

**Compilation de trois entretiens avec André Syrota
11 mai, 14 novembre 2011 et le 26 février 2013**

A. Benedetti, P. Griset, H. Laugier, S. Mouchet, J-F Picard
Script K. Gay

Pourquoi et comment avez-vous décidé de faire médecine ?

Tout à fait par hasard. J'étais bon en maths et en physique dans une famille où l'on est plutôt porté sur les mathématiques et où l'on considérait que faire médecine était une sorte de déchéance. Il faut rappeler la vision que l'on avait de la médecine et de la recherche au début des années 1960, toute empreinte d'une certaine condescendance, notamment dans les grands corps de l'Etat ; la médecine c'était bon pour ceux qui rataient leur entrée en classe préparatoire ! En fait, j'ai probablement cherché à réagir contre cette vision des choses. J'avais décidé de faire médecine à la suite d'un séjour à l'hôpital de Montfermeil pour une fracture de la jambe. A l'époque, j'étais au lycée du Raincy (dans ce qu'on appelait pas encore le 9-3) où l'on venait d'ouvrir une math sup. En discutant avec mon frère aîné Jean (J. Syrota, X-Mine), j'ai plaidé que je n'avais aucune chance d'intégrer une grande école d'ingénieur dans un lycée où les prépas étaient en cours de création et c'est ainsi que j'ai pu faire médecine. Quand je suis devenu interne (1975), il a estimé que cela pouvait être l'équivalent de Polytechnique et quand j'ai passé l'agrégation (1979) que cela pouvait correspondre au corps des Mines ! L'amusant dans l'histoire est qu'il est devenu plus tard PDG de la Cogema, laquelle était liée au Commissariat à l'énergie atomique (CEA). Le hasard a donc fait que nous nous y sommes retrouvés, chacun pour des raisons différentes, mais la sienne évidemment plus logique que la mienne.

La biophysique et la médecine nucléaire

J'ai fait mon internat en gastro-entéro-hépatologie avec un patron qui m'aimait bien et pour lequel j'avais beaucoup de respect, André Paraf, un ancien élève de Jacques Caroli. Il avait remarqué que je n'étais pas mauvais en maths et en physique et il m'a proposé, comme sujet de thèse, de mesurer le débit splénique dans les splénomégalies méditerranéennes non alcooliques. J'ai donc développé une méthode de mesure du débit avec le biophysicien Maxime Hans, un ancien médecin militaire qui travaillait au Muséum national d'histoire naturelle avec le chimiste Charles Sadron. C'est lui qui m'a orienté vers la biophysique et la médecine nucléaire, voie que j'ai finalement choisie. Bien que rien n'ait été programmé dans mon esprit, c'est par le biais de la biophysique faite dans l'excellent service d'André Paraf que j'ai retrouvé mon intérêt pour les mathématiques, autrement dit par le fait du hasard, d'une suite de circonstances, pour ne pas dire de chance.

J'ai commencé à faire de la médecine nucléaire et de la biophysique à Bichat (1975), dont le doyen était Jean Bauman. A l'époque, Pierre Cornillot avait créé une fac expérimentale à Bobigny qui se séparera de Bichat et dont il deviendra le doyen. Puis, Maxime Hans, mon patron, a obtenu les moyens de s'installer à Bobigny où je l'ai suivi. En même temps, je travaillais également à l'Inserm chez Jean-Jacques Pocidalo (unité de recherche 13 sur les maladies pulmonaires et cardiaques d'origine infectieuse) à l'hôpital Claude-Bernard, un homme remarquable avec lequel je suis resté très lié. Bien qu'il ne soit pas médecin, mais pharmacien, cela ne l'empêchait pas de voir des malades en réanimation. Il était même capable d'installer un chien dans une chambre voisine de celle du malade pour reproduire et essayer de comprendre les anomalies du milieu intérieur qui survenaient au cours de la réanimation. Il y avait encore des chambres occupées depuis des années par des malades atteints de polyomyélite qui ne pouvaient respirer que grâce au « poumon d'acier ». C'était une autre époque ! Il disait qu'il ne connaissait rien à la médecine, mais qu'il avait des idées simples et du bon sens et que c'était comme cela qu'on pouvait avancer en médecine s'en occuper de ce qui est exceptionnel, ce qui est loin d'être faux, mais à condition d'avoir une intelligence remarquable alliée à une intuition du vivant, un sens de la recherche, ce qui était son cas.

C'est alors que j'étais attaché assistant à Bobigny que Jean Coursaget est venu proposer à Jean-Jacques Pocidalo que j'aie m'installer à Orsay au service Frédéric Joliot du CEA (on ne demandait pas trop l'avis de l'interne à cette époque !) J'avais également eu une proposition de l'hépatologue Jean-Pierre Benhamou à Beaujon qui voulait que je rejoigne son unité Inserm (unité de recherche 24 en physiologie

hépatique) pour m'occuper d'hypertension portale, mais j'ai choisi Orsay.

Le CEA et la biologie, Frédéric Joliot et Jean Coursaget

Ainsi que je le rappelais à l'occasion du centenaire de sa naissance, Frédéric Joliot avait décidé de développer les applications résultant de la découverte des radio-isotopes : « *Je veux qu'on développe toutes les applications des radio-éléments, aussi bien pour la physique que pour la chimie et pour la biologie* », avait-il dit dans sa conférence du prix Nobel reçu avec son épouse en 1935, quelques mois après la découverte de la radioactivité artificielle. Au début des années 1950, quand il a créé le centre de Saclay (CEA), il a ajouté : « *Je veux un palais de la science avec trois bâtiments parallèles pour la physique, la chimie et la biologie réunis par un bâtiment transversal qui abritera la bibliothèque* », ce qui revenait à affirmer la volonté de travailler de manière interdisciplinaire et ce qui était, à l'époque, très précurseur (et l'est d'ailleurs toujours...)

Jean Coursaget était devenu le premier chef du département de biologie du CEA. C'était un personnage complexe. A l'instigation de Louis Bugnard, le directeur de l'Institut national d'hygiène (INH), un proche du président Auriol, Jean Hamburger l'avait poussé à créer un laboratoire de biologie au CEA, afin d'utiliser les marqueurs isotopiques. J Hamburger était génial, il avait compris qu'il y avait des applications possibles en médecine avec la radioactivité et, au début des années 1950, J Coursaget, qui était chez lui à l'hôpital Necker, est allé fonder le service de biologie du CEA. Il avait aussi la responsabilité d'un enseignement au CHU Broussais, de même qu'un bureau au second étage, rue des Saints-Pères. En fait, c'est lui qui a créé le département de biologie du CEA, qui couvrait alors Orsay, Saclay et Cadarache. Le service de biologie a donc réuni quatre éléments : les radio-isotopes (tritium, carbone 14) pour marquer les molécules (Pierre Fromageot), les radioéléments pour la physiologie (François Morel), pour l'agronomie (Pierre Guérin-de-Montgareuil à Cadarache) et les radioéléments pour le corps entier, c'est-à-dire la médecine nucléaire, avec Claude Kellershohn. C'était le plus brillant biophysicien de sa génération ; il avait d'abord été à Strasbourg avec J Chevalier, le premier directeur de l'INH (l'Institut national d'hygiène, précurseur de l'Inserm) puis avait fondé le laboratoire de physique médicale de Nancy. J Coursaget l'avait fait venir de Nancy où il laissa son élève, Constant Burg, lui-même futur directeur général de l'Inserm.

Claude Kellershohn et le service hospitalier Frédéric Joliot

La grande qualité de Claude Kellershohn était de ne pas s'arrêter à la complexité d'un problème. C'était un visionnaire. Quand il est arrivé de Nancy où l'on travaillait essentiellement sur la thyroïde, en 1958, deux grandes options se présentaient pour l'installation du service hospitalier Frédéric Joliot à Orsay. L'une consistait à faire de la radio-immunologie – c'est-à-dire le dosage des hormones, en utilisant de la radioactivité, ce qui donna lieu aux prix Nobel de Rosalyn Yalow en 1977 –, l'autre découvreur, Solomon Berson, étant décédé en 1975. La seconde était d'utiliser des radio-isotopes artificiels du carbone, de l'azote et de l'oxygène, émetteurs à vie brève : le carbone 11, avec 20 minutes de période, l'oxygène 15, avec 2 minutes et l'azote 13, avec 10 minutes. Compte-tenu de la courte durée de vie des radio-éléments émetteurs de positons, la synthèse d'une molécule marquée au carbone 11 en 40 minutes relevait du défi. C'est pourtant ce dernier programme que Claude Kellershohn a proposé au CEA et il a progressivement réuni des équipes d'ingénieurs, de physiciens, de chimistes, de radiochimistes, de physiologistes, de pharmacologues, de médecins, etc., ce qui a permis, au service Frédéric Joliot d'être l'un des tout premiers au monde à être doté d'un cyclotron et être capable de synthétiser un acide aminé marqué, la ¹¹C-méthionine. La première caméra à positons est née avec Michael Ter-Pogossian et Michael Phelps à l'Institut Mallinckrodt de Saint-Louis dans le Missouri. Jean Coursaget et Claude Kellershohn m'ont donc fait venir au CEA pour développer la tomographie à émission de positons (TEP), en vue de ses applications physiologiques et médicales. Quand nous fabriquions des nouvelles molécules marquées au carbone 11, pour étudier les récepteurs myocardiques par exemple, qui relevaient de mon domaine, on les injectait d'abord à des singes pour vérifier le fonctionnement de l'installation, puis on demandait si des volontaires sains à l'hôpital (et nous-mêmes les premiers) voulaient participer à cette recherche. Au service hospitalier Frédéric Joliot, ils avaient la télévision, tout le confort et étaient contents de pouvoir passer deux ou trois nuits tranquillement. On ne pourrait plus faire comme cela aujourd'hui, et c'est d'ailleurs heureux, les questionnements éthiques ayant évolué ; cela nous a cependant permis d'avancer.

L'imagerie fonctionnelle

Quand ces instrumentations ont été installées, cela a provoqué quelques remous dans les communautés

scientifique et médicale. Il est clair que les moyens du CEA dont nous disposions, considérés comme considérables à l'époque, ne manquaient pas de provoquer certaines jalousies. Il reste que c'était la première fois que l'on montrait l'occupation des récepteurs dans le cerveau et dans le cœur que l'on était capable de quantifier directement. En pharmacologie, on fait des prélèvements de sang et on regarde la courbe de disparition du médicament. Là, pour la première fois, on voyait directement l'accumulation du médicament marqué dans les noyaux gris centraux. Je travaillais aussi avec des bêtabloquants marqués dans le cœur. Grâce à la densité des récepteurs, on pouvait étudier ce qui se passait dans des conditions pathologiques. Je disais aux pharmacologues qu'on avait là un instrument unique pour apprécier directement la concentration d'un médicament. Cependant, l'industrie pharmaceutique restait dubitative. Pour elle, rien ne valait la classique pharmacocinétique plasmatique. En clinique, quand on a vu les premières tumeurs avec le fluoro-désoxyglucose, glucose modifié marqué au fluor 18, on a dit « *C'est anecdotique, ça ne servira jamais à l'ensemble des malades...* ». Astra Zeneca s'y est mis, tandis que Rhône-Poulenc, puis Aventis, ne voulait pas suivre...

Mais aujourd'hui, il existe dans le monde entier des réseaux de cyclotrons pour produire le fluoro-désoxyglucose quotidiennement et on ne trouve plus aucun cancérologue pour ne pas demander une tomographie par émission de positons (TEP) couplée au scanner (le Pet-Scan) dans le bilan d'une tumeur maligne. Bref, il s'agit d'instruments que l'on trouve dans tous les grands hôpitaux ou cliniques.

Maurice Tubiana et l'Institut Gustave-Roussy (IGR)

Maurice Tubiana et Claude Kellershohn s'estimaient, mais ils avaient des points de vue quelque peu différents. C Kellershohn s'intéressait principalement aux aspects fondamentaux de l'imagerie médicale, à l'instrumentation, à la méthodologie. M Tubiana, quant à lui, était davantage mobilisé par l'utilisation de l'instrumentation et son usage en clinique, i.e. en cancérologie. En fait, le projet (un peu fou) d'implanter en France un cyclotron pour faire de la radiochimie, destiné à marquer des molécules utilisables chez l'homme grâce à des émetteurs à vie brève (carbone 11, oxygène 15, azote 13) ne pouvait venir que d'un médecin physicien comme Claude Kellershohn. Pour sa part, Maurice Tubiana a voulu développer la biologie et l'imagerie autour du cancer et en particulier celui de la thyroïde. Il était donc plus proche de la clinique. Mais s'il est vrai que la physiologie de la thyroïde se faisait aussi avec des radio-isotopes, on constate que la tomographie par caméra à positons est arrivée assez tardivement à l'IGR. Je pense, en partie parce qu'elle avait été développée au Service hospitalier Joliot, et que Maurice Tubiana, ne voulant pas dévier de sa ligne, ne souhaitait pas apparaître comme le suiveur de Claude Kellershohn dans ce domaine.

L'imagerie médicale, un domaine lié à l'industrie

André Syrota : C'est vrai en radiologie, où l'on s'est abrité derrière la Compagnie générale de radiologie (CGR), une filiale d'Alstom qui finançait d'ailleurs moins de la recherche que des opérations de relations publiques. Mais Alain Laugier connaît l'histoire mieux que moi.

Alain Laugier : Historiquement, la radiologie a été suédoise entre 1945 et 1955, parce que le vasculaire est né en Suède. Puis, tout a été absorbé par Siemens. Ensuite, c'est l'affaire de la CGR, son absorption par Thomson et sa vente à General Electric. En radiologie et en imagerie, il est indéniable que la médecine a été à la remorque de l'industrie. Dans une logique industrielle, on cherche les meilleurs et ce ne sont pas forcément des médecins ! Mais en mammographie, c'est nous qui avons fait le siège de la CGR jusqu'à ce qu'elle construise des tubes à rayons X. Puis le scan et l'IRM ont été développés. A l'occasion, j'ai publié une IRM de mon crâne et l'on m'a nommé professeur de première classe. Ils ont pu voir que j'avais un cerveau ! Leurs machines étaient très bonnes, techniquement en avance sur celles de General Electric.

AS : En France, l'instauration du plein temps hospitalier et la création des services centraux a eu un rôle considérable dans le développement de la radiologie. Il faut souligner que les appareils ont coûté de plus en plus cher et qu'il n'était plus possible d'en installer dans chaque service.

Pascal Griset : Paradoxe de l'histoire, dans un domaine où l'industrie française innove, la CGR finira par disparaître.

AS : La CGR a été lâchée par Thomson, à l'époque où la firme était dirigée par Antoine Gomez. En 1982,

le ministre de la Santé de l'époque, Jack Ralite, a annulé la nationalisation de la CGR, qui rencontrait, par ailleurs, des difficultés financières. Le Gouvernement a poussé pour que soit passé un accord entre General Electric et la SNECMA, en vue de la réalisation du réacteur aéronautique CFL 53. La condition pour réaliser ce projet, je schématise un peu, c'était la cession de la CGR à General Electric.

Pascal Griset : Moyennant quoi, Philips et Siemens ont pris l'ascendant en Europe dans le domaine de l'imagerie médicale.

Le rôle de l'informatique dans le développement de la physique médicale

Dans l'histoire de l'imagerie, le point essentiel à souligner est que rien n'aurait eu lieu sans le développement de l'informatique à bas prix. Je m'explique : la première image de scanner a été faite par Godfrey Hounsfield à l'hôpital de Wimbledon, avec un appareil EMI (La Voix de son Maître), ce qui lui a valu le prix Nobel de 1979, en même temps que Allan Cormack. Sur cette première image qu'il a mise plus de 24 heures à reconstruire, on distingue vaguement les orbites, la boîte crânienne et puis du gris à l'intérieur. Aujourd'hui, on voit le cerveau en trois dimensions, quasiment en temps réel. Rien de tout cela n'aurait été possible sans la loi de Moore et le développement des puces sur silicium, qui ont permis de faire l'acquisition des images. A l'époque héroïque, on utilisait des algorithmes de rétro-projection filtrée, ce qui demandait de considérables temps de calcul. En fait, avec l'informatique, il s'est produit, dans le champ de l'imagerie, la même évolution que celle qu'a connue la génétique. Donc, sans une informatique de moins en moins coûteuse et de plus en plus puissante, rien n'aurait été disponible à des prix concevables pour des biologistes et des médecins. Le premier instrument que j'ai utilisé quand j'étais jeune s'appelait le 'Multi 8' d'Intertechnique (la firme qui a fabriqué et commercialisé le premier micro-ordinateur européen en 1969). En France, Intertechnique travaillait pour la Défense ; c'est devenu Thales aujourd'hui. Avec le Multi 8 (8 Kilobytes), on faisait tous les matins une bande magnétique et on l'initialisait pas à pas. On faisait toutes les acquisitions des images de cerveau, etc. Ensuite, on est passé au Multi 16 et ainsi de suite...

La résonance magnétique nucléaire (RMN)

En 1984, ayant succédé à Claude Kellershohn à la tête du service hospitalier Frédéric Joliot, j'ai vécu les débuts de la RMN biologique au CEA. Je me souviens de la première image d'IRM avec la coupe d'un tube d'eau et d'un tube d'huile, qui avait été montrée lors de la réunion annuelle à Chicago de la RSNA (la société de radiologie nord-américaine). C'est après avoir lu un article de George Radda, un biochimiste d'Oxford, futur directeur du MRC, le Medical Research Council britannique, sur la spectroscopie RMN in vivo du muscle dans les myopathies, que j'ai suggéré qu'il faudrait que le CEA construise un aimant. A l'époque, le directeur de l'Institut de recherche fondamentale du CEA était un très grand homme, Jules Horowitz. L'un des trois grands théoriciens du CEA avec Claude Bloch et Anatole Abragam, tous venus d'Europe de l'Est. Il y avait aussi Albert Messiah, qui avait connu les débuts de la mécanique quantique aux Etats-Unis. Jules Horowitz était le patron de l'institut de recherche fondamentale dont dépendait la biologie, donc le service hospitalier Frédéric Joliot. Bien qu'il soit un physicien des réacteurs, Jules Horowitz s'inscrivait dans la perspective de Frédéric Joliot. Il tenait au développement des applications biologiques et il est à l'origine de Cyceron, un cyclotron à usage médical installé en 1985 à Caen, à côté du GANIL (accélérateur national d'ions lourds) qu'il a aussi contribué à créer. Je lui amène donc la publication de George Radda et lui dit qu'il faudrait que nous ayons aussi à notre disposition un aimant pour faire de la résonance magnétique in vivo, qui m'apparaissait complémentaire de la TEP, et ceci d'autant que nous avons la chance d'avoir un spécialiste mondial du magnétisme, Anatole Abragam (quelqu'un qui aurait pu être nobélisé). « *C'est hors de question* », me répondit Jules Horowitz "On ne va pas mettre la RMN entre les mains de médecins qui n'y connaissent rien". Trois mois plus tard, deuxième publication de George Radda et, contre l'avis de mon chef de service, je retourne voir J Horowitz : "Peut-être, il faut voir. Mais la RMN est quand même quelque chose de trop complexe pour la mettre entre les mains des médecins. Il faut que vous alliez expliquer votre projet à un petit groupe de gens du CEA". C'est ainsi que je me suis retrouvé devant des physiciens comme Anatole Abragam et son théoricien Maurice Goldman, Ionel Solomon également de l'Académie des sciences, Maurice Guéron, professeur à l'Ecole polytechnique, et Jules Horowitz, bien sûr. Je leur ai montré l'intérêt potentiel de la spectroscopie RMN in vivo pour la recherche biomédicale. Ils ont été semble-t-il convaincus, mais à condition que nous suivions un cours de mécanique quantique confié à Maurice Goldman. A cette époque, j'avais comme thésard au service hospitalier Frédéric Joliot Denis Le Bihan, avant qu'il ne parte aux Etats-Unis et c'est

ainsi que tous les lundis après-midi, Maurice Goldman nous faisait ainsi un cours totalement original de mécanique quantique appliquée à la biologie. C'est devenu un rapport du CEA puis un ouvrage publié par Oxford University Press. En même temps, le CEA a construit le premier aimant à 4,7T de 40 centimètres de diamètre (le plus grand diamètre à l'époque). C'est ainsi qu'au milieu des années 1980, avec Michel Fardeau, directeur d'une unité Inserm, nous sommes devenus les premiers au monde, avec les Anglais, à mener ce genre d'études.

La souplesse de fonctionnement du CEA

Ces réalisations sont à porter au crédit de la souplesse de fonctionnement du CEA. Tout s'est fait grâce à un contact direct avec ce personnage extraordinaire qu'était Jules Horowitz. J'ai cherché, lorsque l'on m'a demandé de parler de son action en biologie, lors d'une cérémonie à son hommage, dans les archives ce que je pouvais avoir comme documents concernant la RMN, la construction des caméras à positons, mais je n'ai rien trouvé, aucun écrit, pas de document signé. Cela, je le tiens d'Horowitz qui disait qu'il ne fallait jamais écrire ou le moins possible. Je me souviens d'une discussion avec lui pour lui demander la construction d'un bâtiment : *"Syrota, dix millions, pas un sou de plus"*. L'après-midi j'avais appelé l'architecte et la suite pouvait continuer... Autres temps, autres mœurs !

Voilà comment Jules Horowitz a pu mener une excellente formidable politique de recherche, y compris dans le domaine de la recherche biomédicale. *"En Normandie"*, disait-il, *"on demande beaucoup au nucléaire : Cherbourg pour le sous-marin, La Hague pour le retraitement, Flamanville pour la centrale, donc il faut apporter une contrepartie aux Normands et montrer ce que les radio-isotopes pourraient apporter pour la connaissance du cerveau, pour la neurologie et la psychiatrie"*. Et ce sera ainsi la création du GANIL, grand accélérateur national d'ions lourds et de Cyceron pour l'imagerie fonctionnelle du cerveau. Au CEA, il y avait une continuité entre recherche fondamentale et recherche technologique qui le rendait beaucoup plus efficace que d'autres organismes et notamment le CNRS sur cet aspect. Cela est dû notamment au fait qu'au CEA, il n'y a pas de chercheurs, seulement des ingénieurs, c'est-à-dire des gens qui peuvent passer d'une fonction de recherche à une autre fonction sans trouver cela dégradant pour autant. C'est cela qui a permis de faire la première caméra à positons, fabriquée par le LETI, le laboratoire chargé au commissariat du transfert des innovations dans l'industrie et, comme on l'a vu, le plus gros aimant pour la spectroscopie RMN.

Directeur des sciences du vivant au CEA

En 1990, j'ai créé le département de recherche en imagerie, physiologie et pharmacologie du CEA. Puis, en 1993 à la suite de la réorganisation de l'institut des sciences fondamentales du CEA, je suis devenu responsable de son nouveau département des sciences du vivant. J'estimais qu'il fallait se donner une spécificité par rapport à ce qui se faisait dans les autres établissements, à l'Inserm ou au CNRS. Selon moi, cette spécificité devait porter sur l'utilisation des rayonnements ionisants pour le vivant et de l'autre les effets de ces rayonnements sur le vivant, ce que j'ai résumé par la formule "les sciences du vivant "par et "pour" le nucléaire. Le « par », c'est l'utilisation des rayonnements pour déterminer la structure des macromolécules, des protéines, ce qu'on appelle la biologie structurale ; c'est ainsi que l'on a participé à Grenoble aux lignes de lumières de l'ESRF, le synchrotron européen, et aux faisceaux de neutrons du réacteur de l'ILL (l'Institut Laue-Langevin), pour les applications des isotopes dans la connaissance de la physiologie végétale et humaine. Le "pour", c'est la connaissance des effets des rayonnements ionisants indispensable pour l'acceptation du développement de l'industrie nucléaire dans un pays comme le nôtre, où 80% de l'électricité est d'origine nucléaire. Cette formule du "par" et du "pour" a rencontré suffisamment d'écho auprès des pouvoirs publics, puisqu'elle a été reprise par Claude Allègre qui voulait initialement supprimer le département des sciences du vivant au CEA et transférer le service hospitalier Frédéric Joliot à la Salpêtrière. Elle nous a ainsi permis de faire valoir la spécificité de notre approche vis à vis de l'Inra, du CNRS ou de l'Inserm, ce qui m'a d'ailleurs conduit à faire venir au CEA des équipes d'autres organismes, dès lors qu'elles s'inscrivaient dans le cadre que nous avions défini. Ce cadre a également permis de développer la toxicologie nucléaire, en fait assez proche de la toxicologie environnementale, en s'appuyant sur une collaboration active avec les Japonais. A ce sujet une anecdote : après l'accident de la centrale de Fukushima, la ministre en charge de la recherche, Valérie Pécresse, pensait que rien n'avait été fait en France dans ce domaine, ce qui m'a amené à dire qu'elle avait dû être mal informée. En effet la nécessité de renforcer les recherches en radiobiologie avait été entérinée il y a une douzaine d'années lors d'un comité de l'énergie atomique auquel assistaient, outre les ministres concernés, Claude Griscelli et Pierre Tambourin. J'ai ainsi pu remettre à la Ministre les trois

tomes du rapport *Radiobiologie*, dont le premier remontait à 1994. Ce rapport avait donné lieu à une action incitatrice lancée par le ministère de la Recherche de l'époque, François d'Aubert, sur les thèmes de la génotoxicité, de l'étude des lésions subies par l'ADN du fait des rayonnements ionisants, sa réparation, etc., des sujets qui relèvent de la recherche fondamentale. Le rapport *Toxicologie nucléaire, environnementale et humaine*, publié en 2009, faisait un bilan de ce programme de recherche.

Le CEA s'occupe des prions

La première chose que son administrateur général, Yannick D'Escatha, m'a demandée, quand j'ai pris la direction des sciences du vivant, a été de supprimer un certain nombre d'activités dont on (les tutelles) estimait qu'elles n'avaient rien à faire au CEA : le sida, les prions et la photosynthèse.

Je me suis entendu dire : "*tu supprimes la chlorophylle*" ! Si j'avais été un agent du CEA, j'aurais été obligé d'obéir. Mais j'étais PU-PH et si on ne voulait plus de moi, je pouvais toujours retourner à Bicêtre et à l'université Paris sud (Orsay). En fait, j'ai fait exactement le contraire et Yannick, remarquable administrateur général, passé ensuite à EDF puis président du CNES, m'a donné tous les moyens d'agir. C'est comme cela que la chlorophylle est devenue le programme de transfert d'électrons dans les membranes et aujourd'hui le programme de production de bio-hydrogène.

Il en a été de même en ce qui concerne les prions : au lieu de fermer le laboratoire mixte du CEA – service de santé des armées, dirigé par le médecin militaire Dominique Dormont, un laboratoire devenu obsolète à Fontenay-aux-Roses – un héritage des recherches suscitées par la guerre froide - qui s'occupait des agents transmissibles non conventionnels, j'ai décidé, au contraire, non seulement de le maintenir, mais de le rénover et de créer deux laboratoires P3 de haute sécurité.

Le prion me semblait un sujet d'intérêt, bien que (ou parce que ?) je n'y connaissais rien : ce n'était pas de l'ADN, mais c'était néanmoins une sorte d'agent infectieux ; il résiste aux ultraviolets ou aux rayonnements ionisants, d'où son intérêt pour le service de santé des armées. Lorsqu'a surgi l'affaire des prions (la maladie de la vache folle semblable à la maladie de Creutzfeld-Jacob), une réunion a été organisée au ministère de la recherche avec Pierre Tambourin (directeur du département des sciences de la vie du CNRS), Philippe Lazar (directeur général de l'Inserm), Bernard Chevassus-au-Louis (directeur de l'Inra) et moi-même pour le CEA. Il est alors apparu que le CEA était pratiquement le seul organisme à travailler sur le prion en dehors de l'équipe d'Annick Alperovitch à l'Inserm. En huit jours, je me souviens avoir demandé à Dominique Dormont d'organiser une réunion dans un hôtel restaurant à Bougival. Il a pu, grâce à son aura scientifique et son autorité, réunir en quelques jours tous les spécialistes, épidémiologistes, physiopathologistes, anatomopathologistes..., spécialistes de la transmission animale... Il a alors pu proposer aux autorités un programme de recherche. Dans ce cadre, Jacques Grassi et Jean-Philippe Deslys dans ma direction des sciences du vivant ont développé un test diagnostique qui est devenu leader mondial et nous a rapporté 60 millions d'euros. En 2004, on a ainsi pu construire le bâtiment NeuroSpin à Saclay puis MIRCEN à Fontenay aux Rose,s en partie grâce aux redevances du brevet.

Le fonctionnement de l'Inserm, très différent de celui du CEA

Dans les années 1960-1970, il était de bon ton qu'un grand patron ait son unité de recherche labellisée Inserm. Certes, un grand nombre d'entre eux étaient de très bons médecins, mais tous n'étaient pas de très bons chercheurs, voire pas chercheurs du tout. Il y a donc eu une réaction de l'Inserm. La plus virulente a été celle de Philippe Lazar, qui, n'étant pas médecin lui-même et fort du développement de la biologie cellulaire et moléculaire, a voulu inscrire l'Institut dans une perspective de recherche très fondamentale. Simultanément, au CNRS, Jacques Demaille, un PU-PH qui en dirigeait le département des sciences de la vie, voulait introduire la médecine au CNRS. C'est comme cela que fut mis fin à ce mandarinate médical qui avait prévalu aux débuts de l'Inserm et que les recherches de l'Inserm et celles du CNRS sont devenues très semblables.

En fait, cette évolution s'inscrivait dans celle des sciences du vivant. Il s'est passé en effet le même phénomène en biologie que celui qu'avait connu la physique quelques décennies plus tôt. Il y a une physique légère et il y a une physique lourde, ce qui fait que l'on peut obtenir un prix Nobel avec un crayon et une gomme, tandis que dans d'autres domaines, il faut une installation qui, comme le CERN, requiert des moyens gigantesques. Auparavant, en biologie, les chercheurs travaillaient sur leur paillasse avec une boîte de Pétri et une pipette. Puis, il y a eu l'ouverture de nouvelles voies de recherches, qui requéraient de grands instruments : la diffraction des rayons X et les synchrotrons pour la biologie structurale, la spectrométrie de masse et la protéomique, l'imagerie fonctionnelle et les cyclotrons pour

produire des radio-isotopes pour la tomographie par émission de positons, la bio-informatique et le séquençage du génome, les animaleries pour animaux transgéniques, etc. Bref, ce que voulaient Philippe Lazar et Constant Burg avant lui, c'est que la recherche soit menée par des gens actifs à plein temps. Mais il fallait aussi que la recherche en sciences de la vie puisse bénéficier de plateaux techniques performants ce qu'avait su faire le CEA et le CNRS. Ces chercheurs, il est essentiel qu'ils aient des relations fortes avec la clinique, mais il faut qu'ils effectuent aussi à temps plein leur travail de recherche et en particulier une recherche fondamentale sans perspective d'application immédiate. Le corolaire a été qu'à cette époque, l'Inserm a malheureusement pratiquement cessé de recruter des médecins.