

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 hémiplégie, 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 Cancropole 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.