



# Marie-Germaine Bousser, AIHP 1967

PU-PH, Chef de service de Neurologie  
Hôpital Lariboisière, Paris

**M**arie-Germaine Bousser, vous êtes professeure de neurologie Chef de service à l'hôpital Lariboisière. Est-ce parce que vous n'avez ni école doctorale ni unité d'Inserm à votre nom que vous prétendez n'avoir pas l'étiquette de neuroscientifique ?

Je suis principalement une neurologue clinicienne qui appartient à la dernière génération des neuropsychiatres. J'étais une littéraire passée par un bac philo et une année à Sciences Po qui ne m'a pas détournée de la médecine, comme l'aurait peut-être souhaité ma mère. Nommée à l'externat, je ne savais trop quoi faire durant les premiers semestres habituellement dédiés à une chirurgie générale pour moi sans attrait. Vacancière en Bretagne, j'ai eu la très grande chance de jouer une partie de tennis avec un certain abbé Houdart qui m'a orienté vers son frère, le neurochirurgien Raymond Houdart, aussi charismatiques et tennismen l'un que l'autre. Ce fut un éblouissement et la consécration d'un choix définitif et pertinent vers la neurologie, quand il m'eût dit, au bout d'un an, qu'il ne me voyait pas chirurgienne. J'ai effectué un internat polyvalent comportant une année pleine de psychiatrie chez Pierre Deniker à Sainte-Anne. Il y avait à l'époque deux écoles de neurologie dans le temple de la Salpêtrière, celle de Paul Castaigne et celle de Raymond Garcin. J'ai connu les deux mais c'est chez ce dernier que j'ai pu rencontrer Jean Lapresle, le dernier neurologue neuropathologiste qui reste mon second mentor et que je n'ai pas pu suivre à Bicêtre. J'ai été CCA puis, nommée chez Dominique Laplane, le successeur de Paul Castaigne; en 1989, je suis partie à Saint-Antoine, succéder à René Marteau - qui clamait que j'étais le meilleur neurologue parisien après lui ! Je me suis toujours passionnée pour la neurologie vasculaire, longtemps considérée comme un choix incongru, mais que j'ai confirmé lorsque, en 1997, je me suis installée à Lariboisière, grâce à l'accueil chaleureux que m'a réservé le Doyen Kuntz. Je n'ai donc rien à voir avec les «neurosciences» au sens traditionnel du terme mais bien entendu je collabore avec les disciplines qui en relèvent, notamment avec Denis le Bihan pour l'imagerie.

Depuis l'an dernier, vous êtes du nombre des vingt personnalités nommées par le Président

Chirac dans le cadre du **Haut Conseil de la Science et de la Technologie**. Vous étiez Présidente de la Société de Neurologie. Vous avez créé la Société Française Neurovasculaire. Thérèse Planiol vous a confié la présidence du Conseil scientifique de sa Fondation. Ne me dites pas que vous n'avez pas d'envergure scientifique !

En 1972, j'ai été honorée d'une médaille d'Or de l'Internat pour mon travail sur les thromboses artérielles corticales du lapin. Gloire soit rendue au garçon de laboratoire qui m'a enseigné l'art de manipuler cet animal depuis l'anesthésie jusqu'à la dissection ! Ceci m'a permis d'effectuer une année pleine à Londres à Queen Square. J'y ai été très bien accueillie par des collègues qui n'avaient pas l'habitude de recevoir des neurologues français. J'y ai appris l'anglais. J'ai aussi ressenti le premier choc culturel de ma vie de neurologue en voyant les premières images du cerveau obtenues par le scanner EMI en 1972. Les neurologues français ne se précipitèrent pas pour en reconnaître l'intérêt. Ils n'étaient guère demandeurs de techniques qui les sortent d'une vision dogmatique où le patron donnait le diagnostic que confirmerait plus ou moins l'examen post-mortem du cerveau. Le scanner mettra en évidence la fréquence élevée des erreurs diagnostiques de ces par ailleurs très grands cliniciens !

C'est effectivement par la neurochirurgie qu'arrivera le scanner à Paris, principalement sous l'influence d'Hermann Fishgold, le neuroradiologue de la Pitié. Somme toute, votre parcours piano-piano est celui d'une fille de patron mandarinale de l'avant 68 !

N'exagérons rien, s'il vous plaît ! Sans aucun doute, ma vocation médicale résulte de la vision clinicienne extrêmement humaine que j'ai héritée de mon père, Jacques Bousser, hématologue à l'Hôtel-Dieu. Faut-il rappeler que, à son départ à la retraite, ses élèves ont organisé une grande fête avec une chanson dont les refrains se terminaient tous par "Oui, mais lui, c'était un médecin !". J'aurais insulté sa mémoire si je n'étais pas arrivée par mon travail. Ceci étant dit, ce n'est peut-être pas par hasard que j'ai axé mes premières recherches sur le rôle de plaquettes dans la formation des thromboses artérielles cérébrales et leur prévention par l'aspirine. Effet bénéfique du hasard une fois

encore, c'est dans un aéroport en rentrant d'Angleterre que j'ai rencontré le Professeur Jacques Caen. Je l'ai informé de mes expériences sur le lapin et des puissants effets antithrombotiques que j'avais observés avec l'aspirine, et de la prostaglandine-E1. Nous nous sommes immédiatement proposés de collaborer sur un protocole de prévention des infarctus cérébraux par l'aspirine. Avec Evelyne Eschwège comme une statisticienne, nous avons débuté en 1975 la deuxième grande étude en double aveugle fondée sur plus de 600 cas. Huit ans plus tard, nous montrions que l'aspirine diminuait de 40% le risque d'infarctus cérébral et du myocarde et qu'elle était efficace aussi chez la femme, alors que, quelques années plus tôt, les Canadiens n'avaient trouvé l'aspirine efficace que chez l'homme. Cette controverse franco-canadienne sur cette différence d'efficacité de l'aspirine selon le sexe dura plusieurs années et le Professeur Henry Bennett terminait toutes ses interventions par un péremptoire "I always knew that French women were different".

Loin de la Salpêtrière et sa neuropathologie dégénérative, à Saint-Antoine comme à Lariboisière, vous vous singularisez en vous plaçant en interface avec les "cardio-vasculaires". Accueillie avec chaleur ?

Oui, l'accueil a été bon car la neurologie vasculaire comblait un fossé entre les neurologues qui s'intéressaient plus aux affections dégénératives qu'aux «tuyaux» et les cardiologues qui ne remontaient pas au delà de l'aorte. Or les AVC sont extrêmement fréquents et les Français y sont de plus en plus sensibilisés.

N'auriez-vous pas été aidé dans votre campagne par le fait que l'histoire récente de trois hommes politiques français - Chevènement, Chirac et Rocard - du Cubain Fidel Castro et de l'Israélien Ariel Sharon a rappelé aux Français leur vulnérabilité face à ce danger qui les guettent notamment dès qu'ils entrent dans le troisième âge ?

A telle enseigne que, lors d'un très récent *Téléphone sonne* sur France Inter, animé par le remarquable journaliste Alain Bédouet et auquel je participais, nous avons été inondés de questions, un record d'épaisseur de paquet, paraît-il. J'avais

insisté sur l'importance de ne pas utiliser à tout bout de champ l'affreux acronyme AVC et de préciser, chaque fois que cela est possible, s'il s'agit d'une hémorragie cérébrale ou d'un infarctus cérébral puisque les traitements sont diamétralement opposés ! Dans les deux cas, il y a urgence et, pour l'infarctus, c'est dans les toutes premières heures que peuvent parfois être réalisées une thrombolyse intraveineuse ou, plus rarement, une désobstruction par voie endovasculaire, ce que l'on peut faire par exemple à Lariboisière, à toute heure du jour et de la nuit. René Djindjian s'en serait réjoui, qui me prédisait, en me montrant une artériographie en 1964, qu'un jour on déboucherait les vaisseaux et on traiterait les anévrysmes par l'intérieur de la lumière. Un grand visionnaire qui a créé la neuroradiologie interventionnelle ici-même à Lariboisière ! Autre élément intéressant, un bon quart des urgences que nous recevons dans notre USI (unité de soins intensifs) ne sont pas d'origine vasculaire. Ce qui prouve l'importance négligée d'un bon examen clinique de départ à confronter aux résultats des scanners et des IRM !

Vous vous y connaissez pourtant très bien en acronymes ! Pourquoi le CADASIL et non pas la maladie de Bousser, avec au bout, l'Académie des Sciences ?

Soyons sérieux ! D'abord, je ne suis pas pour les éponymes ! Ensuite, n'aurait pu être que la maladie de Bousser et Tournier-Lasserre, mais cela ne nous intéressait ni l'une ni l'autre; qui plus est, c'est mon adjoint Hugues Chabriat qui signa en premier la publication du *Lancet* ; et c'est l'adjointe d'Elisabeth Tournier-Lasserre, Anne Joutel, qui a identifié le gène : Notch3. L'histoire vaut néanmoins d'être contée pour mettre en évidence l'importance, dans la genèse des

découvertes, de bien poser les problèmes cliniques pour exploiter au mieux les effets fructueux du hasard. C'est le refus de la facilité qui m'a conduite à récuser un diagnostic de maladie de Binswanger chez un homme qui n'était pas hypertendu pour arriver à décrire le CASASIL. Je promenais son dossier radiologique et celui de la fille un peu partout et sans succès, jusqu'au jour où, chez le neuroradiologue Jacques Bories, une interne de François Lhermitte qui passait par là, Elisabeth Tournier-Lasserre, me proposa de s'intéresser à ce cas. Elle se destinait à l'immunologie chez Jean-François Bach mais, après un séjour aux USA, elle devint généticienne. Nous avons donc commencé à travailler ensemble et il s'avéra rapidement que cette maladie était une affection autosomique dominante affectant toute une lignée de Bretons nantais, pour beaucoup atteints vers la cinquantaine voire plus tôt de ce qu'ils appelaient la malédiction de la famille. En 1993, Elisabeth identifia le chromosome 19 responsable de la maladie, et c'est à ce moment-là que nous proposâmes l'acronyme CADASIL. Puis, en 1996, le gène fut identifié : il s'agissait de Notch3 qui n'était connu que chez la drosophile où il détermine la forme des ailes !

Plusieurs leçons à tirer de ce "fait clinique" ?

D'abord, la qualité de cette famille dont les 57 membres vivants furent examinés avec un esprit magnifique de collaboration, ce qui nous permit de décrire les signes cliniques et IRM du CADASIL. Ensuite, la remarquable sollicitude généreuse avec laquelle Emmanuel Cabanis ouvrit l'IRM de l'hôpital des XV-XX pour que les explorations soient faites le samedi par un radiologue compétent. Enfin la rare bienveillance du directeur de la Pitié-Salpêtrière de l'époque, Mr Franchi, qui, ayant appris que je prescrivais beaucoup dans un

certain champ d'activité, comprit qu'il y avait là matière à une découverte médicale et autorisa les dépenses afférentes à l'étude de cette famille. Depuis, plus de 500 familles ont été recensées à travers le monde et ce, bien que la maladie demeure très méconnue. Même la Mayo Clinic m'a envoyé un cas à expertiser ! Rappelons aussi que sans une parfaite collaboration entre la clinicienne que je suis et la généticienne qu'est Elisabeth, l'identification de CADASIL ne se serait pas faite. Elle et moi, toutes deux nommées à Lariboisière et elle à la tête de l'unité Inserm U740, continuons de collaborer et cette collaboration se poursuit avec les plus jeunes de nos équipes.

Parce que vous n'êtes pas affectée par la désaffection des jeunes médecins pour la recherche ?

Non, pas sensiblement au niveau de mon service et je crois qu'il y a une bonne raison pour cela : les médecins qui s'orientent vers la neurologie vasculaire n'ont pas (encore) de larges débouchés dans le secteur libéral. Ils deviendront PH dans des hôpitaux généraux, quelques uns PU-PH. Ceux et celles qui viennent dans mon service pour un résidanat ou un clinat savent que la charge de travail est inévitablement lourde. Les sujets de thèse ne manquent pas et je sollicite largement mon ancien externe Denis le Bihan comme Elisabeth et son unité Inserm. L'argent, me direz-vous ? En bien, on en cherche toujours. Nous avons deux associations, l'une pour les contrats industriels, l'autre pour recueillir les dons des individus ou des familles reconnaissantes, toutes strictement contrôlées au plan comptable. Nous essayons de nous tenir au courant des organismes dispensateurs de bourses de recherche. Il y a en beaucoup et certains, comme la Fondation Thérèse et René Planiol qui est ouvertement

## CADASIL: Une affaire de famille qui passionne deux femmes

(pcc. le généraliste, n°2067 - mardi 7 novembre 2000)

L'histoire débute en 1976, à la Salpêtrière, lorsqu'un patient âgé de 50 ans, sans aucun facteur de risque vasculaire, vient consulter pour hémiparésie droite et dysarthrie. Le malade récupère rapidement, mais son scanner est anormal montrant de multiples infarctus profonds et une leuco-encéphalopathie d'origine non identifiée, qui seront confirmés plus tard à l'IRM. Le cas intrigue. Cet homme mourra grabataire, atteint d'une démence pseudobulbaire en 1996.

Dix ans plus tard, la fille de cet homme consulte pour des migraines ophtalmiques, des accidents vasculaires cérébraux transitoires et un petit infarctus. Elle a alors 35 ans. Son IRM ressemble trait pour trait à celle de son père. On évoque alors une pathologie familiale. (...)

Cinquante-sept membres adultes de cette grande famille de Loire-Atlantique acceptent d'être interrogés et examinés par Marie-Germaine Bousser et Elisabeth Tournier-Lasserre qui concluent à un mode de transmission autosomique dominant. Elles découvriront aussi dans cette famille l'existence d'une cousine soi-disant atteinte d'une maladie de Pick. Son autopsie révélera qu'il s'agit d'un cas de cadasil. En microscopie optique, elles observeront un épaississement de la paroi des petits vaisseaux et, en microscopie électronique, une altération majeure de la media se traduisant par des dépôts non encore identifiés et par des lésions majeures des cellules musculaires lisses vasculaires.

En 1993, on localise l'atteinte sur le chromosome 19 et, en 1996, on identifie le gène notch3. La maladie est alors nommée, de façon très descriptive, Cadasil, pour signifier qu'elle atteint les artères cérébrales, qu'elle est de transmission autosomique dominante et se traduit par des infarctus sous-corticaux et une leucoencéphalopathie.

### Binswanger et CADASIL

Binswanger's encephalitis (1856) : Chronic progressive subcortical encephalitis; degeneration of subcortical white matter owing to atherosclerotic changes which are severe in subcortical vessels, the cortical vasculature escaping. it affects particularly the temporal and occipital lobe (Butterworths Medical Dictionary)

CADASIL : Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (MG Bousser & E Tournier-Lasserre).

1. Tournier-Lasserre E, Joutel A, Melki J, Weissenbach J, Lathrop GM, Chabriat H, Mas JL, Cabanis EJ, Baudrimont M, Maciazek J, Bach MA, Bousser MG. *Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy maps to chromosome 19q12*. Nature genetics 1993;3:256-259.

2. Joutel A, Corpechot C, Ducros A, Vahedi K, Chabriat H, Mouton P, Alamowitch, Domenga V, Cécillion M, Maréchal E, Maciazek J, Vayssières C, Cruaud, Cabanis EA, Ruchoux MM, Weissenbach J, Bach JF, Bousser MG, Tournier-Lasserre E. *Notch3 mutations in CADASIL, a hereditary adult-onset condition causing stroke and dementia*. Nature 1996;383:707-710.

3. Chabriat H, Vahedi K, Iba-Zizen MT, et al. *Clinical spectrum of CADASIL: a study of 7 families. Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy*. Lancet 1995;346:934-939.

engagée dans la recherche neurovasculaire, gagneraient à être mieux connus et davantage sollicités pour des projets ambitieux.

Que pensez-vous de l'accueil réservé aux médecins étrangers désireux de participer à la recherche française sur des positions de longue durée ?

Nous ne savons pas accueillir les étrangers alors qu'ils nous sont indispensables pour compenser nos insuffisances. Nous leur imposons d'incroyables barrières administratives, salariales et fiscales parfois dérisoirement infamantes. En fin de compte, c'est par les contacts personnels développés avec l'étranger que j'ai le plus de succès. Lorsque j'ai

pris la Présidence de la Société Française de Neurologie, j'ai eu l'idée d'organiser une réunion neurologique commune avec les Chinois qui a eu lieu, avec un grand succès, à Shanghai en novembre 2006. J'étais allée en Chine populaire il y a une trentaine d'années, je n'ai pas reconnu celle d'aujourd'hui. Les potentiels d'accords de coopération sont illimités; encore faut-il que les autorités françaises facilitent la venue de post-doc étrangers car, pendant ce temps là, partout ailleurs dans le monde, les centres de recherche vivent de l'investissement des jeunes Asiatiques, Est-Européens, Moyen-Orientaux et Latino-Américains dans leurs protocoles. Savez-vous qu'à Singapour et en Chine même, on fait des ponts

d'or aux Chinois américains ou britanniques pour qu'ils retournent dans leurs laboratoires ?

**Le Haut Conseil de la Science et de la Technologie** va-t-il trouver la recette magique pour redonner du souffle à la recherche médicale française qui donc manque plus de bras que d'argent ?

Jusqu'à maintenant, le Haut Conseil s'est penché sur des dossiers qui lui avaient été confiés : l'énergie, les carrières scientifiques, l'Université. Il n'a pas abordé celui de la recherche médicale.

Entretien le 19 juillet 2007  
Validé le 12 septembre 2007



# Clément Fauré, AIHP 1946

PU-PH émérite, Radiologue

Chef de service honoraire, hôpital Trousseau, Paris

**C**lément Fauré, vous êtes l'un des fondateurs de la radiopédiatrie, discipline née avec votre patron, Jacques Lefebvre, aux Enfants-Malades, dans les années 50. Comment avez-vous initié l'angiographie médullaire avec René Djindjian de qui l'on vient de donner le nom au nouveau service de neuroradiologie de l'hôpital Lariboisière ?

Il m'est agréable de rendre hommage à la mémoire d'un ami en rappelant comment prit naissance, sous son impulsion, l'artériographie de la moelle épinière et de ses enveloppes. Reportons nous à la fin de l'année 1961. Pierre L..., un garçon de 13 ans, présente en octobre et novembre, deux épisodes d'hémorragie méningée sous-arachnoïdienne qui le font hospitaliser à l'hôpital des Enfants-Malades en vue d'une exploration artériographique cérébrale. Tous les territoires sont successivement explorés : carotide droite, carotide gauche, artère vertébrale gauche ; ces explorations sont totalement négatives. On envisage alors l'hypothèse d'une malformation vasculaire spinale intéressant la moelle et/ou ses enveloppes ce que tend à confirmer un nouvel examen neurologique qui met en évidence des signes radiculaires orientant vers la région dorsale basse. Une radiographie simple du rachis de face objective une augmentation de la distance interpédiculaire en D11 et D12 avec amincissement des pédicules de

Pour confirmer un diagnostic de malformation angiomeuse spinale, n'était-il pas de règle, à l'époque, d'avoir recours à la myélographie lipiodolée qui moulaient en négatif les vaisseaux pathologiques.

Jacques Lefebvre, qui dirigeait alors le service de radiologie de l'hôpital des Enfants-Malades et

dont j'étais l'adjoint chargé plus spécialement des explorations neuroradiologiques, me suggéra de faire appel à mon ami René Djindjian - nous avions été collègues d'internat - pour qu'il réalisât une phlébographie rachidienne. René Djindjian était neurologue de formation ; attaché au service de neurochirurgie de la Salpêtrière dirigé par le Professeur Guillaume, il s'était très vite intéressé aux explorations radiologiques et plus spécialement aux explorations vasculaires. Il avait mis au point une technique de phlébographie rachidienne par injection du produit de contraste dans une apophyse épineuse. Jacques Lefebvre, qui fréquentait assidûment les réunions de la Société de Neurologie dont il était membre, avait été séduit par les communications au cours desquelles René Djindjian présentait ses travaux en angiographie. Un matin de novembre 1961, René Djindjian vint donc avec son matériel dans le service de Jacques Lefebvre. Une phlébographie fut réalisée ; le produit de contraste fut injecté dans l'épineuse de L1 à l'aide d'un trocart de Mallarmé et des radiographies en série furent prises au cours de cette injection et des secondes qui suivirent. Pendant que se développaient les clichés, René Djindjian nous expliqua que cette exploration serait très vraisemblablement négative. "Il ne vous viendrait pas à l'esprit", nous dit-il, "si vous soupçonniez une malformation artérioveineuse cérébrale, de l'opacifier en injectant la veine jugulaire. Il faudrait", ajouta-t-il, "pour objectiver cet angiome, l'opacifier par voie artérielle mais cela ne s'est jamais fait pour la moelle épinière". Je lui fis remarquer que dans cette localisation dorsale basse, la malformation artério-veineuse que nous recherchions se situait dans le territoire de l'artère d'Adamkiewicz, cette artère du renflement lombaire de la moelle dont l'importance avait été mise en relief à cette époque par les travaux de Lazorthes et la thèse de Corbin. Je soulignai aussi

que l'artère afférente de la malformation serait sans doute d'assez fort calibre pour être vue sur une aortographie thoraco-abdominale.

Je suppose que la phlébographie fut négative.

Bien sûr ! ! Profitant de l'anesthésie générale, Maurice Dumesnil réalisa une aortographie selon la méthode de Seldinger à partir de l'artère fémorale ; l'extrémité profonde du cathéter fut placée en regard de D11. L'étude sériographique au cours et au décours de l'injection de Vasurix 38 permit effectivement la mise en évidence et l'étude dynamique d'une malformation vasculaire intra-rachidienne. Dès la lecture des films et dès la découverte des images, apparut le génie prémonitoire de René Djindjian. Il fut pris soudain d'un enthousiasme qui me paraissait excessif. Pour Jacques Lefebvre et moi, nous avions, à la suite d'un heureux concours de circonstances, opacifié un angiome vertébral, ce qui conduirait à une intéressante communication. Pour René Djindjian au contraire, nous venions de réaliser une "première". J'essayais de tempérer son enthousiasme mais lui au contraire s'enflammait, allant jusqu'à dire "Amis, nous venons de découvrir l'artériographie médullaire ; nous allons développer cette technique ; nous serons les Egas Moniz de la moelle épinière et nous aurons le prix Nobel". Telles furent ses paroles et il ajouta "Nous ferons mieux ; si nous pouvons pousser les cathéters jusque dans les artères nourricières de ces angiomes qui sont souvent difficilement opérables, nous injecterons des billes métalliques ou de plastique pour les boucher". Désireux de poursuivre immédiatement dans cette voie, il nous demanda de fixer une date pour une "artériographie médullaire" d'une de ses patientes, paraplégique en raison de l'évolution défavorable d'un angiome médullaire confirmé par la myélographie et dont la tentative de cure chirurgicale avait été un échec. Cette deuxième