire au sein du groupe, d'autant plus que les pertes s'étaient accumulées. Depuis 1978 en effet, les résultats étaient devenus négatifs. En 1982, les pertes s'élevèrent à 540 millions de francs pour un chiffre d'affaires de 3 milliards. En outre, la CGR qui était encore la

¹⁶ Sur Philips, voir la contribution dans ce numéro de Dirk van Delft.

¹⁷ AN 19790648/44.

¹⁸ Pour la médiatisation de ces dépistages, voir par exemple le reportage au journal télévisé du 17 juin 1970. INA, ref : I21330134.

¹⁹ Une image du cerveau fait la couverture du magazine le 16 février 1976.

²⁰ Fridenson P. De la diversification au recentrage : le groupe Thomson (1976-1989), *Entreprises et histoire*, 1992 (1) : 26)41.

seconde firme mondiale en 1974 avec 17 % du marché mondial, avait été reléguée à la 7^e place avec 9 % du marché en 1982.

Les négociations pour une cession au groupe américain Technicare, à la fin de l'année 1982, provoquèrent un vif émoi et le 20 janvier 1983, un communiqué de presse fut diffusé, signé par la plupart des médecins à la tête des services de radiologie en France, demandant à ce que la CGR ne passât pas sous pavillon américain. L'argument avancé était que l'existence d'une industrie française moderne d'imagerie médicale (IRM, médecine nucléaire, radiothérapie) était stratégique pour les médecins et indispensable pour les patients. Dans le contexte des protestations montantes, le gouvernement décida de suspendre cet accord dès février 1983 puis officialisa son abandon le mois suivant. Pour autant, les vellétés de restructuration n'avaient pas disparu et dès le 28 mars 1983, Jean-Pierre Chevènement, ministre de la Recherche et de l'Industrie, proposait que Thomson devînt actionnaire minoritaire de la CGR au profit du CEA et d'un partenaire étranger encore indéterminé, mais qui était en réalité Siemens. De nombreuses notes des conseillers ainsi que les interventions de Jack Ralite, ministre de la Santé puis de l'Emploi, soulignaient les risques de disparition à court terme de toute recherche nationale dans le domaine de l'imagerie médicale²¹.

Comme pour le scanner avec ses modèles ND 8000 et CE 10 000, la CGR avait pris du retard pour les appareils IRM, retard évalué à deux à trois ans par rapport à ses concurrents. Le premier appareil, le Magniscan, ne sortit qu'en 1983, et en particulier grâce aux recherches menées au CEA²². D'une façon générale, les restructurations industrielles des années 1970 n'avaient été que trop timides, la CGR conservant des fabrications mécaniques sans développer assez l'électronique et l'informatique. Le recours à l'endettement pesait lourdement. Mais le reproche qui était désormais fait à la CGR était l'absence d'une stratégie de recherche moderne, en particulier fondée sur les liens avec les laboratoires universitaires dans les nouveaux domaines. Dans la radiothérapie, ces relations avaient été maintenues et la filiale spécialisée, créée en 1972, CGE-MeV, s'appuyait sur la participation des médecins. Pour le radiodiagnostic en revanche, la recherche ne pouvait reposer sur le seul milieu médical. Ces difficultés provoquèrent une dégradation rapide de l'image de la CGR auprès des chercheurs. Pourtant, depuis le début des années 1980, la CGR était nettement privilégiée pour recevoir les commandes des hôpitaux en scanners avec, par exemple, 40 des 43 scanners autorisés en 1983. Dans les mois qui suivirent, des interventions des ministères auprès de Jean Ségué et Daniel Kaplan, respectivement président et directeur scientifique de la CGR, cherchèrent à orienter la recherche de l'entreprise vers des appareils de résonance magnétique nucléaire (RMN) à 15 000 Gauss que la CGR semblait laisser de côté²³.

Après l'alternance politique de mars 1986 et alors que la perspective d'une privatisation des groupes industriels était engagée, des discussions furent de nouveau lancées pour céder la CGR. La situation de la CGR s'était redressée, atteignant l'équilibre financier en 1986. Cette fois-ci l'accord fut bel et bien entériné, en juillet 1987, par un échange entre Thomson et General Electric. Thomson recevait l'électronique grand public et cédait la CGR qui devint General Electric Medical Systems (GEMS). Encore une fois, des inquiétudes de radiologistes s'exprimèrent mais ce furent surtout les médecins thérapeutes, à l'instar d'Alain Laugier, qui cherchèrent à extraire la CGR-MeV et ses appareils de radiothérapie de l'accord. Dans le champ de la radiothérapie en effet, médecins et ingénieurs se retrouvaient à la CGR-MeV de façon informelle mais régulière depuis le début des années 1980. Édouard Balladur, Premier ministre, refusa cette solution. Du côté des praticiens de l'imagerie médicale en revanche, la cession de la CGR fut parfois vécue avec soulagement puisqu'elle permettait désormais de passer commande de matériels moins chers et plus performants, toujours fabriqués dans la moderne usine de Buc (Yvelines).

²¹ AN 19870615-7. Dossier CGR.

²² Griset P Picard JF. *L'atome et le vivant. Histoire d'une recherche issue du nucléaire*. Paris : Le Cherche-Midi, 2015 : 108-129.

²³ AN 19870630-7. Dossier CGR.



Couverture de la brochure pour le Sénographe, 1968 © CGR, DR

Conclusion

La trajectoire de la CGR n'est donc pas si singulière et témoigne, dans le domaine de l'imagerie médicale, de la difficulté à réorienter les stratégies en fonction des innovations techniques. Parfaitement inscrite dans le milieu médical jusqu'aux années 1960, la CGR n'a pas réussi à établir les mêmes relations avec les physiciens et informaticiens pour participer aux révolutions du scanner puis de l'IRM autrement que comme entreprise suiveuse. Mettant sur le marché des appareils de bonne qualité mais onéreux, la CGR avait irrémédiablement perdu des places dans la compétition internationale au milieu des années 1980. Le retard pris depuis le début des années 1970 est d'autant plus étonnant que la CGR appartenait à un groupe industriel majeur dans le domaine de l'électronique et de l'image, groupe fonctionnant de fait davantage comme un conglomérat que dans une logique d'intégration des activités.

PRÉVENTION

L'imagerie médicale comme outil de santé publique : le cas du dépistage de la tuberculose, années 1940-1960

Kylian GODDE

Cermes3, EHES

Résumé

L'attention portée à la contribution de l'imagerie médicale à l'essor de la médecine contemporaine a laissé dans l'ombre d'autres situations dans lesquelles ces technologies ont été utilisées en santé publique, pour dépister des pathologies à l'échelle des populations. À partir d'une enquête socio-historique sur le dépistage radiologique de la tuberculose en France des années 1940 aux années 1960, je montre les spécificités des pratiques et des modes d'organisation mis en place afin de dépister le plus grand nombre possible de cas dans trois situations : au dispensaire antituberculeux, lors des campagnes urbaines de dépistage et lors des examens systématiques de collectivité. Écrire l'histoire de l'imagerie médicale comme outil de santé publique devient l'occasion d'intégrer à nos analyses, au-delà de la quête d'images toujours plus raffinées, d'autres enjeux du déploiement de ces machines, comme l'importance des innovations organisationnelles ou de la mesure du rendement du dépistage.

Mots-clés : dépistage, santé publique, imagerie médicale, prévention, tuberculose.

Abstract

Medical Imaging as a Public Health Tool: the Case of Tuberculosis Screening, 1940s-1960s

The attention to the contribution of medical imaging to the rise of contemporary medicine has led to underestimate other situations in which these technologies have been used in public health, like screening in the general public. Based on a socio-historical investigation of radiological screening for tuberculosis in France from the 1940s to the 1960s, I show the specificities of the practices and modes of organization put in place in order to screen as many cases as possible in three situations: at the tuberculosis clinic, in urban screening campaigns, and in systematic community examinations. Beyond the quest for finer images, writing the history of medical imaging as a public health tool becomes an opportunity to integrate into our analyses other issues related to the deployment of these machines, such as the importance of organizational innovations or the measurement of screening performance.

Keywords: screening, public health, medical imaging, prevention, tuberculosis



Figure 1. Dans le cadre de la campagne d'éducation sanitaire du Comité National de Défense contre la Tuberculose de 1949, le timbre antituberculeux met en scène un dépistage de la tuberculose par radioscopie, surmonté du slogan « Tôt dépisté, vite guéri... ». © avec l'aimable autorisation de Institut Pasteur/Archives CNDT-Fondation du Souffle.

L'imagerie médicale est depuis la fin du XIX^e siècle un outil privilégié de la médecine¹. Rayons X et ultrasons, scanner et IRM sont autant d'innovations et de machines qui lui ont permis d'acquérir une place centrale dans nos systèmes de santé contemporains². L'histoire de l'imagerie médicale a surtout insisté sur le raffinement de la qualité des images et l'amélioration de la capacité diagnostic des machines, et leurs conséquences pour la prise en charge des personnes. Pourtant, ces récits laissent dans l'ombre d'autres situations dans lesquelles ces machines « à voir dans le corps » ont été utilisées en santé publique, pour dépister des pathologies à l'échelle des populations et faciliter l'accès aux soins de personnes ignorant leur maladie. À partir de mon enquête sur le dépistage de la tuberculose dans la France des années 1940 aux années 1960, je propose d'écrire une histoire de l'imagerie médicale comme outil de santé publique qui mette en lumière d'autres aspects du déploiement de ces technologies pour la santé publique, comme la sécurité des machines, les innovations organisationnelles ou le rendement des examens.

Dans le dernier quart du XIX^e siècle, la tuberculose devient une maladie infectieuse au gré de l'essor de la bactériologie. Le développement dans le corps humain du bacille identifié en 1882 par Robert Koch provoque d'importantes lésions, le plus souvent dans les poumons. Dès la fin du siècle, les spécialistes de la tuberculose ont utilisé les techniques d'imagerie médicale afin d'améliorer le diagnostic de la maladie³ : c'est la quête des opacités et des tâches pulmonaires sur les écrans des machines. Mais la tuberculose est également considérée comme une maladie sociale, pour laquelle les conditions de vie et les inégalités sociales sont un facteur déterminant des trajectoires pathologiques des malades. Dans le cadre de la lutte contre les fléaux sociaux en France, la prévention de la tuberculose devient un objectif prioritaire de santé publique des années 1910 aux années 1970⁴. Le dépistage radiologique est alors, parmi d'autres moyens, au cœur de la prophylaxie de la maladie auprès des populations⁵. Son objectif est de parvenir à identifier le plus précocement possible les personnes malades afin de les prendre en charge avant que leurs lésions ne s'aggravent⁶. C'est le fameux slogan « tôt dépisté, vite guéri » de la campagne du timbre antituberculeux de 1949 (Fig.1) : le dépistage radiologique fonctionne quand il permet de ramener dans le système de santé des personnes qui ignorent leur maladie.

Comment dépister des populations entières et, particulièrement, des publics qui ne s'inquiètent pas encore pour leur santé ? Au-delà d'une focale sur les institutions les plus prestigieuses – hôpital en tête – le cas du dépistage de la tuberculose permet de mettre en lumière d'autres modes d'organisations des pratiques médicales, de savoirs sur la maladie et de formes d'innovations pourtant cruciaux pour penser l'allocation des ressources de l'imagerie médicale et les formes de priorisation en santé. Dès les années 1930, la possibilité d'un dépistage radiologique de masse des populations devient un nouvel

¹ Je remercie Pierre Robicquet, Victoria Brun, Léo Mignot, Simone Bateman, Luc Berlivet, ainsi que le lecteur anonyme des *Cahiers* pour leurs lectures et commentaires précieux sur différentes versions de ce texte.

² Sur l'histoire de l'imagerie médicale, et plus particulièrement de la radiologie, voir Thomas AM, Banerjee AK. *The History of Radiology*. New York: Oxford University Press, 2013. Voir également Kevles B. *Naked to the Bone: Medical Imaging in the Twentieth Century*. Reading: Addison-Wesley, 1998.

³ Sur l'invention du diagnostic radiologique de la tuberculose, voir Pasveer B. Knowledge of shadows: The introduction of X-ray images in medicine. *Sociology of Health & Illness*, 1989, 11,4 :360-81.

⁴ Sur la genèse française de la lutte antituberculeuse, voir Guillaume P. *Du désespoir au salut : le tuberculeux aux XIXe et XXe siècles*. Paris : Aubier, 1986.

⁵ En 1960 par exemple, les organismes de dépistage de la Seine réalisent à eux seuls 1,5 millions d'examen systématiques. Archives de Paris, cote 109W32, Rapport d'activité des services d'hygiène de la Seine, janvier 1964.

⁶ Sur la force de l'idée en médecine du bénéfice thérapeutique du dépistage précoce, voir Löwy I. *Preventive strikes: Women, precancer, and prophylactic surgery*. Baltimore: Johns Hopkins University Press, 2010.

horizon des politiques antituberculeuses à l'international⁷. Je décris ici les trois principales formes du dépistage radiologique de la tuberculose qui coexistent en France des années 1940 aux années 1960 : le dépistage en dispensaire antituberculeux, les campagnes de dépistage urbaines, et le dépistage systématique des collectivités. Il s'agit d'écrire une histoire attentive aux conditions de possibilités de réalisation des examens radiologiques : une histoire dans laquelle des machines utiles ne sont pas forcément des appareils de dernière génération et où les innovations organisationnelles comptent plus que le raffinement des images, une histoire où atteindre des populations qui ne se savent pas malades n'est jamais évident, une histoire enfin où les ressources financières limitées et les difficultés d'équipement menacent chaque jour la possibilité même du dépistage radiologique de la tuberculose.

Un dépistage au dispensaire antituberculeux

La radiologie, un outil parmi d'autres de prévention

Dans les années 1940 et 1950, le dépistage de la tuberculose par l'imagerie médicale est une activité ordinaire des dispensaires antituberculeux depuis deux décennies. Ce dernier est un établissement de santé assurant la prophylaxie de la tuberculose (notamment avec la vaccination par le BCG), l'éducation à la santé, la surveillance des malades auprès des populations. Au dispensaire, le dépistage radiologique est donc un outil parmi d'autres de prévention. Le fonctionnement du dispensaire est encadré par la législation antituberculeuse⁸, et afin d'assurer la liaison avec les hôpitaux et les sanatoriums – et remplir son rôle de « pivot » de la lutte antituberculeuse – il doit être ouvert toute l'année, doté d'un personnel fixe et dédié, équipé d'un laboratoire de bactériologie et d'appareils de radioscopie et se consacrer uniquement à la tuberculose. La loi Bourgeois de 1916 prévoit entre autres que des établissements soient implantés sur tout le territoire métropolitain. À la fin de la Seconde Guerre mondiale, plus de 800 dispensaires sont en activité en France. Ils sont 950 en 1960. Au dispensaire, le dépistage radiologique fait partie des examens de routine pour toute personne se présentant au dispensaire. Accessible à tout le monde en théorie, l'activité de ce dernier dépend en pratique de celles et ceux qui viennent jusqu'à lui.

Un premier enjeu du déploiement de l'imagerie médicale au dispensaire est le rôle central des politiques d'équipement. Depuis les années 1930, le dépistage radiologique est généralement réalisé avec deux machines différentes. D'un côté, la radioscopie consiste en l'examen sur un écran fluorescent de l'image d'un corps exposé aux rayons X. Elle nécessite une longue durée d'exposition afin que les médecins examinent en temps réel les poumons des malades. De l'autre côté, la radiophotographie désigne le fait de réaliser un cliché de l'image obtenue à la radioscopie et permet de garder une trace de l'examen effectué. Ces premières machines occupent la plupart des dispensaires antituberculeux, contrairement aux secondes qui sont réservées aux hôpitaux et aux dispensaires des grands centres urbains. Les radioscopies produisent des images grossières, mais sont amplement suffisantes pour effectuer un premier diagnostic.

⁷ Voir Bynum H. *Spitting Blood. The History of Tuberculosis*. Oxford : OUP, 2012. Sur le cas britannique, voir Bryder L. *Below the magic mountain : a social history of tuberculosis in twentieth-century Britain*. Oxford : OUP, 1988. Pour la place centrale des campagnes de dépistage radiologique en Nouvelle-Zélande, voir Dunsford D. "Seeking the prize of eradication: a social history of tuberculosis in New Zealand from World War Two to the 1970s", thèse de doctorat, University of Auckland. 2008. Pour le cas australien, voir Tyler P J. *No charge, No undressing. Fronting up for good health*. Sydney : Community Health and Tuberculosis Australia. 2003.

⁸ Pour une histoire du dispensaire antituberculeux en France, voir Poncelet S. *Le dispensaire antituberculeux ou la difficile émergence d'un établissement prophylactique (1901-1943)*, thèse de doctorat, Université Paris 1 Panthéon-Sorbonne. 2020.

Les dispensaires face aux radiations ionisantes

Dans les années 1950, le recours au dépistage radiologique devient l'objet d'importantes controverses quant aux risques liés aux radiations ionisantes⁹. Si la radiologie dépiste des lésions, elle abîme aussi les corps, brûle les tissus, et menace dans la durée la santé des personnes qu'il s'agissait précisément de protéger. Mais le risque n'est pas équivalent pour toutes les techniques de radiologie et les radiophotographies exposent à des doses de rayons X largement inférieures à celles des radiosopies. Ces controverses ont une grande visibilité publique et les dispensaires antituberculeux rapportent voir de plus en plus d'individus refuser de « passer à la scopie ». Alors que les pouvoirs publics et les élites médicales appellent à limiter la répétition des examens, le dispensaire subit la concurrence d'autres institutions mieux équipées, comme la médecine du travail¹⁰. Dans les années 1960, les pouvoirs publics financent exclusivement des appareils de radiophotographie dans les dispensaires antituberculeux, mais la faiblesse des fonds disponibles exclue la majorité des dispensaires de cette politique d'équipement, qui seront progressivement fermés ou reconvertis.

Les concurrences entre différents appareils d'imagerie médicale ne sont pas propres au dépistage radiologique de la tuberculose et le souci de minimiser l'exposition aux radiations des machines traverse l'ensemble de la radiologie. Ici, c'est la sécurité des machines pour les patients et non la qualité des images qui amène médecins et administrateurs à discriminer les techniques de radiologie entre elles.

Des campagnes de dépistage urbaines

La ville comme laboratoire

Une autre forme de dépistage radiologique de la tuberculose, plus rare mais plus spectaculaire, est liée aux expérimentations de grandes campagnes de dépistage systématique mises en œuvre en France à partir du milieu des années 1940. Ces dernières consistent en l'organisation temporaire d'un dépistage radiologique des populations en dehors de toute infrastructure de santé, généralement au milieu des villes. Les campagnes de dépistage nécessitent une intense mobilisation à la fois associative, médicale et politique qui doit permettre de faire connaître le dépistage à la population ciblée et garantir qu'elle se présentera en nombre devant les machines. Elles reposent en outre sur la concentration d'importantes ressources financières et matérielles sur un temps limité. Ces campagnes

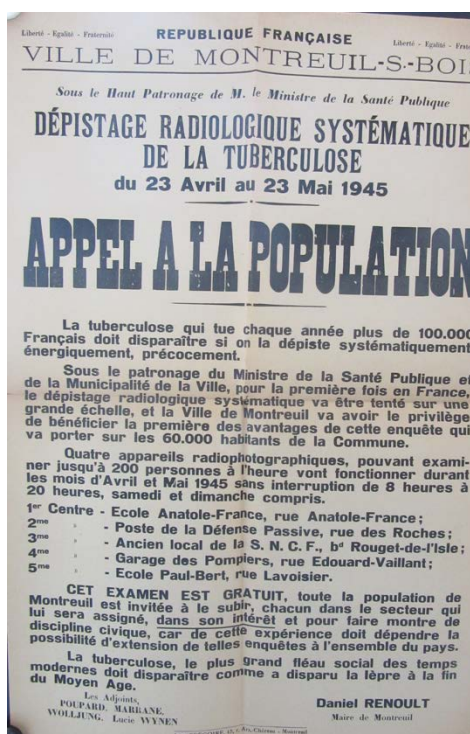


Figure 2. La campagne de dépistage radiologique de la tuberculose de Montreuil en 1945 est un véritable laboratoire des politiques de prévention. Elle teste la possibilité de dépister la plus grande partie possible de la population de la ville sur un temps limité. © avec l'aimable autorisation des archives municipales de Montreuil, cote 7121.

⁹ Dès 1956, les controverses sur les radiations ionisantes et les mesures à adopter entrent à l'Académie Nationale de Médecine. Pour la tuberculose, voir par exemple Bernard E, Tubiana et Ioanniu. A propos des radiations ionisantes en pratique pneumologique. *Bulletin de l'Académie nationale de médecine*. 1958, 142, 11-12 : 339-43.

¹⁰ Les médecins des dispensaires antituberculeux alertent régulièrement le ministère de la Santé publique et de la Population sur ces concurrences. Voir les rapports des réunions annuelles des médecins de dispensaires de 1954 à 1966. Archives nationales, cote 19760164/98.

permettent d'examiner un autre enjeu de l'utilisation de l'imagerie médicale en santé publique : l'importance des innovations organisationnelles.

La ville de Montreuil (Seine-Saint-Denis) a été à ce titre un laboratoire du changement d'échelle des politiques de dépistage. En 1945, à la faveur de la collaboration entre le dispensaire antituberculeux, la mairie et d'autres institutions d'hygiène sociale, une campagne de deux mois est organisée pour mesurer l'incidence de la tuberculose dans la ville (Fig.2). Les campagnes de dépistage systématique se distinguent par l'ampleur des ambitions affichées : vérifier la présence de lésions tuberculeuses dans les poumons d'individus habituellement hors de portée de la santé publique et de ses institutions et cibler celles et ceux que le dispensaire n'atteint pas d'ordinaire.

L'innovation principale ne porte à nouveau pas sur la qualité des images, mais sur l'organisation même du dépistage. L'affiche de promotion de la campagne de Montreuil la décrit en ces termes : « quatre appareils radiophotographiques, pouvant examiner jusqu'à 200 personnes à l'heure vont fonctionner durant les mois d'avril et mai 1945 sans interruption de 8h à 20h, samedi et dimanche compris ». La concentration du temps de la prévention est aussi celle des ressources, quand des moyens exceptionnels (vis-à-vis des standards habituels de la santé publique) sont temporairement mis à disposition. Organiser une campagne de dépistage pour le plus grand nombre est ici une affaire de rythme, de cadence.

Des innovations centrées sur la cadence

Le format « campagne » contribue à valoriser certaines formes d'innovation pour tenir la cadence. C'est le cas de l'essor des camions de dépistage radiophotographique¹¹ dans les années 1950 qui rend possible les contrôles radiologiques mobiles. Innovations techniques, parce qu'il faut faire tenir à l'intérieur d'un camion des espaces d'analyse et de consultation, les appareils d'imagerie et l'ensemble des autres machines qui en assurent le fonctionnement. Innovations sociales, parce que l'utilisation des camions implique à la fois de préparer un individu alors qu'un autre est déjà sous les rayons afin de minimiser le temps passé entre chaque image produite tout en planifiant le circuit du camion dans la ville pour toujours dépister de nouvelles populations. En 1965, un responsable de l'hygiène sociale de la Seine commente ainsi leur utilisation :

C'est de beaucoup le procédé le plus rentable et, en même temps, le plus spectaculaire. Il permet d'élever le rythme des examens de telle sorte que l'on peut voir 2000 malades par mois, alors qu'avec les convocations [en dispensaire] ce chiffre est réduit à 500, avec un travail préparatoire énorme. Le dépistage sur place, bien utilisé, doit permettre, dans un délai d'un ou deux jours, de dépister toute la population qui ne l'est pas encore¹².

Le succès des campagnes est intimement lié à la cadence des examens et leur mise en œuvre a des effets pérennes sur les autres activités de prévention de la tuberculose. A la suite d'une nouvelle campagne de dépistage en automne 1965, l'Office Public d'Hygiène Sociale de la Seine compare le nombre d'examen effectués par les camions radiologiques à ceux réalisés par des dispensaires dans plusieurs villes de banlieue parisienne¹³. Selon son rapport, huit jours de campagne par camion à Vanves ont permis de dépister plus de 700 personnes, 19 jours de campagne à Montrouge ont permis de réaliser 4685 examens, alors que les dispensaires des deux villes ont respectivement effectué 2990 et 2091 examens durant les 21 mois qui ont précédé. Si elle ne permet pas forcément de diagnostiquer un grand nombre de nouveaux cas, la campagne urbaine permet d'atteindre des populations d'ordinaire

¹¹ Des camions de dépistage radioscopiques ont déjà été utilisés durant l'entre-deux-guerres, la plupart du temps sur un mode expérimental. On peut aussi penser aux « Petites Curies » construites par les équipes de Marie Curie et dépêchées auprès des chirurgiens sur les champs de bataille pendant la Première Guerre mondiale. Voir Viet V. *La santé en guerre 1914-1918. Une politique pionnière en univers incertain*. Paris : Sciences Po. Les Presses, 2015 : 242-50. Voir aussi dans ce numéro, la contribution de Natalie Pigéard-Micault.

¹² Rapport d'activité des services d'hygiène de la Seine, janvier 1964. Archives de Paris, cote 109W32.

¹³ Rapport campagne SOS Tuberculose, 1965, Archives de Paris, cote 109W32.

hors d'atteinte du dispensaire. Les innovations les plus valorisées sont pour cette raison celles qui favorisent l'adoption d'un rythme soutenu durant toute la durée d'une campagne.

Le dépistage systématique des collectivités

Les collectivités face à l'impératif du rendement

Les examens systématiques de collectivité sont la dernière forme de dépistage radiologique de la tuberculose. Ils consistent à dépister à intervalles réguliers la population entière d'une collectivité et reposent là encore sur une innovation organisationnelle. Différentes collectivités réalisent ces dépistages dans les années 1940, que ce soit par obligation légale ou par mobilisation institutionnelle : on peut penser à l'armée, au personnel soignant des hôpitaux, aux écoles et à certaines universités, aux compagnies de chemins de fer, à certaines industries comme les mines ou les aciéries¹⁴. L'idée est de s'appuyer sur une infrastructure existante (en termes d'institutions, de ressources et de personnel) qui facilite le dépistage des individus rassemblés au sein d'une collectivité. Le cas des examens systématiques de collectivité permet d'analyser un autre aspect de l'utilisation de l'imagerie médicale en santé publique : la mesure du rendement et ses effets.

Dans les années 1950, les services de dépistage des collectivités publient régulièrement des rapports sur les examens effectués. Parmi eux, le service de médecine préventive de l'industrie de la métallurgie grenobloise publie en 1958 un bilan¹⁵ des dépistages radiologiques réalisés depuis 1942. Ces examens de collectivité ont lieu dans le cadre de l'essor de la médecine du travail dans les années 1950 alors que la tuberculose est un des problèmes les plus fréquents chez les ouvriers de la métallurgie. Dans ce rapport, les médecins se félicitent de la multiplication du nombre d'examens effectués, de 3 000 environ en 1942 à plus de 10 000 en 1957 et de leur capacité à atteindre une part toujours plus grande des travailleurs de ce secteur. Pourtant, sur la même période, le nombre de cas de tuberculose dépistés chaque année diminue fortement, de 3% environ au début des années 1940 à moins de 0,3% au milieu des années 1950.

Ces rapports abondent tous dans la même direction. Dépister une nouvelle population permet d'amener des individus ignorant leur tuberculose à se soigner et donc de limiter efficacement la morbidité tuberculeuse au sein d'une collectivité, mais la surveillance régulière et la répétition des examens ne permet pas de décupler le nombre de nouveaux cas dépistés. D'un point de vue clinique, un dépistage précoce est toujours une bonne nouvelle et les médecins souhaitent pouvoir dépister tous les cas de tuberculose. Mais les préoccupations pour la mesure du rendement des activités de santé publique témoignent des difficultés à atteindre la totalité des populations avec des moyens limités. L'accent mis dans les années 1960 sur les examens systématiques de collectivité a pour conséquence de voir l'augmentation du nombre d'examens concerner toujours la même partie de la population, c'est-à-dire les milieux scolaires, étudiants et les grandes entreprises, alors même que les personnes n'appartenant pas à ces collectivités, comme les travailleurs et travailleuses des petites entreprises, les personnes retraitées et les populations rurales en sont presque toujours exclues.

¹⁴ Un bon exemple est l'essor du dépistage radiologique des cheminots. Lamoureux D. Le combat des cheminots contre la tuberculose (1919-1939). *Revue d'Histoire de la Protection Sociale*, 2008, 1, 1 : 59-77.

¹⁵ Fabre A, Cau G. Résultats statistiques du dépistage systématique radiologique de la tuberculose dans le même groupe de population, de 1949 à 1957, et comparaison avec d'autres groupes sociaux. *Revue de la Tuberculose*. 1958, 22, 4 : 411-5.

Le coût de la prévention

Dans les années 1950, les personnels de santé ont intériorisé cet impératif du rendement, et s'interrogent continuellement sur les limites des examens systématiques. En 1951 déjà, des médecins publient un rapport sur les effets de la répétition régulière du dépistage sur une même population¹⁶ dans la *Revue de la Tuberculose* (Fig.3) à partir d'une méta-analyse de la littérature radiologique.

Leur rapport met en évidence une baisse du « rendement relatif » (c'est-à-dire du nombre de nouveaux cas dépistés par rapport au nombre total d'individus examinés) des dépistages de collectivités : en volume, le 2nd examen ne permet de dépister des nouveaux cas qu'à hauteur de 35% du nombre de tuberculoses dépistées lors du premier examen ; le 3^{ème} examen, 29,7% ; et ce nombre diminue jusqu'au 7^{ème} examen, pour lequel ce taux est de 12%. Les auteurs proposent également une traduction économique de cette situation : le prix de revient du dépistage d'un nouveau cas est multiplié par 8, de 100 000 Frs au 1^{er} examen à 830 000 Frs au 7^{ème}. Dans les années 1970, les pouvoirs publics appellent à renoncer au dépistage systématique en raison de son faible rendement : la répétition des examens rend trop coûteux le dépistage de nouveaux cas de tuberculose. L'invocation de considérations économiques n'a rien d'étrange en santé publique, l'allocation de ressources financières limitées et la nécessité de prioriser étant deux caractéristiques centrales de ce champ d'activité. Dans cette situation, une bonne nouvelle épidémiologique – de moins en moins de nouveaux cas de tuberculose dépistés durant des campagnes de dépistage systématique – devient un problème politique et administratif : comment faire accepter de supporter le coût des campagnes à des collectivités alors même que leurs effets sur la santé des populations deviennent de plus en plus marginaux ?

Conclusion

Cette brève incursion dans la lutte antituberculeuse française des années 1950 permet de mettre en évidence les trois principales formes de dépistage de la tuberculose qui, sans être exhaustives, donnent à voir certains enjeux propres au déploiement de l'imagerie médicale en santé publique. D'un côté, le dispensaire est une institution de prophylaxie antituberculeuse chargée d'assurer la prévention de la maladie dans un secteur administratif mais dépendante pour y parvenir du choix des populations concernées de se présenter sur place. En son sein, le dépistage radiologique est une activité de prévention parmi d'autres. Les campagnes urbaines de dépistage permettent quant à elles d'examiner en un temps limité un grand nombre de personnes sans tri *a priori*, mais nécessitent une intense et coûteuse mobilisation pour être mises en œuvre. Enfin, l'essor des dépistages systématiques de collectivité permet le suivi de la santé pulmonaire de certains groupes sociaux – tout en laissant de côté les individus non attachés à une collectivité – mais la baisse de rendement des examens et l'augmentation du coût de la prophylaxie rendent difficiles aux yeux des décideurs le maintien d'une telle politique de santé sur le long terme. Dans ces trois formes, le dépistage ne se fait jamais à l'échelle de toute la population, malgré les ambitions d'une santé publique universelle de ses promoteurs, et cible plutôt des groupes déjà définis administrativement, comme un secteur, une ville, ou une collectivité.

En France, ces trois formes de dépistage ont coexisté des années 1940 aux années 1960, et ont constitué un terrain d'expérimentation privilégié du changement d'échelle des politiques de lutte antituberculeuse des années 1950. Leur cohabitation a parfois été l'occasion de collaborations entre différentes institutions de médecine sociale, comme à Montreuil. Dans d'autres situations, elle s'est accompagnée d'une sévère mise en concurrence : les grandes campagnes urbaines et les examens systématiques de collectivité ont fragilisé la place des dispensaires dans la lutte antituberculeuse, contribuant à leur fermeture ou leur reconversion dans les années 1960. Dans le même temps, les coûts

¹⁶ Bariéty M, Coury C. A propos du dépistage radiologique itératif de la tuberculose pulmonaire (examens systématiques périodiques et morbidité tuberculeuse). *Revue de la Tuberculose*. 1951, 15, 1-2 :19.

importants, la crainte des radiations, et le faible rendement sur le long terme décrédibilisent les campagnes urbaines et dans les collectivités alors que la tuberculose perd son statut de fléau social prioritaire. Dans les années 1970, seules des enquêtes auprès des groupes à risque continueront d'être organisées.

Analyser le déploiement du dépistage radiologique en santé publique permet de réintégrer des enjeux souvent absents des débats sur l'innovation en imagerie médicale et ses promesses, qui se focalisent trop étroitement sur des objectifs cliniques. Au-delà de la quête d'une image toujours plus fine et d'un diagnostic toujours plus précis, surgissent alors d'autres dimensions et d'autres contraintes du travail de détection des lésions et d'amélioration de la prise en charge. Les dégâts sur les corps occasionnés par les examens, la mesure de leur rendement voire de leur rentabilité, les ressources financières qu'ils nécessitent et la cadence de leur mise en œuvre sont autant de points d'entrée pour penser le travail de priorisation et de distribution de ressources d'emblée limitées au sein d'un système de santé. Après tout, c'est bien en s'appuyant sur des « machines à voir » banales et des images grossières que les personnels effectuant les dépistages radiologiques ont contribué à diminuer l'impact d'un fléau social comme la tuberculose dans la France des années 1950.

TABLEAU I

INFLUENCE DE LA RÉPÉTITION ANNUELLE DU DÉPISTAGE SYSTÉMATIQUE
SUR LE RENDEMENT MÉDICAL ET LE PRIX DE REVIENT
(par rapport à l'examen initial, et pour un groupe permanent de sujets).

	Rende- ment relatif	Rendement absolu pour 1 000 sujets examinés (Taux moyen théorique [1])				Prix de revient du dépistage d'un cas de tuberculose active (2)
		Tuberculoses bacillifères	Total des tuber- culoses évolu- tives	Tub. inactives	Total des tuber- culoses dépistées	
	%					FR.
Primo-dépistage.	100	1 à 1,5	4	6	10	100 000
2 ^e examen	35,34	0,35 à 0,53	1,4	2	3,5	285 000
3 ^e examen	29,7	0,3 à 0,45	1,2	1,8	2,97	333 000
4 ^e examen	26,5	0,26 à 0,4	1,06	1,5	2,65	385 000
5 ^e examen	20,1	0,2 à 0,3	0,8	1,2	2,01	500 000
6 ^e examen	15,5	0,15 à 0,22	0,62	0,9	1,55	660 000
7 ^e examen	12	0,12 à 0,18	0,48	0,7	1,22	830 000
10 ^e examen (3) . .	22,1	0,22 à 0,33	0,84	1,3	2,2	—
20 ^e examen (3) . .	21,1	—	—	—	—	—

(1) Etabli à titre indicatif à partir du taux général moyen, tel que nous l'avons défini et calculé dans un précédent travail d'après un grand nombre de statistiques.
 (2) Prix moyens théoriques en 1949.
 (3) D'après une statistique seulement.

Figure 3. La mesure du rendement des activités de prévention est une préoccupation constante en santé publique. Ici, les auteurs mettent en équivalence le rendement épidémiologique des examens (le nombre de nouveaux cas) avec le coût supporté par la collectivité pour chacun de ces cas. © avec l'aimable autorisation de BIU Santé médecine - Université Paris Cité

TRANSFORMATION DES ENJEUX PROFESSIONNELS

La radiologie interventionnelle : enjeux juridiques de l'entrée d'une spécialité dans le soin

Léo MIGNOT

Centre Émile Durkheim, UMR 5116, CNRS, Sciences Po Bordeaux, Université de Bordeaux

Résumé

Née dans les années 1960, la radiologie interventionnelle (RI) recouvre les actes médicaux invasifs réalisés sous guidage d'un moyen d'imagerie. Bien que proposant de nouvelles possibilités de prise en charge et différentes innovations thérapeutiques, celle-ci a peiné à obtenir une reconnaissance auprès du grand public et des agences de santé. En proposant de retracer l'histoire de la spécialité et ses conditions d'émergence, cet article éclaire les facteurs explicatifs de cette lente diffusion. Sont notamment mis en avant les enjeux juridiques et concurrence entre spécialités médicales (radiologie et chirurgie). Le contexte d'implémentation des techniques de RI, marqué par la lutte entre professionnels pour la maîtrise des actes et l'accès aux patients, éclaire ainsi les résistances auxquelles elles ont dû faire face.

Mots-clés : radiologie interventionnelle, médecine, professions, innovation, sociologie

Abstract

Interventional Radiology: the Jurisdictional Issues Surrounding the Entry of a Speciality into Healthcare

Introduced in the 1960s, interventional radiology (IR) refers to invasive medical procedures performed under the guidance of an imaging device. Despite offering new treatment options and a number of therapeutic innovations, it has struggled to gain recognition from the public and health authorities. By tracing the history of the specialty and the conditions of its emergence, this article sheds light on the factors that explain this slow spread. In particular, it highlights jurisdictional issues and competition between medical specialties (radiology and surgery). The context in which IR techniques were introduced, marked by conflicts between professionals over control of techniques and access to patients, sheds light on the resistance they faced.

Keywords : interventional radiology, medicine, professions, innovation, sociology

Ayant vu le jour dans la seconde moitié du XX^e siècle, la radiologie interventionnelle (RI) recouvre les actes médicaux invasifs réalisés sous guidage d'un moyen d'imagerie. Après avoir initialement proposé des solutions de traitement ou de diagnostic des pathologies dans le domaine vasculaire, la spécialité a vu son éventail s'élargir. Elle a ainsi répondu à de nouvelles indications dans le domaine cardiaque dès les années 1970, mais aussi en neurologie ou encore en oncologie depuis le milieu des années 1990.

Réalisées par des médecins radiologues (assistés de manipulateurs en électroradiologie médicale et de personnels d'anesthésie) dans des conditions similaires à celles des blocs opératoires, ces interventions concernent chaque année plus de 500 000 patients¹. Or, si elles offrent de nouvelles possibilités de prise en charge, celles-ci demeurent méconnues. En effet, bien que promettant une moindre invasivité de l'acte au patient et une réduction des temps d'hospitalisation, la RI est peu identifiée par le grand public et peine plus largement à assurer sa place dans les schémas d'organisation des soins. Elle reste à ce titre inégalement répandue sur le territoire et souffre d'un manque de financement et d'encadrement².

Alors même que la spécialité est porteuse de promesses d'innovation thérapeutique, le fait qu'elle ait peiné à se diffuser pousse à s'interroger sur les facteurs permettant d'expliquer son manque de reconnaissance et invite à revenir sur ses conditions d'émergence et de développement. Nous défendons dans cet article³ l'idée selon laquelle ces difficultés sont largement dues à la transgression des frontières dont est porteuse la RI, le franchissement de la démarcation entre sphères diagnostique et thérapeutique ayant entraîné une restructuration des juridictions⁴ et espaces de compétences entre professionnels de santé. Nous proposons donc d'étudier les recompositions et résistances provoquées par l'implémentation progressive de la RI dans les structures de soin et les concurrences entre spécialités s'en étant suivies. Ainsi, après être revenus sur la naissance de la RI et sur les tensions à l'œuvre avec la chirurgie, nous montrerons que les enjeux professionnels liés à la restructuration de la chaîne thérapeutique se sont progressivement déplacés de la question du refus des techniques à celle de la captation des patients.

L'émergence de la radiologie interventionnelle

Si elle est aujourd'hui utilisée pour une variété de pathologies⁵, c'est dans le domaine vasculaire que la RI voit le jour dans les années 1960, avec la création d'une nouvelle technique : l'angioplastie transluminale percutanée. La paternité en revient à Charles Dotter, radiologue américain aujourd'hui considéré comme le père fondateur des thérapies guidées par imagerie.

¹ Si les modalités de structuration de la spécialité rendent difficile un suivi précis et régulier du volume d'activité, on recensait près de 550 000 actes (60% à visée diagnostique, 40% à but thérapeutique) réalisés en 2009. Voir Joffre F. Présentation de la radiologie interventionnelle en France en 2010. *Journal de Radiologie*, 2011, 92, 7-8 : 623-31.

² Les techniques de RI sont faiblement valorisées dans le cadre de la tarification à l'activité (T2A) et l'encadrement de la pratique est longtemps resté parcellaire. Des premiers décrets d'encadrement ont concerné la neuroradiologie interventionnelle en 2007 et la cardiologie interventionnelle 2009, avant que l'ensemble de la spécialité ne fasse l'objet d'un décret plus large en 2022.

³ Ce travail a reçu le soutien financier de l'INCa (INCa_6165) et du SIRIC BRIO (Grant INCa-DGOS-Inserm 6046). L'enquête, combinant entretiens semi-directifs, observations *in situ* et exploitation de données scientométriques, a donné lieu à la réalisation de plus de 110 entretiens et l'observation de plus de 130 actes au sein de services de RI.

⁴ Abbott A. *The System of Professions: An Essay on the Division of Expert Labor*. Chicago: University of Chicago Press, 1988.

⁵ Plus de 600 techniques sont recensées par la CPAM.

En 1963, alors qu'il réalise une artériographie sur une patiente afin de diagnostiquer une sténose, ce dernier insère par erreur un cathéter à travers l'obstruction⁶. La voie ainsi ouverte suffit à restaurer le flux sanguin et recanaliser le vaisseau : sans le vouloir, Dotter vient pour la première fois d'effectuer une procédure thérapeutique d'un genre nouveau. Loin d'être échaudé par l'incident, le radiologue y voit l'ouverture d'un nouveau champ de possibilités et souhaite promouvoir l'usage du cathétérisme pour le traitement de pathologies similaires. La même année au mois de juin, lors du congrès tchécoslovaque de radiologie, il encourage ses pairs à transgresser la frontière du diagnostic afin de développer une offre de soin alternative. Ce qui devait à l'origine n'être qu'une présentation de trente minutes se transforme en un exposé d'une heure trente à l'issue duquel Dotter assène que « le cathéter angiographique peut être plus qu'un outil passif d'observation diagnostique ; utilisé avec imagination, il peut devenir un important instrument chirurgical⁷ ».

Dotter propose donc de détourner le cathéter de son usage initial : il ne s'agit plus de cathétériser pour réaliser un cliché diagnostique, mais d'intervenir sur le corps et d'utiliser le cathéter comme un instrument thérapeutique. Le procédé est assimilable à une innovation originelle par catachrèse, qui désigne en sociologie des sciences une situation « où l'on se sert d'un instrument en lui conférant un autre usage que celui auquel il est initialement destiné, ou encore lorsqu'un appareillage sert en dehors des limites normales de son fonctionnement⁸ ». Dans le cas présent, et alors qu'il était en premier lieu employé en angiographie à des fins diagnostiques, le cathétérisme devient un outil chirurgical utilisé pour intervenir sur l'anatomie des vaisseaux.

Rapidement, Dotter cherche à concrétiser ses projets et les mettre en pratique, aidé en cela par Melvin Judkins, l'un de ses internes. En janvier 1964, une première patiente – Laura Shaw – lui est adressée par William Krippaehne, un collègue chirurgien avec lequel il entretient de bonnes relations⁹. Alors que celle-ci refuse l'amputation et souffre de gangrène au pied gauche et d'ischémie du membre inférieur¹⁰, les premiers examens mettent en cause une sténose de l'artère fémorale superficielle, poussant Dotter à tenter une opération. Au cours de celle-ci, le radiologue parvient à dilater la zone rétrécie en utilisant successivement des cathéters de diamètres de plus en plus élevés, cette approche progressive lui permettant de rétablir avec succès la circulation dans le membre. L'opération est un succès : la patiente peut de nouveau marcher suite à la résorption de la gangrène et, malgré les craintes de plusieurs de ses collègues chirurgiens concernant un possible risque de thrombose, l'intervention n'est suivie d'aucune complication. Les résultats sont publiés la même année dans *Circulation*, revue de cardiologie et d'hématologie américaine, les auteurs y présentant et défendant l'utilisation de leur technique¹¹.

Toutefois, alors que cet article actant la création de l'angioplastie transluminale percutanée constitue un princeps fondateur pour la RI, il ne connaît dans un premier temps qu'un succès modéré. Il reste peu cité avant 1979, moment d'un pic d'intérêt suivi depuis lors d'une moyenne annuelle d'environ cinquante citations. Après une période de "sommeil", la publication se voit ici "réveillée" suite à sa mention dans un article¹² d'Andreas Grüntzig¹³, et présente un profil scientométrique correspondant

⁶ Payne MM. Charles Theodore Dotter: The Father of Intervention. *Texas Heart Institute Journal*, 2001, 28, 1: 30-1.

⁷ Dotter C.T. Vascular Catheterization and Angiographic Techniques of the Future. *Czechoslovak Radiological Congress*. Karlovy Vary, 1963 (notre traduction).

⁸ Allamel-Raffin C. Instruments et bricolage en physique des matériaux : l'exemple des catachrèses. *Tracés*, 2005, 9 : 23.

⁹ Payne MM. Charles Theodore Dotter..., *op. cit.* :31.

¹⁰ Rösch J, Keller F, Kaufman J. The Birth, Early Years, and Future of Interventional Radiology. *Journal of Vascular and Interventional Radiology*, 2003, 14 : 841.

¹¹ Dotter CT, Judkins MP. Transluminal Treatment of Arteriosclerotic Obstruction. Description of a New Technic and a Preliminary Report of Its Application. *Circulation*, 1964, 30 : 654-70.

¹² Grüntzig A, Senning Å, Siegenthaler WE. Nonoperative Dilatation of Coronary-Artery Stenosis: Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty. *New England Journal of Medicine*, 1979, 301, 2 : 61-8.

¹³ Un cardiologue et radiologue allemand ayant contribué au développement de l'angioplastie dans le domaine cardiaque.

celui d'une *sleeping beauty*¹⁴. Loin de se propager rapidement, la technique connaît de fait une diffusion lente, mais néanmoins mouvementée, faisant l'objet de prises de position controversées. Celle-ci a donc subi un sommeil agité, qui s'explique grandement par le contexte de réception de cette innovation thérapeutique.

Conflits de territoire entre spécialités

Le développement de la RI n'est pas allé sans susciter résistances et enjeux de juridictions entre professionnels de santé. En mettant les moyens d'imagerie au service du guidage d'un acte médical invasif, celle-ci a fait sortir la discipline radiologique d'un rôle purement diagnostique afin d'offrir une nouvelle offre thérapeutique. Il s'agissait là d'une rupture et d'un véritable changement de statut pour une spécialité qui, longtemps cantonnée à la "contemplation" du corps, a vu naître la possibilité d'agir sur celui-ci. En s'émancipant de leur rôle de "photographe", les radiologues interventionnels ont investi un espace déjà occupé par d'autres spécialités médicales – celui de l'intervention sur le corps et de l'offre de soin – et sont entrés en concurrence avec celles-ci. Sur un marché tel que celui de la santé, la conquête d'une nouvelle part d'activité se fait bien souvent au détriment des autres acteurs en présence. Dans le cas présent, cette concurrence s'est traduite par un travail des frontières et des « conflits de territoire¹⁵ » entre la RI et les autres spécialités médicales, en particulier la chirurgie.

Il est indéniable que les premières tentatives de Dotter sont défavorablement accueillies dans le domaine médical. Loin de susciter l'enthousiasme, le radiologue se heurte rapidement aux réticences de ses pairs. Les premiers patients recrutés le sont d'ailleurs par le biais des médecins généralistes ou des spécialistes de médecine interne, les chirurgiens se positionnant dans leur immense majorité contre le recours à la technique¹⁶. La percevant comme dangereuse et irresponsable¹⁷ ou craignant qu'elle ne puisse faire de l'ombre à leur spécialité, ils s'avèrent peu enclins à la considérer comme un traitement valide. Loin de demeurer isolées, ces tensions initiales se confirment à plus grande échelle à mesure que d'autres radiologues tentent de développer une activité interventionnelle.

À cet égard, la stratégie de communication adoptée par Dotter s'avère risquée et se retourne partiellement contre son instigateur. Dans le but de faire connaître ses procédures, celui-ci ne manque pas de s'engager dans une offensive médiatique : il fait en sorte d'apparaître dans la presse locale, prend part à des interviews auprès de radios et chaînes TV, *etc.* Grâce à cette activité promotionnelle, Dotter parvient d'ailleurs à attirer de nouveaux patients¹⁸, aidé en cela par la parution dans le magazine d'envergure nationale *Life* d'un reportage dressant son portrait et mettant en avant l'angioplastie¹⁹. Cependant, cette visibilité médiatique a également suscité les critiques et a pu accroître les résistances et rivalités avec d'autres professionnels de santé. L'article de *Life* met à ce titre en lumière l'aspect non conformiste des recherches de Dotter et présente le radiologue sous un jour fantasque. Les photographies sélectionnées pour illustrer le texte ne le montrent par ailleurs pas sous son meilleur jour et le renvoient plutôt à la figure caricaturale du savant fou. Ces clichés contribueront à lui valoir le surnom de « *crazy Charlie* », qu'il lui sera difficile de dissiper. Cette réputation achève de braquer ses correspondants, déjà peu disposés à accorder un fort crédit à ces nouvelles techniques.

¹⁴ Gorry P, Ragouet P. "Sleeping Beauty" and Her Restless Sleep : Charles Dotter and the Birth of Interventional Radiology. *Scientometrics*, 2016, 107, 2: 773-84.

¹⁵ Becker GJ. The Future of Interventional Radiology. *Radiology*, 2001, 220, 2: 281-92.

¹⁶ Rösch J, Keller F, Kaufman J. The Birth, Early Years..., *op. cit.* : 843.

¹⁷ Malgré des premiers résultats prometteurs, la technique restait, à ce stade, expérimentale et n'avait pas fait la démonstration complète de son efficacité.

¹⁸ Rösch J., Keller F., Kaufman J. The Birth, Early Years..., *op. cit.* : 843.

¹⁹ Clearing an Artery. *Life*, 14 août 1964 : 43-6.

Du refus des techniques à la lutte pour la maîtrise de l'activité

Les radiologues interventionnels ont ainsi dû faire face à une remise en cause de leurs compétences par les spécialités « rivales »²⁰. En France, les premiers à avoir développé l'activité indiquent (lors des entretiens réalisés) avoir été accusés de pratiquer des interventions dangereuses et s'être vus qualifiés de « criminels » ou de « fous dangereux ». Il s'agissait le plus souvent d'une contestation de la légitimité des radiologues à intervenir sur les patients, de nombreux chirurgiens affirmant ne voir « aucune indication » pertinente pour ces techniques. Une anecdote fameuse illustre bien le manque de crédibilité accordée aux radiologues interventionnels au cours des premières années de développement, à savoir celle du dossier d'un patient transmis à Dotter frappé de la mention « *visualize but do not try to fix* ». En exigeant du radiologue qu'il se contente de diagnostiquer tout en lui défendant de traiter, on tentait de lui rappeler « sa place » originelle : celle d'un « imageur ». Ces éléments traduisent l'existence d'un processus de « *boundary-work*²¹ », d'un travail aux frontières entre spécialités médicales, les chirurgiens défendant leur territoire face à la tentative d'excursion menée par les radiologues.

Cette opposition initiale des chirurgiens envers le recours aux techniques de RI évoluera néanmoins au fil des ans. Ainsi, alors qu'ils étaient à l'origine centrés sur le refus des actes thérapeutiques guidés par imagerie, les conflits se sont progressivement cristallisés sur la réappropriation et la maîtrise de ces techniques par les différents acteurs en présence²². Ce mouvement doit beaucoup aux progrès des techniques et leurs perfectionnements qui ont contribué à les rendre plus légitimes et acceptables.

Dès les années 1970, de premières améliorations sont apportées aux procédures et matériels mobilisés, des avancées majeures étant notamment réalisées par Andreas Grüntzig²³. Celui-ci perfectionne la technique de Dotter et étend son champ d'application au domaine cardiaque. En 1974, il utilise pour la première fois un cathéter à ballonnet de sa confection sur l'un de ses malades et publie les résultats de 15 premières opérations. Le 16 septembre 1977, il réalise la première angioplastie coronaire percutanée chez un patient. La nouvelle, reprise par la presse zurichoise, fait la une du quotidien *Tages-Anzeiger* et fait l'objet d'une conférence retransmise par la télévision nationale Suisse²⁴. En juillet 1979, il publie un article recouvrant la prise en charge de 50 patients dans le *New England Journal of Medicine*²⁵. Le succès est alors grandissant et cette publication marque un premier tournant dans la perception des techniques de RI.

Si l'action de Grüntzig ne suffit pas à elle seule à assurer le succès de la RI, elle est caractéristique d'un mouvement d'innovation et de progrès instrumental porté par les praticiens dans le but d'améliorer leurs procédures. Cela a par exemple été le cas des cathéters, passés d'une confection artisanale – ils étaient même parfois modifiés selon les besoins au sein du bloc opératoire à l'aide d'une bouilloire – à une production industrielle plus en adéquation avec les normes de contrôle désormais en vigueur. De même, les stents²⁶ mis à disposition sur le marché ont fortement évolué, les premiers prototypes rudimentaires ayant laissé place à une multitude de versions déclinées selon des

²⁰ Cette accusation a longtemps pu être nourrie par l'absence de titre ou de certification officielle de radiologie interventionnelle. Ce n'est qu'en 2017, avec les modifications du 3^e cycle de médecine que le diplôme d'études spécialisées (DES) a vu la création d'une sur-spécialité de radiologie interventionnelle avancée formalisant les attentes de formation.

²¹ Gieryn TF. Boundary-Work and the Demarcation of Science from Non-Science: Strains and Interests in Professional Ideologies of Scientists. *American Sociological Review*, 1983, 48, 6: 781-95.

²² Si nous simplifions le propos par nécessité de clarté, ce mouvement tendanciel ne saurait pour autant être assimilé à un continuum linéaire et automatique. Différentes modalités de réaction coexistent en réalité au cours du temps et au gré de la création de nouvelles techniques.

²³ King SB. The Development of Interventional Cardiology. *Journal of the American College of Cardiology*, 1998, 31, 4B: 67B.

²⁴ Barton M, Grüntzig J, Husmann M, Rösch J. Balloon Angioplasty – The Legacy of Andreas Grüntzig, M.D. (1939–1985). *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, 2014, 1: 16.

²⁵ Grüntzig A, Senning Å, Siegenthaler WE, Nonoperative Dilatation..., *op. cit.*

²⁶ Également qualifiés d'endoprothèses vasculaires. Il s'agit de dispositifs médicaux tubulaires conçus pour être implantés à l'intérieur des vaisseaux afin de traiter certaines affections (maintenir le flux sanguin dans des zones présentant un rétrécissement, etc.).

usages spécifiques. Ces développements instrumentaux et leur perfectionnement ont particulièrement contribué à l'amélioration des techniques et des soins. Les évolutions matérielles ont alors conféré une nouvelle légitimité à la spécialité et les interventions de RI ont progressivement été mieux acceptées.

Ainsi, alors qu'ils les avaient initialement rejetées, les chirurgiens – mais également d'autres spécialistes d'organes – ont montré un intérêt croissant pour les techniques issues de la RI²⁷ et s'y sont progressivement formés²⁸. Ces spécialistes ont donc apprivoisé les instruments développés en RI afin de pouvoir réaliser certaines interventions. Par conséquent, des actes originellement développés par des radiologues interventionnels leur ont échappé, laissant entrevoir aux radiologues le risque de la perte d'une partie de leur activité. C'est par exemple le cas des procédures endovasculaires, les techniques d'angioplastie et de stenting faisant désormais partie de la panoplie à disposition des chirurgiens vasculaires ou de la cardiologie. On estime ainsi dès les années 1990 qu'environ la moitié de ces procédures était réalisée par des non-radiologues²⁹. Si les radiologues interventionnels ont abattu les murs qui les enfermaient dans le diagnostic, ils ne sont pas parvenus à en construire de nouveaux qui les auraient protégés des tentatives d'appropriation de « leurs » procédures par d'autres professionnels médicaux. Ce phénomène de déplacement et de réappropriation des objets et des techniques a dès lors rendu plus floues les frontières entre les champs de compétences et d'interventions des différents acteurs en présence. Loin de mettre fin aux rivalités, cela a contribué au renouvellement des jeux de pouvoir entre spécialités médicales cherchant à obtenir le contrôle du « marché des soins ».

Devenir clinicien : la captation des patients comme enjeu professionnel

Ces luttes juridictionnelles³⁰ ont désormais aussi pour enjeu celui de la captation des patients, l'objectif des radiologues interventionnels étant de se positionner comme thérapeutes, tant auprès des malades que des correspondants médicaux. La question à cela de crucial qu'elle détermine bien souvent les modalités de prise en charge et le professionnel qui réalisera les actes. Or, historiquement, le radiologue était perçu comme un « imageur » auquel d'autres spécialistes adressaient des patients afin de poser un diagnostic. C'est pourquoi les radiologues interventionnels n'ont que rarement un accès direct à la patientèle et ne maîtrisent que peu l'orientation des malades. Pour réellement peser dans leur prise en charge, les radiologues cherchent donc à occuper une place plus centrale dans la chaîne thérapeutique, occasionnant de profondes mutations.

Pour les praticiens, l'émergence d'un statut de clinicien suppose en effet un changement de rôle, avec un répertoire plus proactif dans le parcours de soins, tant en amont de l'intervention (consultations, etc.) qu'en aval (suivi du malade, gestion des complications, etc.). Or, d'un point de vue structurel, la prise en charge des patients est beaucoup moins institutionnalisée en RI que dans d'autres spécialités. Les radiologues disposent rarement de lits d'hospitalisation dans leurs propres services et doivent négocier l'accueil de leurs patients auprès d'autres composantes. De plus, ils n'ont que rarement des plages horaires prévues pour les consultations, celles-ci se faisant alors au fil de l'eau.

Leur nouveau statut suppose également une reconfiguration des relations avec les différents correspondants médicaux – *i.e.* une modification et un renforcement des échanges avec l'ensemble

²⁷ Cette réaction face à l'introduction d'une innovation (désintérêt et/ou refus suivis de tentatives de réappropriation) n'est pas inédite dans l'histoire médicale et présente par exemple de fortes similarités avec la lutte ayant opposé chirurgiens et gastroentérologues pour le contrôle du scope. Voir Zetka JR. Occupational divisions of labor and their technology politics : The case of surgical scopes and gastrointestinal medicine. *Social Forces*, 2001, 79, 4 : 1495-520.

²⁸ En expérimentant à leur tour « sur le tas » ou en bénéficiant de l'expertise de collègues radiologues lorsque des collaborations locales permettaient une bonne entente.

²⁹ Sunshine JH, Bansal S, Evens RG. Radiology Performed by Nonradiologists in the United States : Who Does What ? *American Journal of Roentgenology*, 1993, 161, 2 : 419-29.

³⁰ Abbott A. *The System of Professions...*, *op. cit.*

des acteurs de la chaîne du soin. Or ces transformations suscitent des résistances de la part des autres professionnels et certains sont peu disposés à accorder une importance accrue aux radiologues interventionnels. Lors de la discussion d'un dossier ou quand le radiologue souhaite consulter un collègue d'une autre spécialité, sa proposition d'intervention n'est pas toujours entendue, soit parce qu'elle fait concurrence à un autre geste, soit parce que le confrère ne souhaite entrevoir le radiologue qu'au prisme de son rôle de diagnosticien. Comme l'ont souligné Bergeron et Castel, quand « des professionnels captants tentent de travailler avec [...] des professionnels qui le sont tout autant – la compétition sur le suivi, la (re)définition et la maîtrise de la stratégie thérapeutique a généralement des effets délétères sur les relations qu'ils entretiennent³¹ ».

La RI n'en a pas moins tenté de faire accepter sa nouvelle place. Les praticiens œuvrent pour que leur activité soit mieux connue de leurs confrères, notamment des médecins généralistes, et pour qu'elle occupe une position plus importante au cours de la formation médicale, dans le but de sensibiliser aux techniques les actuels et futurs médecins référents pouvant être amenés à adresser des patients. Surtout, ils construisent des collaborations à l'échelle locale, leur expertise pouvant être reconnue par leurs pairs lorsqu'ils font preuve de la qualité de leur prise en charge ou en participant à des staffs multidisciplinaires afin de « trouver un moyen de mieux maîtriser la trajectoire des patients, en nouant des relations privilégiées avec certains collègues.³² » Face aux difficultés rencontrées, la RI peine toutefois à véritablement faire sa mue. Elle se trouve à un tournant, puisque c'est l'enjeu de sa définition comme une spécialité clinique qui se pose. Les praticiens sont ici confrontés à une alternative : soit ils demeurent des exécutants répondant à la demande de médecins prescripteurs (Baerlocher et Asch³³ parlent d'« hired-gun »), soit ils deviennent des cliniciens à part entière assurant une pleine prise en charge des malades.

Conclusion

Peinant à mettre en place des « stratégies de réussite » et des « modes de faire-valoir » efficaces³⁴, les radiologues interventionnels n'ont qu'imparfaitement pu défendre leur territoire suite à l'émergence de leur spécialité. Ces difficultés s'expliquent par les forts enjeux juridiques à l'œuvre et les concurrences entre spécialités médicales ayant pesé sur la diffusion des thérapies guidées par imagerie. Le contexte d'implémentation des techniques de RI a ainsi été marqué par la lutte entre professionnels pour le contrôle des actes et de l'instrumentation, mais aussi par la problématique de la captation des patients.

C'est donc la question de la conquête d'un nouveau statut dans la chaîne thérapeutique qui se pose pour les radiologues interventionnels. Il s'agit pour eux d'établir leur légitimité auprès de leurs correspondants afin que ces derniers ne les réduisent pas à un seul rôle d'imageur et les considèrent à l'inverse comme de potentiels pourvoyeurs de soins. C'est de sa capacité à franchir ce pas décisif que dépendra le devenir de la RI. Avec succès, celle-ci pourrait se hisser au rang de spécialité thérapeutique faisant partie intégrante de la chaîne des soins. En cas d'échec, les radiologues interventionnels risqueraient de voir leurs procédures devenir de simples techniques interstitielles mobilisables par diverses spécialités. Ce choix, qui concerne le futur de la pratique, fait encore à ce jour l'objet de dissensions internes : alors que certains privilégient la cohésion et l'unité de la radiologie, d'autres souhaitent désormais s'émanciper de sa tutelle pour former une spécialité autonome.

³¹ Bergeron H, Castel P. Captation, appariement, réseau : Une logique professionnelle d'organisation des soins. *Sociologie du Travail*, 2010, 52, 4 : 451.

³² Castel P. Le médecin, son patient et ses pairs. *Revue française de sociologie*, 2005, 46, 3 : 455.

³³ Baerlocher MO, Asch MR. The Future Interventional Radiologist : Clinician or Hired Gun. *Journal of Vascular and Interventional Radiology*, 2004, 15, 12 : 1385-90.

³⁴ Karady V. Stratégies de réussite et modes de faire-valoir de la sociologie chez les durkheimiens. *Revue Française de Sociologie*, 1979, 20, 1 : 49-82.

Conclusions

André SYROTA

Ancien Président-Directeur général de l'Inserm (2007-2014)

Résumé

André Syrota est un spécialiste de la médecine nucléaire. Il a mené une grande partie de sa carrière au sein du service hospitalier Frédéric-Joliot du CEA à Orsay dans le domaine de l'imagerie utilisant la tomographie par émission de positons puis la résonance magnétique nucléaire. Il a été directeur des sciences du vivant du CEA, puis en 2007 il a pris la direction de l'Inserm, dont il est le Président - Directeur général de l'Inserm de 2009 à 2014. Il est Professeur émérite à l'université Paris-Saclay, conseiller scientifique au CEA. Il est également président du Conseil d'Administration du CEPH à Paris et du CERMEP à Lyon et président de l'Institut Universitaire u Cancer de Toulouse. Il est membre de l'Académie des Technologies et membre du Comité pour l'histoire de l'Inserm dont il est co-fondateur. Brossant un historique de l'imagerie médicale, André Syrota explique les profondes mutations qui ont affecté cette discipline multidisciplinaire qui allie physique, chimie et informatique depuis le dernier quart du XX^e siècle.

Mots-clés : histoire, imagerie médicale, innovation

Abstract

Concluding Remarks

André Syrota is a specialist in nuclear medicine. He spent a large part of his career at CEA's Frédéric-Joliot Hospital in Orsay, developing imaging techniques using positron emission tomography and then nuclear magnetic resonance. He was Director of Life Sciences at the CEA, before heading Inserm in 2007, becoming CEO of the Institute from 2009 to 2014. He is former Professor at the University of Paris-Saclay, Scientific Advisor at CEA and Chairman of the Board of Directors of EBRAINS in continuation of the European Flagship « Human Brain Project. President of the Toulouse University Cancer Institute. He is a member of the Académie des Technologies and co-founder of the Comité pour l'histoire de l'Inserm. André Syrota outlines the history of medical imaging and explains the profound changes that have affected this multidisciplinary discipline, which combines physics, chemistry and computer science, since the last quarter of the 20th century.

Keywords: history, medical imaging, innovation

L'ambition des médecins depuis l'Antiquité a toujours été d'essayer de connaître ce qui se passe réellement à l'intérieur du corps d'un malade. Pendant des siècles, cette quête de savoir a essentiellement reposé sur les constatations post-mortem. En 1761, Giambattista Morgagni élabore le concept anatomique de la maladie et c'est en 1803 que Xavier Bichat préfigure la naissance de la médecine moderne: « Ouvrez quelques cadavres et vous verrez aussitôt disparaître l'obscurité que la seule observation n'avait pu dissiper ». Une autre étape décisive est l'observation des tissus au microscope par Rudolf Virchow qui, en 1858, lui permet de faire la relation entre la maladie et la découverte histopathologique d'anomalies tissulaires.

La possibilité de voir l'intérieur du corps d'un sujet vivant arrive en 1895 avec la découverte des rayons X par Wilhelm Röntgen, suivie immédiatement de la première radiographie de la main de sa femme faite le 22 décembre et envoyée aux principales sociétés savantes de l'Europe.

Quasi simultanément, Henri Becquerel met en évidence, le 8 novembre 1895, une nouvelle sorte de rayonnement, après avoir exposé une plaque photographique avec des sels d'uranium dans l'obscurité. Il conclut, après de nombreuses expériences, que l'effet n'est pas dû à la fluorescence, mais à une propriété spécifique de l'uranium : c'est la découverte de la radioactivité naturelle. Elle sera suivie, en 1934, par la découverte de la radioactivité artificielle par Irène et Frédéric Joliot-Curie. En 1950, les premières images fonctionnelles de la thyroïde sont obtenues après injection d'iode 131. Dès lors, la voie est ouverte à de nombreuses techniques d'imagerie au-delà de la radiographie et de la médecine nucléaire et notamment l'échographie dans les années 1950 puis l'IRM.

La seconde étape qui a été essentielle pour le développement de l'imagerie médicale a été due, non plus à des découvertes de la physique mais à la révolution de l'informatique, à savoir la possibilité d'utiliser des ordinateurs de plus en plus puissants, pour des coûts de plus en plus faibles. C'est l'informatique (et les mathématiques) qui a permis la mise au point de la tomодensitométrie (TDM) dans les années 1970. En 1964, Allan M Cormack décrit une «representation of a function by its line integrals, with some radiological applications» et en 1973 Godfrey N. Hounsfield met au point un appareillage basé sur la «computerized transverse axial scanning tomography ». Tous deux auront le prix Nobel en 1979 pour cette découverte majeure de l'imagerie médicale.

La tomographie par émission de positons repose, elle, sur l'injection de radio-isotopes artificiels au malade et non plus sur l'atténuation d'un faisceau de rayons X qui traverse le corps. La technique est proposée en 1975 par Michael E. Phelps, Michel M. Ter-Pogossian et David E. Kuhl : «application of annihilation coincidence detection to transaxial reconstruction tomography». Il devient ainsi possible de voir in vivo non seulement l'anatomie d'un organe mais aussi sa fonction. C'est la naissance de l'imagerie moléculaire et de l'imagerie fonctionnelle.

L'IRM (Imagerie par Résonance Magnétique) est une autre percée majeure, développée dans les années 1970 et 1980. Elle est le résultat de la combinaison d'une découverte de la physique, la résonance magnétique nucléaire (Félix Bloch et Edward Purcell, prix Nobel de physique en 1952), et de développements techniques (utilisation de gradients de champ magnétique) et mathématiques qui valurent à Paul Lauterbur et Peter Mansfield d'obtenir le prix Nobel de médecine en 2003.

On voit donc que l'imagerie médicale a bénéficié depuis un siècle du mariage de la physique avec la chimie (TEP, scintigraphie) et l'informatique. Cela a permis l'obtention in vivo de coupes des organes et donné naissance à la tomодensitométrie, à la gammatomographie ou SPECT, à l'IRM) puis à l'imagerie fonctionnelle, donnant ainsi à l'imagerie une dimension supplémentaire. Ainsi la TEP est

devenue incontournable en cancérologie avec le 18 F-FDG¹. Elle est en train de le devenir pour le diagnostic précoce de la maladie d'Alzheimer avec des molécules marquées au 18F qui se fixent sur les protéines amyloïdes ou tau ou pour le cancer de la prostate avec des traceurs d'un antigène membranaire. L'imagerie moléculaire n'a pas de limites et aura des développements liés à la découverte de molécules innovantes par l'industrie pharmaceutique et au développement en parallèle de tests diagnostiques in vitro.

Durant les vingt dernières années, s'il n'y a pas eu d'émergence de nouvelles techniques majeures (mais il faut quand même citer l'imagerie de diffusion ou l'élastographie par exemple), il y a eu de nombreux développements dans l'instrumentation avec de nouveaux détecteurs (demain des détecteurs quantiques), une électronique plus rapide, des aimants à très haut champ (11,7T pour l'IRM installée à Neurospin au Cea), des ordinateurs plus puissants,... qui ont permis d'améliorer la sensibilité et la résolution des images de tous les appareils, d'obtenir des images 3D en temps réel et de réduire la dose d'irradiation des malades. Certaines méthodes ont pu être miniaturisées donnant lieu à un essor de l'imagerie interventionnelle, voire même assistée par robot comme l'échographie ou les interventions guidées par l'IRM. Certains appareils sont aussi devenus aisément transportables, comme les échographes, et utilisables loin d'un centre médical voire à domicile, c'est également une voie de recherche pour la TDM ou l'IRM (portable and point-of-care X-ray scanner or MRI).

Des techniques ont été combinées entre elles pour donner lieu à des appareils hybrides – TEP et TDM, SPECT et TDM, TEP et IRM par exemple – ce qui permet de réduire le nombre d'exams chez un même malade et surtout de superposer différents types d'images – anatomiques et fonctionnelles - notamment grâce à des algorithmes de superposition et de correction de mouvement de plus en plus sophistiqués.

L'évolution actuelle est également remarquable par la puissance extraordinaire des calculateurs qui permet de gérer un nombre gigantesque de données acquises lors d'un examen ou du fait du stockage dans des banques de données à la fois d'images, de résultats d'analyses biologiques ou du génome, mais aussi de données cliniques, épidémiologiques, de publications scientifiques... Déjà, depuis plusieurs années, les logiciels d'imagerie permettent de définir des workflows pour la conduite des examens, l'exploitation des résultats et l'aide à la décision, ce qui permet d'accélérer considérablement les procédures, d'avoir un contrôle de qualité et de réduire les coûts.

Si la puissance des ordinateurs et des capacités de stockage sont évidemment essentielles pour l'imagerie du futur, il faut encore être capable de traiter toutes ces données, ce que le médecin ne peut pas faire sans l'aide de l'intelligence artificielle (avec toutes ses modalités) qui se développe à une vitesse qui était inimaginable il y a encore quelques années. Il est édifiant de se souvenir que dans les années 1970 on utilisait dans nos services de médecine nucléaire un ordinateur Intertechnique Multi-8 qui était une machine 8 bits avec une mémoire vive de 8 à 12 Ko et un stockage sur bande magnétique ! Il nous fallait plusieurs heures voire une nuit entière pour obtenir des images de TEP en 1975 . Aujourd'hui, pour traiter des images cérébrales fonctionnelles à très haute résolution, combinées à des atlas numériques du cerveau humain, dans le cadre du programme européen EBRAINS on utilise des supercalculateurs petaflops et bientôt même exaflops (capables d'exécuter un milliard de milliards d'opérations par seconde) !

On voit donc se dessiner l'avenir de l'imagerie médicale qui devient un des maillons essentiels et incontournables du diagnostic et du traitement du malade, mais qui devient aussi une discipline multidisciplinaire qui doit traiter un ensemble considérable de données complexes et hétérogènes que le médecin ne pourra interpréter sans l'aide de l'intelligence artificielle. Les algorithmes d'IA sans cesse plus performants aideront, mais ils ne remplaceront pas le médecin qui restera seul in fine à prendre la décision qu'il doit au patient.

¹ ¹⁸F-FDG est un radiotracteur composé d'une molécule de glucose à laquelle est rattachée un atome de fluor radioactif (¹⁸F).



Sur la couverture 2/2 :Image de microcirculation cardiaque capturée en 3D par microscopie à ultrasons, plan large d'un cœur © Alexandre Dizeux, Physique pour la Médecine Paris, Inserm, avec l'aimable autorisation de M. Tanter.

Comité pour l'histoire de l'Inserm

Inserm

101, rue de Tolbiac, 75654, Paris Cedex 13

Plus d'information sur www.inserm.fr

Contactez-nous en écrivant au secrétariat
scientifique : celine.paillette@ext.inserm.fr