

entretien avec Georges MATHÉ

Prix Medawar 2002 et Grande Médaille de l'Académie Nationale de Médecine 2004

Fondateur et Président d'honneur de l'Institut du Cancer et d'Immunogénétique de Villejuif (hôpital Paul Brousse)



fectivement connus des spécialistes à la recherche de la compréhension des mécanismes de l'hématopoïèse, de la biocompatibilité cellulaire et de la carcinogénèse. L'idée m'en était venue à la suite de mon année sabbatique passée au Sloane-Kettering Institute et au Memorial Hospital de New-York en 1955. L'irradiation ionisante est une technique de cyto-ablation. Elle détruit les cellules hématopoïétiques donc les lymphocytes leucémogènes et l'immunosuppression qui en résulte permet d'éviter le rejet de l'allogreffe de moelle osseuse. Beaucoup de spécialistes s'étaient formés dans mon laboratoire, notamment l'un des physiciens nucléaires de Vinca. Jusquelà, tous les humains irradiés à des doses létales ($DL_{100} \geq 800 \text{ rems} = 50 \text{ grays}$) étaient morts, quoiqu'on fit, par aplasie médullaire. Les sauver par des greffes de moelle était la seule source d'espoir. Les Yougoslaves le savaient et m'envoyèrent les irradiés. Dans le cas de Vinca, le dispositif de mesure des rayonnements avait été déconnecté du système d'alarme et de la commande de chute automatique des barres de contrôle. Des huit personnes irradiées, je reçus cinq survivants en état d'irradiation totale aiguë. Ils furent hospitalisés à la Fondation Curie pour des raisons de proximité d'experts sûrs en radiocancérologie. Ils furent placés en chambre stérile et traités par des greffes de moelle, une première thérapeutique qui focalisa tous les regards, par presse interposée.

Jean-François Moreau : Comment les avez-vous traités ?

Jean-François Moreau : Georges Mathé, rappelons que vous fûtes nommé à votre premier concours d'internat en 1948, puis médaille d'or chez Robert Debré. Vous aviez très vite compris que le jeune médecin doit être plein-temps dès l'internat, l'après-midi devant être dédié au laboratoire et à la paillasse, entre la visite du matin et la contre-visite du soir. Vous aviez travaillé chez Bernard Halpern, vous attirant notamment la sympathie de Beruj Benacerraf, et Jean Hamburger que vous aviez suivi après votre passage chez Pasteur Valéry-Radot (1911), avant de rejoindre Jean Bernard où vous créez son premier

laboratoire dans quelques baraques à l'hôpital Saint-Louis. Votre célébrité internationale était déjà grande dans le monde de l'immunologie hématologique, lorsqu'éclata la nouvelle à la une des journaux de votre prise en charge des savants atomistes yougoslaves irradiés dans la centrale nucléaire serbe de Vinca, le 15 octobre 1958. Elle vous fit connaître du grand public du monde entier en quelques semaines. Pourquoi vous ?

Georges Mathé : Mes travaux originaux sur la moelle osseuse de la souris irradiée par les rayons X étaient ef-

Georges Mathé : Il fallut d'abord évaluer avec la plus grande précision possible les doses d'irradiation différemment subie par les cinq physiciens. Les calculs dosimétriques varièrent selon les trois centres, yougoslave, français et américain, auxquels il furent confiés. En fait, la dosimétrie hématologique correspondait davantage aux états cliniques que les trois dosimétries physiques qui différencieraient même dans le rang des six malades. Cela tenait un peu du roman policier à la Sherlock Holmes. La dose du patient qui décéda peu après l'irradiation pouvait être estimée à 800 rems, dose dite 100 pour cent létale, un autre pouvait

avoir reçu une dose que nous estimions non létale, inférieure à 400 rems. Les doses des quatre autres physiciens nous parurent intermédiaires, autour de 600 rems, dose généralement considérée comme 50 pour cent létale. Le décès du plus irradié nous avait avertis sur le risque que nous aurions encouru, si nous ne faisons rien, de laisser mourir un ou plusieurs des irradiés à cette DL50. Ces quatre irradiés qui ont guéri ont présenté un *chimérisme mixte*, leur sang provenant pour moitié du donneur, pour moitié du receveur. Ce phénomène ne sera confirmé que lorsque Thomas Starzl - vingt ans plus tard ! - se mit aux transplantations hépatiques et les réussit. Son grand intérêt est qu'il s'accompagne d'une tolérance immunitaire. Notez bien d'ailleurs que cette DL100 de 800 rems fut retenue par Küss (1938) et Legrain (1947) comme dose de conditionnement de la transplantation rénale non parentale, une première mondiale elle aussi.

Jean-François Moreau : Pour avoir été couronné par le Prix Medawar 2002 de «The International Transplantation Society», presque cinquante ans

plus tard, l'expérience des physiciens de Vinca a été un puissant coup d'accélérateur à vos travaux en direction des greffes d'organe. A chaque chose, malheur est bon?

Georges Mathé : Bien entendu, les retombées ont été immédiatement réjouissantes pour la recherche française et internationale. J'ai reçu en 2002 un *Prix Medawar* partagé avec deux chirurgiens, René Küss et Joseph Murray. Passons sur le développement des greffes de moelle osseuse qui devinrent quasiment routinières pour le traitement des leucoses. Je voudrais insister sur l'impact de cette découverte sur le développement de la greffe du rein chez l'humain. Vos lecteurs connaissent le rôle essentiel joué par Küss à la lumière de l'éloge écrit par notre collègue Alain Haertig (1972) dans *L'Internat de Paris*. C'est Küss qui décrit la technique chirurgicale de la transplantation rénale dans la fosse iliaque, à laquelle tous se réfèrent encore aujourd'hui. Dans les mois qui suivirent Vinca, de nombreuses inhibitions cédèrent à la place aux initiatives qui propulsèrent John P Merrill et Jean

Hamburger vers de nouvelles tentatives de greffes rénales, en stand-by depuis l'échec de la greffe de Marius Renard en 1952. En ce qui me concerne, j'ai contribué à la préparation des greffés tant que l'immunosuppression médicamenteuse ne supplanta pas l'irradiation corporelle totale à 800 rems. Il fallait un radiothérapeute capable de maîtriser cette technique de cyto-ablation risquée : Maurice Tubiana fut la référence nationale et il doit en être félicité car il traita tous les protocoles de façon égale pour tous les centres de greffe.

Jean-François Moreau : Pensez-vous que vous auriez pu agir de nos jours aussi hardiment qu'en 1958, notamment en obtenant un O.K. des Comités d'Ethique ?

Georges Mathé : Nous n'avions à cette époque comme seule limite infranchissable à nos actions pionnières que notre propre sens moral et notre confiance dans nos capacités techniques pour juger de ce qu'il fallait entreprendre ou non.

