

La dernière cellule

Catherine Gaston-Mathé

Remerciements :
Claude Boucheix, Michelle Chaker, Jean-Louis Gaston-Mathé,
Mathilde Gaston-Mathé, David Machover, Suzy Mouchet,
Clémentine Pebarthe, Pierre Pouillart, Nicole Vriz,
et tous ceux et celles qui ont contribué à la rédaction de ce livre.

TABLE DES MATIERES

Préface.....	p.4
- L'enfance.....	p. 13
- La formation.....	p. 19
- Le virus de la recherche.....	p. 33
- Le retour en France.....	p. 45
- L'immunothérapie adoptive.....	p. 55
- Villejuif.....	p. 67
- Les transplantations rénales.....	p. 75
- Le Gaulliste.....	p. 81
- Greffe de moelle et leucémie.....	p. 89
- Le catalyseur.....	p. 103
- L'immunothérapie active.....	p. 117
- Le bâtisseur.....	p. 125
- La médecine totale.....	p. 133
- Les blouses blanches.....	p. 141
- La chimiothérapie.....	p. 151
- La passion de guérir.....	p. 161
- De la rémission à la guérison.....	p. 175
- Les grands débats.....	p. 181
- Le Sida.....	p. 191
- Les derniers combats.....	p. 201
- Retour à Villejuif.....	p. 213
Bibliographie.....	p. 221

La dernière cellule

Georges MATHÉ, Pionnier de l'Oncologie moderne

Né en 1922, Georges MATHÉ a effectué ses études médicales à Paris pendant la seconde guerre mondiale, tout en remplissant clandestinement des fonctions d'infirmier pour la Résistance dans une cave de la Faculté de Droit. Réquisitionné par le Service du Travail Obligatoire en Août 1943, il réussit à rentrer trois mois plus tard et reprit ses études et sa place dans la Résistance, participant au sein des FFI à la Libération de Paris en tant que "médecin auxiliaire". Externe en 1945, interne en 1948, il reçut la médaille d'or des Hôpitaux de Paris en 1951.

Après guerre, il fut formé par les meilleurs maîtres français, Paul CHEVALLIER pour l'hématologie, Léon BINET pour la physiologie, Jean HAMBURGER pour la néphrologie, Bernard HALPERN pour l'immunologie et Robert DEBRÉ pour la pédiatrie. Il passa l'année 1951 au SLOAN KETTERING MEMORIAL CANCER CENTER dans le service de Joseph Burchenal, où il fut initié à la chimiothérapie et la virologie des cancers avec David KARNOVSKY et Charlotte FRIEND.

A son retour des USA, il entra dans le service du Professeur Jean BERNARD qui tentait de traiter la leucémie de l'enfant, à l'Hôpital Hérold, puis à l'Hôpital Saint Louis. Il s'efforça d'y développer la chimiothérapie en testant des molécules cytotoxiques selon la technique du criblage qu'il avait acquise à New York.

Il s'intéressa également, à la demande de L'AGENCE INTERNATIONALE DE L'ENERGIE ATOMIQUE, aux possibilités de restauration des cellules du sang après irradiation, ce qui l'amena à s'engager dans la recherche expérimentale sur les greffes de moelle. On effec-

La dernière cellule

tuait alors des greffes sur les animaux, mais le passage à l'homme était très risqué car les connaissances en immunologie étaient extrêmement limitées à cette époque.

C'est l'accident nucléaire intervenu à VINCA, près de Belgrade, le 15 octobre 1958, qui conduisit Georges MATHÉ et Henri JAMMET, radiobiologiste à l'hôpital Curie, à effectuer du 11 au 20 novembre 1958 les premières greffes de moelle allogéniques. Elles ont permis de traiter avec succès quatre ingénieurs yougoslaves irradiés à 600 rem, en leur greffant la moelle de donneurs non apparentés.

Deux autres ingénieurs avaient été irradiés, l'un à 800 rem, dose létale dont il décéda ; l'autre, irradié à 400 rem, n'eut pas besoin de greffe, ce qui permit à MATHÉ et JAMMET de déterminer que cette dose d'irradiation permettait une restauration hématopoïétique spontanée et serait optimale pour le traitement des leucémies.

Le Professeur HAMBURGER avait effectué en 1959 des greffes de reins isogéniques entre jumeaux. Dans la foulée des premières greffes de moelle osseuse réussies chez l'homme, Georges MATHÉ coopéra avec René KUSS et Marcel LEGRAIN pour réussir en 1960-61, les premières transplantations de rein allogéniques.

Georges MATHÉ conçut et développa, à la fin des années 1950 et au début des années 60, l'immunothérapie adoptive consistant à utiliser le système immunitaire pour combattre le cancer. S'efforçant d'utiliser la réaction du greffon contre l'hôte (GVH), il développa le concept de chimérisme multiple qui consistait à greffer un mélange de moelles osseuses provenant de plusieurs donneurs, parmi lesquels il pensait que le système immunitaire du receveur sélectionnerait le donneur compatible.

Il théorisa et expérimenta, d'abord chez l'animal, puis chez l'homme, la réaction du greffon

contre la leucémie (GVL) et contre les tumeurs solides (GVT). En 1963, il réussit une nouvelle première mondiale d'une importance majeure : la guérison d'un malade atteint de leucémie grâce à une greffe de moelle précédée d'une irradiation à la dose définie comme optimale en 1958 (400 rem).

Chef du Service d'hématologie de L'INSTITUT GUSTAVE ROUSSY depuis 1961, Georges MATHÉ dirigeait aussi, à l'hôpital PAUL BROUSSE qui le jouxtait alors, L'INSTITUT DE CANCEROLOGIE ET D'IMMUNOGENETIQUE (ICIG) qu'il avait créé en 1964. Cet ensemble comprenait un laboratoire de recherche expérimentale (transféré de Saint Louis et Necker), une unité de virologie, une animalerie, un département de la Faculté de Médecine surmonté de logements universitaires, et un service clinique comportant les premières chambres stériles destinées à protéger les malades en aplasie.

Dans les années 1970, Georges MATHÉ développa l'immunothérapie active en associant des cellules tumorales irradiées à du BCG pour préparer le système immunitaire à lutter contre le cancer. Si cette approche eut un succès inégal, la BCG thérapie reste aujourd'hui le traitement standard dans le cancer de la vessie. MATHÉ fut également un des premiers à envisager l'immunothérapie passive fondée sur l'administration d'anticorps anti-tumoraux, à l'époque polyclonaux.

Parallèlement à ses recherches sur l'immunothérapie, Georges MATHÉ poursuivait ses travaux sur la chimiothérapie, associant recherches précliniques et essais thérapeutiques et tentant dès cette époque d'identifier les combinaisons les plus efficaces dans chaque cas particulier. Il a ainsi travaillé sur un grand nombre de molécules, notamment l'acriflavine, la bestatine, l'ellipticine, le malonatoplatine, la vinblastine et la vincristine, et il a joué un rôle essentiel dans le développement de la vinorelbine et l'oxaliplatine.

La dernière cellule

Il joua également un rôle majeur dans le développement de l'hormonothérapie du cancer de la prostate, en réalisant les premiers essais cliniques de la triptoréline, premier analogue de LHRH.

Georges MATHÉ concevait la cancérologie comme une guerre sur tous les fronts mobilisant tous les moyens pouvant être associés pour éliminer toutes les cellules cancéreuses jusqu'à la dernière, afin d'éviter les récurrences. Ainsi, dès les années 1960, en avance sur son temps, il prônait une polythérapie associant la chirurgie pour les tumeurs solides, l'hormonothérapie pour les cancers hormonodépendants, la radiothérapie, la polychimiothérapie, et l'immunothérapie, tout en tentant, dans la mesure du possible, de limiter les effets secondaires et d'éviter les rechutes.

Cette stratégie s'insérait dans une vision holistique de la médecine, où chaque malade devait recevoir les meilleurs soins correspondant à son état personnel biologique et psychologique, et ce, le plus rapidement possible, grâce à l'exploitation des résultats expérimentaux en laboratoire. Cette approche, révolutionnaire à l'époque, a donné naissance à la recherche translationnelle et au théranostic.

Dans les années 1980, Georges MATHÉ s'intéressa au SIDA, qui lui semblait relever de ses compétences d'immunologue et d'hématologue. Dès 1989, il mit au point une polythérapie rotative efficace permettant de limiter les résistances au traitement ainsi que les effets secondaires, en mobilisant tous les moyens pharmacologiques à sa disposition.

Ce grand médecin, enseignant et chercheur, pionnier de l'oncologie moderne, était aussi un organisateur hors pair. Il joua un rôle majeur dans la création et le développement de

L'ASSOCIATION POUR LA RECHERCHE CONTRE LE CANCER (ARC) en 1962, de L'INSTITUT NATIONAL DE LA SANTÉ ET DE LA RECHERCHE MÉDICALE (INSERM) en 1964 et du CENTRE INTERNATIONAL DE RECHERCHE SUR LE CANCER (CIRC) en 1965.

En 1967, il créa et organisa l'enseignement de la Cancérologie expérimentale qui a formé à Villejuif la plupart des oncologues français de la génération suivante, et une "école MATHÉ" inimitable dont se souviennent avec émotion tous ceux qui s'y sont retrouvés.

Au plan européen, il créa et dirigea, avec une équipe de chercheurs français, italiens, belges et hollandais, le GROUPE EUROPÉEN DE CHIMIOTHÉRAPIE ANTICANCÉREUSE (GECA) en 1962 qui deviendra l'EORTC (EUROPEAN ORGANISATION FOR RESEARCH AND TREATMENT OF CANCER) en 1967, et le SMIC (SOCIÉTÉ DE MÉDECINE INTERNE CANCÉROLOGIQUE) en 1975 qui deviendra l'ESMO (EUROPEAN SOCIETY FOR MEDICAL ONCOLOGY) en 1979.

Georges MATHÉ était aussi un auteur prolifique : il a créé et dirigé plusieurs revues médicales françaises et internationales et publié plus d'un millier d'articles ainsi qu'une vingtaine d'ouvrages scientifiques, dont plusieurs d'enseignement, qui ont longtemps été des références. La classification des leucémies et lymphomes qu'il a établie en 1963 avec Gabriel SEMAN a été reprise par l'Organisation mondiale de la Santé et fait toujours autorité.

Il est également l'auteur d'une dizaine de livres destinés au grand public, dont, dès 1967, "Le CANCER" le premier ouvrage de vulgarisation mettant l'accent sur la prévention et la détection, et dès 1970, "La Santé est-elle au-dessus de nos moyens ?", l'un des premiers livres sur l'économie de la santé.

Dans les années 1960 à 1990, son importance était internationalement saluée et le temps qu'il ne passait pas auprès de ses malades et de son équipe était consacré à participer à des colloques et congrès dans le monde entier. Il y partageait avec ses pairs les connaissances qui allaient permettre un demi-siècle plus tard, de guérir en moyenne la moitié des malades atteints de cancer. Il a été honoré par une dizaine de grands Prix internationaux, dont les prix BRED, CAMERON, LEOPOLD-GRIFFUEL et MEDAWAR, qui récompensent les plus grands cancérologues et immunologues.

Touché par la limite d'âge et obligé en 1990 d'abandonner ce qu'il avait créé à Villejuif, il a continué à consulter bénévolement à Belgrade, Rome et Sofia ainsi qu'à l'hôpital Suisse avant de retrouver en l'an 2000 l'Institut de Cancérologie et d'Immunogénétique où il s'est éteint le 15 octobre 2010.

La cancérologie française qui ne connaissait après guerre que la chirurgie et la radiothérapie, lui est largement redevable aujourd'hui de la polythérapie, la polychimiothérapie, l'hormonothérapie, l'immunothérapie, la médecine translationnelle, le théranostic, l'hospitalisation de jour, les chambres stériles et la chronothérapie. Ce visionnaire polyvalent a effectué des percées fulgurantes dans tous ces domaines des années 1950 aux années 80.

Le Prix Georges MATHÉ a été créé en 2011 pour contribuer au développement de la médecine translationnelle et de l'innovation thérapeutique en oncologie médicale et en immunologie en encourageant de jeunes chercheurs dans cette voie.



L'ENFANCE

La dernière cellule



En haut : le clocher du village de Sermages
En bas : la maison où a grandi Georges Mathé.

Georges Mathé est né le 9 juillet 1922, dans une famille modeste, à Sermages, petit village de 200 habitants, mi-nivernais, mi-morvandiau, située près de Château-Chinon. Il fallait, pour se rendre à la capitale de l'arrondissement, monter à pied ou à vélo par une route très sinueuse. Arrivé au pied de la ville, Georges devait encore grimper pour retrouver ses grands-parents paternels, qui habitaient presque au sommet et continuer son ascension pour rejoindre les ruines du château d'où il pouvait embrasser le panorama du Morvan historique.

Enfant, Georges partageait ses vacances entre cette cité plus que paisible et la commune où habitaient ses grands-parents d'origine maternelle, Villapourçon, situé au pied d'un des hauts-lieux les plus symboliques de la genèse de la France, le Mont Beuvray, méconnu des touristes en dépit des efforts de François Mitterrand. Là, Georges avait assisté à des combats patriotiques simulés entre des paysans, les uns fièrement déguisés en Gaulois, et d'autres qui acceptaient de mauvaise grâce de jouer le rôle des Romains. La victoire revenait toujours à Vercingétorix, ce que Georges n'appréciait pas, car « à quoi bon gagner une bataille, s'il fallait perdre la guerre ».

La mère de Georges, Francine Doridot, était une femme de devoir, courageuse et dure à la tâche. C'est elle qui a poussé son fils à devenir médecin, métier qui symbolisait pour elle la réussite sociale. Son père, Adrien Mathé, était un bon vivant, chaleureux et joyeux, qui aimait jouer à la belote, raconter sa guerre en buvant des chopines, pêcher la truite en rivière, chasser avec son chien et bêcher son jardin. Fantassin brancardier de la guerre de 14, rescapé des tranchées, il en était revenu socialiste et sans le moindre ruban à la boutonnière. Vivant et négociant avec les fermiers, il n'avait aucun intérêt à appartenir à ce camp qu'il n'avait choisi que par générosité. Il s'était cependant attaqué aux châtelains qui, depuis toujours, géraient la commune avec la cure. Il était parvenu à se faire élire maire SFIO de Sermages, ce village français typique, avec ses fermiers de droite et ses ouvriers

La dernière cellule

agricoles de gauche, sur lesquels il s'appuyait pour faire campagne et gagner : c'était surtout sa dynamique qui importait. Dès sa première victoire, il avait confié le secrétariat de la mairie à l'instituteur, en lieu et place du curé, et plus tard, signe de son progressisme, avait fait installer le téléphone dans le village.



LA FORMATION



Photo parue dans le quotidien "Paris-Centre", accompagnée de la légende suivante :

Moulins, juin 1941, sortie du Baccalauréat : 'Exaltés par leur performance, les lycéens posent devant l'agence du quotidien après avoir réalisé, avec une cinquantaine de leurs semblables, un monôme à travers la ville, sous le regard interloqué des soldats allemands !'

Georges Mathé (19 ans) est au premier rang, de profil.

Le premier maître de Georges fut l'instituteur de Sermages, Monsieur Janet. Il décida que son élève devait effectuer des études secondaires, ce pourquoi il lui fit passer un concours pour obtenir une bourse d'études. Ainsi, à onze ans, Georges monta à la ville et se retrouva pensionnaire loin de chez lui. Ce petit campagnard souffrit beaucoup de perdre sa liberté et de se sentir emprisonné.

Le second maître de Georges fut le député-maire socialiste de Château-Chinon, le Docteur Bondoux. C'était un médecin de famille aussi qualifié que généreux, dont on disait qu'il ne parvenait pas à se résoudre à faire payer ses malades... Georges gardera toute sa vie le souvenir de ce médecin de famille compatissant, désintéressé et dévoué.

Bien que nivernais, c'est au lycée de Moulins Allier que Georges a accompli ses études secondaires, car sa réputation dépassait celle du lycée de Nevers. Il y est resté en tant que pensionnaire jusqu'à la débâcle qui a envoyé le gouvernement de Pétain à Vichy et a coupé l'Allier en deux, suivant le tracé de la ligne de démarcation. Le lycée fut converti en caserne et les cours eurent lieu dans un château de la proche banlieue de Moulins, libérant ainsi les pensionnaires.

L'excès de liberté ne favorisa pas le travail de Georges et, par prudence, il passa les deux bachots : celui de mathématiques, qu'il avait officiellement préparé et celui de philosophie, en amateur tellement éclairé qu'il s'amusait à glisser dans ses dissertations une citation qu'il prétendait de Karl Marx : « Il est des circonstances dans la vie, où l'homme, quelque intelligent qu'il fut, obtempère à des raisons qui, bien qu'aléatoires, n'en sont pas moins intrinsèques et absolues »...

En pension, la discussion politique était plus qu'une possibilité, c'était une obligation. Les

La dernière cellule



"Patient" reconstitué à l'aide d'un camarade et du crâne d'un squelette (trouvé dans le vieux cimetière désaffecté de Sermages et que Georges avait emporté dans sa valise lorsqu'il est 'monté' à Paris).

bâtiments du lycée, dont la plupart des élèves étaient de droite, jouxtaient ceux d'une école technique où dominait la gauche. Il y avait donc, chaque semaine, quelques affrontements. La vraie guerre s'installant, les élèves des deux écoles ne se rencontrèrent bientôt plus, et le socialisme de Georges fit place au patriotisme. La ligne de démarcation conduisait naturellement les élèves à flirter avec la Résistance, même s'ils n'avaient pas vraiment conscience de ce qu'elle était et des risques qu'ils couraient. Ce n'était pas très sérieux : ils s'amusaient à provoquer les soldats allemands et aidaient parfois des gens à passer la ligne, d'autant plus que l'Allier, à cet endroit, n'était pas difficile à traverser. Ils passaient tout ce qu'on leur demandait et les meilleurs amis de Georges habitaient de l'autre côté.

Alors âgé de 19 ans, Georges aurait voulu devenir soldat au Sahara, comme dans ces films dont l'action se passait dans les sables du désert, où de beaux officiers, montant de lents chameaux, allaient retrouver de jolies filles brunes ou noires et quelques blondes, sans doute attirées par la solitude... Mais en 1941, les rêves ne duraient guère et bientôt, rattrapé par la réalité, Georges se proposa de rejoindre les premières lignes de l'armée, si elle venait à se réveiller. Il partit donc pour Lyon. Puis, rien ne se précisant, il confia son sort au hasard en suivant les conseils d'une jeune fille qui allait étudier la médecine à Paris, emportant quelques os, trouvés dans le vieux cimetière désaffecté de Sermages, pour tenter de reconstituer un squelette.

Un oncle, chargé par ses parents de lui trouver une chambre d'étudiant bon marché dans un hôtel néanmoins sérieux, en avait réservé une dans un garni de la rue Monsieur-le-Prince où logeaient les danseuses d'une boîte de nuit contigue. Les occasions de ne pas travailler se multipliaient.

Georges retrouva à Paris trois camarades de Nevers qui l'invitèrent à rejoindre leur réseau de résistance intitulé « Front national » et installé dans le quartier. « Nous avons grand

besoin de toubibs », lui déclarèrent-ils. Il eut beau leur expliquer que l'enseignement qu'il recevait dans l'année propédeutique dite « Physique-Chimie-Biologie » (PCB) ne portait pas sur la pratique clinique, il se retrouva néanmoins médecin-auxiliaire des Forces Françaises de l'Intérieur (FFI) d'août 1942 à septembre 1944. Il se procura un livre de secourisme et commença à prendre des gardes dans une des caves de la Faculté de Droit, rue de la Montagne-Sainte-Genève. Aucun fait d'arme notable ! On venait le consulter, plus souvent pour se cacher que pour se faire soigner. Quant à sa médecine, elle consistait à sélectionner, parmi les blessés, ceux qui devaient et pouvaient être légalement transportés à l'hôpital. Sa résistance, très modeste, était alors celle d'un infirmier qui prodiguait des soins dans la cave de la Faculté de Droit de Paris.

Il racontait avec humour avoir été interpellé, un matin d'août 1943, par un officier qui lui aurait déclaré que les Allemands manquaient de médecins en Pologne où les Russes arrivaient. Il l'aurait invité à se couvrir de vêtements chauds pour monter dans la Volkswagen qui attendait à la porte. Il trouva, parmi d'autres réquisitionnés, le fils du Professeur Paul Chevallier. Chargés du minimum d'instruments médicaux, ils grimpèrent dans un wagon à bestiaux qui, en deux nuits et deux jours, les amena à Zullichau, ville polonaise encore occupée par les Allemands. Georges avertit très honnêtement le chirurgien et le médecin de l'hôpital de ses limites médicales. Ils lui confièrent les prisonniers russes qui arrivaient dans cette partie de la Pologne occupée.

Etant inscrit à un examen important à la Faculté de Médecine, il fit en sorte, au bout de trois mois et grâce à la progression de l'armée Russe, de regagner miraculeusement Paris où il retrouva les FFI et participa à la Libération de la capitale du 18 au 25 août 1944, en contribuant à l'évacuation et au traitement des blessés.

Il s'inscrivit ensuite pour son service militaire à la caserne de Vincennes, où il avait assez de temps libre pour préparer et passer ses examens, son grade de médecin auxiliaire de l'armée étant maintenu. Il dut rester plusieurs mois à Vincennes, où régnait une épidémie de varicelle dont il devint un précieux expert pour l'armée. Ses demandes de mutation, renouvelées chaque semaine, furent toutes rejetées, ce qui l'empêcha de rejoindre le front. Et quand la capitulation de l'armée allemande fut enfin signée en mai 1945, il soignait encore à Vincennes les jeunes du contingent atteints de la varicelle qu'ils attrapaient en arrivant à la caserne. En cette période troublée, il était autorisé à poursuivre ses études, mais dispensé des stages hospitaliers.

Quant à la fréquentation des cours, elle était bien aléatoire à cette époque et la règle chez les étudiants en médecine était plutôt de s'en abstenir. La Faculté dispensait l'enseignement des matières théoriques, dont les professeurs supervisaient la rédaction des cours, vendus, sous forme de textes ronéotypés, dans quelques boutiques spécialisées. Les étudiants se les procuraient pour préparer les examens de fin d'année. A cette époque, l'enseignement des disciplines médicale et chirurgicale relevait par tradition d'une préparation parallèle intensive aux concours successifs de l'externat et de l'internat, donnée par les étudiants admis à l'internat, et qui ne consistait qu'en exercices de mémorisation. Il s'agissait d'apprendre par cœur et de réciter par écrit donc, entre autres, d'écrire lisiblement le plus vite possible ce que l'on appelait des « questions » courtes de dix minutes pour l'externat, d'une heure pour l'internat.

Cette forme d'enseignement ennuyait profondément Georges et comme les études de chimie (de son année propédeutique) et de biochimie (des deux premières années de médecine), l'avaient enthousiasmé, il se consola en suivant un certificat de biochimie à la



Les internes de l'Hôpital Tenon, année universitaire 1950 / 1951.
Georges Mathé est au 1er rang, 4ème personne en partant de la droite (il porte des lunettes).

Faculté des Sciences, aussi près du boulevard Saint-Michel, à sa droite, en le descendant, que la Faculté de Médecine, à sa gauche. Il avait alors, quel que soit le trottoir où il se trouvait, l'impression d'être du mauvais côté par rapport à celui où il aurait dû être. Son activité s'amplifia quand il put fréquenter les hôpitaux et profiter avec enthousiasme des connaissances pratiques transmises par les infirmières, plus précieuses pour lui que l'enseignement théorique de la sémiologie. Il passa l'externat au second concours seulement, tant il était allergique à la récitation.

En ce temps-là, la médecine n'était pas encore vraiment thérapeutique. Les praticiens s'étendaient longuement sur la science des symptômes et savaient disséquer chaque pathologie en une multitude de formes cliniques. En hématologie, la clinique n'avait pas une présentation aussi alambiquée, mais impliquait une approche complémentaire qui résidait surtout dans la connaissance de l'histoire naturelle des pathologies, quelques éléments de clinique et la reconnaissance au microscope des cellules normales ou pathologiques du sang.

Quant au cancer, les livres de médecine publiés à cette époque se limitaient à l'énumération des diverses formes cliniques de chaque pathologie, aux démarches permettant d'accéder au diagnostic et aux schémas thérapeutiques réduits à la seule chirurgie, avec quelques mentions de radiothérapie. Les livres d'hématologie laissaient apparaître un grand dénuement thérapeutique pour les pathologies malignes malgré quelques pistes permettant d'entretenir l'espoir de réussites temporaires et insistant sur les découvertes récentes qui avaient permis de comprendre et traiter l'anémie de Biermer et d'améliorer l'approche des anémies ferriprives.

Le patron d'externat de Georges, le Professeur Paul Chevallier, était à l'époque l'un des deux ou trois plus grands experts mondiaux des maladies du sang. C'était un personnage

captivant et original, célèbre pour ses colères homériques et doté d'un don de discernement exceptionnel. Esprit libre, il encourageait ses étudiants à mépriser la sottise, la suffisance et les conventions. Il avait été le premier à mettre un peu d'ordre dans le foisonnement des descriptions cytologiques d'hémopathies malignes, en établissant leur classification rigoureuse tenant compte de l'origine hémopoïétique des éléments cellulaires qui les caractérisaient.

Grâce à l'enseignement de l'hématologie que lui prodiga Paul Chevallier avec beaucoup d'attention, tant il le considérait doué pour l'examen au microscope, Georges devint un solide expert en ce domaine. L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) le chargera d'ailleurs plus tard d'établir sa classification des leucémies et des lymphomes.

A un niveau plus terre à terre, cela lui servit aussi à préparer l'internat. Il s'était en effet marié, et devait subvenir aux besoins de sa famille. Il trouva un laboratoire privé qui l'engagea à mi-temps pour assurer les examens de sang. Habitant à Vincennes, alors que le laboratoire était situé à l'Etoile, il devait traverser Paris en métro, ce qui lui laissait une heure à l'aller et une heure au retour pour apprendre les questions d'internat. Or, celles-ci devant être pondues en une heure, le jour du concours, Georges les avait réécrites lui-même sous une forme personnelle, qui pouvait être lue à mi-voix le temps d'un voyage.

Quand lui parvint la nouvelle de son admission en bonne position à l'écrit de son premier concours et qu'un de ses patrons, honnête pédiatre, se trouvait, par tirage au sort, appartenir au jury, bref que ses chances n'étaient point nulles en dépit de la règle selon laquelle nul candidat, à l'exception des fils et gendres de patrons de services hospitaliers, ne pouvait être nommé au premier concours, le directeur du laboratoire où il travaillait lui offrit un mois de vacances payées, le temps de s'entraîner à l'oral, ce qui lui permit d'être reçu au

concours en 1948.

Un obstacle était franchi mais l'épreuve ne s'arrêtait pas là et Georges devait alors mettre en place sa propre stratégie de préparation de l'échelon supérieur : l'élue à l'internat devait, dès les premières heures de la nouvelle de son succès, partir à la « chasse aux patrons », c'est-à-dire choisir une spécialité, repérer les meilleurs services et s'y faire admettre. Dans un laps de temps très court (quelques heures) il fallait disposer d'une liste fiable et classer les services selon divers paramètres permettant de prendre une décision : l'âge des patrons (ils devaient n'être ni trop vieux, ni trop malades), l'appartenance aux clans puissants (les votes qui nommaient aux échelons supérieurs dépendaient de leurs alliances), les relations politiques (pour nommer leur élève à des postes supérieurs, les patrons devaient les obtenir des ministres), le type de médecine en termes de pratique hospitalière et de pratique privée, l'âge et le pronostic de carrière des assistants... l'idéal était que plusieurs deviennent eux-mêmes prochainement patrons.

Georges ignorait tout de ces paramètres et n'avait même pas la liste complète des patrons. Il en choisit donc cinq ou six qui, lors de son externat, lui avaient paru les plus attentifs aux malades, auxquels les plus ambitieux et puissants n'avaient guère le temps de s'intéresser. Il obtint très facilement de leur part des inscriptions dans leurs services, peut-être surpris qu'ils étaient d'avoir été choisis, puisqu'un candidat nommé au premier concours avait en théorie un accès facile aux équipes les plus prestigieuses. Sortant d'une visite rendue au professeur Chevallier à l'hôpital Broussais, Georges décida, un peu par hasard, de se présenter à Jean Hamburger, alors Professeur agrégé dans le même hôpital.

Il le trouva en pleine consultation, examinant un patient porteur d'une maladie sanguine. Ayant présenté le malade à Georges, le Professeur fut tout ébahi de le voir palper une

splénomégalie (augmentation du volume de la rate palpable sous le rebord costal gauche) qui avait échappé à l'externe. Il le pria de regarder au microscope les cellules de leucémie dont le sujet était atteint : Georges décrivit les cellules et, sur leur simple morphologie, substitua au diagnostic initial de leucémie celui de mononucléose infectieuse. Devant la surprise du professeur, Georges lui raconta qu'il avait appris cette discipline chez Paul Chevallier et l'exerçait dans un laboratoire privé pour gagner sa vie.

Le professeur Hamburger vit d'emblée le parti qu'il pourrait tirer d'un collaborateur ayant travaillé à la paillasse et donc probablement intéressé par la pratique de laboratoire. Il lui proposa un poste pour la première année de son internat, que Georges accepta avec enthousiasme. Il ne savait pas que le professeur oeuvrait dans le service de médecine et allergologie du professeur Louis Pasteur-Vallery-Radot. Mais, outre ses fonctions hospitalières, celui-ci avait été élu député et donc, très occupé, ne passait dans son service qu'une fois par mois. Lors de sa visite annoncée au lit du malade, l'externe donnait l'âge et le sexe du patient ainsi que le nom de la maladie, que répétaient l'interne, l'assistant, puis le Professeur Hamburger, lequel s'exprimait lentement et le plus distinctement possible. « Eh bien, déclarait Louis Pasteur-Vallery-Radot : votre diagnostic me semble irréfutable. » Et il s'échappait, Jean Hamburger respirant de soulagement qu'il n'ait pas été commis de lapsus.

La dernière cellule

LE VIRUS DE LA RECHERCHE



Si le professeur Louis Pasteur-Vallery-Radot était très occupé, c'était aussi un homme de science, un grand médecin et un homme généreux. Dans son service à l'hôpital Broussais, il avait accueilli Bernard Halpern, un des premiers physiologistes mondiaux. Echappé d'Ukraine, Bernard Halpern s'était réfugié en Pologne, où il avait commencé ses études de médecine, avant de les poursuivre à Nancy et enfin à Paris. Entré à l'université comme garçon de laboratoire, il y devint chercheur mais, sans débouché possible à la faculté de médecine, il était entré dans un laboratoire pharmaceutique, où il s'était spécialisé dans la recherche immuno-allergologique et dans les premiers antihistaminiques. Après la guerre, il avait finalement été accueilli à l'hôpital Broussais.

Le Professeur Pasteur-Vallery-Radot avait réussi à faire convertir une salle commune d'une cinquantaine de malades en un laboratoire de recherche. Il avait ensuite trouvé les moyens de l'équiper en appareils, obtenu des crédits de fonctionnement et fourni à Bernard Halpern la possibilité de former rapidement une équipe dynamique, composée d'excellents jeunes chercheurs comprenant notamment un Grec, Liakopoulos, un Italien, Guido Biozzi, et un milliardaire vénézuélien naturalisé américain, Baruj Benaceraff qui, sur une idée de Guido Biozzi, allait développer une science alors nouvelle, l'immunogénétique, consacrée aux relations des systèmes génétique et immunitaire.

Georges Mathé fut subjugué par ces brillantes personnalités et surtout par l'intelligence polyvalente de Bernard Halpern. Il s'intéressa donc à la physiologie et rapidement, suivant deux chemins à la fois, il aborda d'une part l'immunologie, qui se mariait avec l'hématologie, qui l'intéressait déjà beaucoup, d'autre part l'hydratation cellulaire dans les tissus et organismes normaux et malades avec Hamburger, créateur de nouveaux concepts en réanimation médicale et néphrologie.

Dès ses premières années d'internat, Georges s'imprégna donc de l'influence de plusieurs

maîtres et chercheurs, immunologistes et néphrologues. Baruj Benaceraff était venu passer une année sabbatique en France pour travailler sur des populations de souris sélectionnées par Guido Biozzi et Claude Stiffel selon l'intensité de la réponse anticorps contre un ou plusieurs systèmes antigéniques. Ces deux chercheurs, qui étudiaient la cinétique de la réponse immunitaire après stimulation antigénique chez la souris, avaient postulé l'existence d'un contrôle génétique complexe du phénomène. Cette découverte était capitale puisqu'elle permettait d'aborder l'étude, à plus ou moins long terme, des comportements d'individus et de populations dans un environnement normal, d'observer les caractéristiques de la réponse immunitaire à une agression extérieure, puis de préciser les mécanismes en cause dans diverses maladies polygéniques.

Dans ce même laboratoire, Biozzi et Benaceraff s'étaient également intéressés à l'étude des relations du système réticulo-endothélial (SRE) et de l'immunité, suspectant qu'une hyperactivité macrophagique était à l'origine d'une faible réponse anticorps par suite d'une destruction rapide des antigènes circulants. A partir de ces éléments, Baruj Benaceraff développera plus tard, aux Etats-Unis, ses recherches sur l'hypersensibilité et les maladies auto-immunes, élargira le mécanisme du contrôle génétique par des gènes autosomaux appartenant au MHC (complexe majeur d'histocompatibilité) de la réponse immune à un antigène (haptène de poly L-lysine) et aboutira à l'étude de la réponse allogénique comme une activation du lymphocyte T sous contrôle du MHC. Cette prestigieuse carrière de chercheur lui vaudra le Prix Nobel de Médecine en 1980 avec Jean Dausset, sans que fussent même cités Biozzi et Stiffel.

Dès cette première année, Georges s'intéressa donc aux sujets développés dans le laboratoire d'Halpern, outre la recherche que lui avait confiée Hamburger sur les possibilités

de dialyse intestinale chez l'animal en insuffisance rénale dans le but de répondre à une préoccupation thérapeutique. En pratique, il était donc chargé de mettre au point chez l'animal une technique de dialyse intestinale. Rapidement, il s'avéra que la paroi de l'intestin grêle, si elle pouvait absorber l'eau, se prêtait mal à l'épuration de l'urée, des sels de potassium et de calcium assurée par le rein normal et restait très inférieure à celle du péritoine normal dont l'utilisation pour la dialyse avait été mise au point et préconisée par Marcel Legrain, un jeune néphrologue français. De plus, la technique envisagée s'avérait complexe et beaucoup plus pénible pour les patients que la dialyse péritonéale dont les premiers bilans s'avéraient favorables. La réponse fut donc négative et la recherche suspendue, d'autant plus qu'à la même époque apparut une membrane artificielle placée au centre d'un dispositif appelé « rein artificiel », conçu et développé aux Etats-Unis, qui se révéla d'une efficacité supérieure et d'une maniabilité plus grande, mais n'eut en France d'application clinique qu'au milieu des années 50.

Parallèlement à cette recherche sur la « dialyse intestinale », Georges conduisait, dans la même animalerie, des recherches sur le transit de l'eau dans l'organisme, dans le but de comprendre les mécanismes assurant le contrôle des équilibres et des mouvements de l'eau dans les conditions normales et pathologiques et d'en compléter les premières lois physiologiques. Il rédigea sa thèse sur certaines anomalies du comportement de l'eau, singulièrement sur les mécanismes mis en cause dans l'hyperhydratation cellulaire. Il avait alors une trentaine d'années et, tout en poursuivant cette recherche pour Jean Hamburger, il assumait à mi-temps ses fonctions d'interne chez les patrons qu'il avait choisis pour les trois autres années d'internat. Plus tard, il poursuivit ses activités de recherche dans le laboratoire de physiologie du doyen Léon Binet, qui l'accueillit très généreusement. C'est d'ailleurs lors d'une réception que le doyen offrit au prince Hassan II que Georges fit la connaissance du

futur roi du Maroc et devint son ami.

A la fin de son internat, en 1951, Georges obtint la médaille d'or des hôpitaux de Paris. Comme les financiers qui, lorsqu'ils n'ont pas d'argent, en empruntent, il 'emprunta' le patron que son concurrent avait négligé du fait qu'il avait dépassé les 70 ans le jour du concours en question. Il s'agissait du Professeur Robert Debré. Il se rendit donc auprès du maître, qui le reçut en audience privée et lui proposa, s'il l'aidait à obtenir la médaille d'or, de passer dans son service l'année d'internat. On imagine l'intérêt pour un professeur de 71 ans de recevoir comme interne en son service, la « médaille d'or » ! Georges fut nommé au premier tour et passa dans le service du professeur Robert Debré une année passionnante, à se former à la médecine pédiatrique, en particulier à la réanimation des jeunes enfants, sous la direction de ce grand patron qui reformera la médecine hospitalière.

C'est à cette époque que le professeur Jean Hamburger suggéra à Georges d'écrire un livre sur la physiologie normale et pathologique du métabolisme de l'eau avant de l'inviter un mois à la montagne avec lui et sa famille, une fois l'ouvrage rédigé. Le professeur put alors le lire et le signer. Plus qu'une habitude, c'était la loi à l'époque. La plupart des patrons signaient même les livres de leurs élèves sans les avoir lus...

Peu de temps après, Jean Hamburger, tombé malade, ne put se rendre à un important colloque international qui se tenait à Londres. Il y avait été invité à présenter les résultats du travail réalisé dans son service par Georges, sur les anomalies de l'eau et des sels en pathologie rénale. Il demanda à son élève de s'y rendre et de faire lire la communication par un collègue britannique. Georges, ayant appris l'allemand au lycée, ne parlait pas anglais, mais s'insurgea : « Pas question ! Je ne me rendrai pas au colloque comme ça ! Je vais aller à l'école Berlitz et dans les trois semaines qui me restent, j'aurai appris l'anglais.

Et j'irai à Londres faire ma conférence moi-même ». Ainsi, il passa les trois semaines suivantes, de 8 heures du matin à 8 heures du soir, chez Berlitz...

Pour parfaire sa pratique, il décidera d'ailleurs plus tard, avec son ami et confrère Jean Dausset, d'organiser des repas hebdomadaires en famille et dans la langue de Shakespeare, sous la houlette d'un professeur qui s'arrachera les cheveux en entendant Georges torturer l'anglais de la sorte.

Il fit néanmoins son laïus à Londres, devant de vrais scientifiques qui l'écoutèrent avec un tel intérêt qu'il se demanda s'ils s'étonnaient de l'originalité de son travail ou de sa prononciation laborieuse. Le seul incident qui survint fut qu'ils crurent devoir écrire à Jean Hamburger, cloué sur son lit, pour le complimenter sur son assistant et son exposé original et captivant. Cet épisode fut à l'origine de la rupture avec le Professeur Hamburger.

Le Professeur Jean Bernard proposa alors à Georges de devenir son premier assistant à l'hôpital Saint-Louis. Celui-ci lui répondit qu'il voulait d'abord aller se former aux Etats-Unis et obtint un stage en tant que « Research Fellow » au Memorial Sloan-Kettering Cancer Center de New York (MMSK) en 1951.

Le nouveau patron de Georges, Joseph Burchenal, l'attendait sur le quai du port de New York. Il habitait à 150 Kilomètres de là mais, avec un sens de l'hospitalité typiquement américain, il l'accueillit chez lui pour le séjour entier... Il fallait une heure et demie pour se rendre au travail, une autre pour le retour, le double en cas de tempête de neige !

Joseph Burchenal était un homme fort qui éreintait chaque jour deux équipes de cliniciens, de nombreuses laborantines et un bataillon de secrétaires débordées, mais n'oubliait jamais les malades et leurs familles. C'est lui qui a fait comprendre à Georges qu'un chercheur n'est pas nécessairement « un abstracteur de quintessence », mais qu'il peut aussi être un

homme d'action, un meneur et un chef d'entreprise, tout en restant un médecin.

Très vite, Georges découvrit qu'en matière de recherche contre le cancer, les Américains avaient déclaré une guerre totale à la maladie et y mettaient les moyens. C'est aux Etats-Unis qu'il découvrit l'hémato-cancérologie qui s'organisait autour des stratégies thérapeutiques possibles et qui, une fois assimilée, transformée et cultivée par lui, aboutit à l'originalité et la créativité dont fut empreinte toute sa carrière.

Parallèlement à sa pratique médicale naissante dans le domaine de l'hématologie et de la cancérologie, Joseph Burchenal menait des recherches en laboratoire. La visite du matin commençait ainsi à l'animalerie, par l'examen des souris porteuses de leucémie ou de lymphomes. Selon les diverses modalités de traitement, la médiane de survie des différents groupes d'animaux donnait une indication de l'effet thérapeutique. Ces résultats acquis, il fallait ensuite les analyser en tenant compte des caractéristiques de lignée, de volume tumoral, de modalités de traitement (nature, dose, fréquence) avant une éventuelle extrapolation en clinique. David Karnofsky se chargeait des modèles concernant l'ensemble des autres tumeurs, dites solides.

En ce début des années 50, peu de traitements avaient démontré leur efficacité sur les leucémies et sur les tumeurs solides humaines. Dans les laboratoires, les chercheurs tentaient d'évaluer l'efficacité potentielle de nouvelles molécules sur des modèles animaux, pour acquérir quelques éléments de rationalisation de leurs premières applications en thérapeutique humaine.

Après le premier travail d'enregistrement des résultats de laboratoire, la visite se poursuivait dans la salle des enfants atteints de leucémie aiguë, auxquels les médecins dispensaient le

mieux possible les deux ou trois médicaments alors disponibles.

Au MMSK, le bureau de Georges était contigu au laboratoire de Charlotte Friend dont le travail expérimental tournait autour de souris inoculées avec le virus qu'elle avait isolé plus tôt, et dont elle présentera, non sans une forte contestation, les caractéristiques et le rôle leucémogène à la communauté internationale en 1956. Son travail de pionnière fut enfin reconnu et sa démarche a fortement influencé la recherche dans les domaines de la cancérogenèse virale et de la différenciation cellulaire.

Charlotte Friend demandait souvent à Georges de regarder au microscope des frottis sanguins obtenus chez des souris inoculées avec « son » virus. Ces cellules tumorales avaient la particularité de dériver de l'érythroblaste, précurseur des globules rouges, et non des précurseurs des globules blancs comme dans la leucémie. Si un de ses collègues considérait ces cellules anormales comme celles d'une mononucléose infectieuse, Georges était frappé par le fait que les cellules transformées différaient d'une lignée génétique de souris à l'autre, donnant le plus souvent l'aspect typique de l'érythro-leucémie et, dans d'autres cas, une transformation de cellules myéloïdes inhabituelles en pathologie humaine. Georges apprendra ultérieurement la mort de David Karnofsky, qui n'avait jamais fumé, d'un cancer bronchique probablement dû à ses premières expérimentations animales et humaines en chimiothérapie des tumeurs avec le gaz moutarde (Ypérite) dont la structure a été copiée pour fabriquer la moutarde à l'azote, produit cancérostatique. Charlotte Friend mourra elle-même en 1987 d'un lymphome dont son virus était peut être responsable.

Après la phase d'initiation à l'immunogénétique avec Halpern, Biozzi et Benaceraff et la période consacrée à la physiologie dans le service de Jean Hamburger, la phase américaine au MMSK fut d'une importance considérable dans la formation de Georges. Entre les

chercheurs qui s'intéressaient à la chimiothérapie expérimentale, alors à ses balbutiements, et l'équipe de virologie regroupée autour de Charlotte Friend, étaient abordés les territoires nouveaux de la recherche thérapeutique en chimiothérapie cytotoxique et de la carcinogénèse virale. Dans cette équipe, tous plaçaient les acides nucléiques au centre de la réflexion, et notamment les bases nucléiques qui les constituent et en faisaient la cible des molécules de chimiothérapie soumises à leur expertise, celles qu'on savait alors synthétiser et préparer. Tous ces différents domaines étaient fortement dépendants de la biologie moléculaire qui venait de naître. La chimiothérapie cytotoxique, dont la propriété essentielle est de détruire des cellules cancéreuses, était en train de voir le jour. Ces médicaments inhibent la synthèse des acides nucléiques constitutifs de la cellule, indispensables à sa multiplication et à sa différenciation. Ce sont des molécules de synthèse ayant subi des modifications de structure qui en font une 'fausse clé' bloquant la 'serrure' de l'activité cellulaire normale.

Au cours de son séjour à New York, Georges put travailler sur l'ensemble des approches expérimentales et médicales de la leucémie et des tumeurs solides. Mais c'est surtout l'étude des propriétés et des mécanismes d'action des trois catégories de cytotoxiques (les anti-métabolites, les alkylants et les dérivés des alcoïdes de la pervenche) alors disponibles qui vont le marquer et l'inspireront plus tard dans l'organisation des activités de son service, puis de son Institut. Les premiers pas étaient amorcés.

A la fin de son séjour au MMSK, séduit par les structures mêlant laboratoire et clinique ainsi que par la disponibilité de moyens importants, Georges avait été tenté de rester aux Etats-Unis. Il lui arrivera souvent, surtout dans sa vieillesse, de regretter de ne pas l'avoir fait.



LE RETOUR EN FRANCE



Service du professeur Jean Bernard, Paris, au début des années 1950.
Georges Mathé est au 1er plan, 3ème personne en partant de la gauche, à côté du Professeur Jean Bernard (il porte des lunettes).

En revenant à Paris, Georges Mathé reprit en laboratoire, dès qu'il en eut la possibilité et dans des locaux de fortune (une cave à Héroid, un grenier à Necker), la technique du « screening » (criblage) utilisée par Joseph Burchenal.

A l'origine, celle-ci était utilisée pour évaluer l'efficacité potentielle de diverses molécules sur différentes lignées cellulaires de leucémies ou de tumeurs solides. Rapidement, elle s'est compliquée, en dépassant singulièrement la simple évaluation, pour inventorier les divers aspects d'une stratégie thérapeutique expérimentale et évaluer parallèlement efficacité et toxicité. Plusieurs critères d'évaluation peuvent être utilisés, tels que le taux de curabilité et la durée de survie moyenne ou médiane. Ces résultats sont habituellement obtenus après une greffe tumorale intra-péritonéale suivie d'une injection thérapeutique unique réalisée vingt quatre heures plus tard.

Avec cette technique, s'il est possible de répondre à l'intérêt thérapeutique de la molécule testée, il est plus compliqué d'en prévoir la place dans une stratégie thérapeutique car la réponse au traitement varie avec l'ancienneté de la greffe tumorale : l'effet cytotoxique d'une molécule varie avec la taille tumorale au moment de l'application thérapeutique, mais également avec la dose unitaire administrée, la répétition des doses etc. Dans ce cas, la mesure quotidienne du volume tumoral permet d'entrer dans l'intimité du processus thérapeutique en évaluation. La saisie de ces différents paramètres obtenus en expérimentation animale se rapproche des conditions thérapeutiques humaines. Plus tard, Georges Mathé élargira ce screening à l'étude des agents immuno-amplificateurs et immuno-suppressifs sur des modèles de tumeurs fortement immuno-dépendants, puis aux agents virostatiques sur différents modèles viraux, dont celui du virus de Charlotte Friend.

La bonne ou mauvaise fortune de ceux qui effectuaient le criblage dépendait de leurs relations avec les fournisseurs de médicaments et c'est la raison pour laquelle la plupart

La dernière cellule



Service du Professeur Jean Bernard, fin des années 1950.

1er rang, de gauche à droite : Jacques Caen, (non identifié), Raymond Ardaillon, Jean Bernard, Robert Slama, (non identifié), Georges Mathé

2ème rang, de gauche à droite : Marie-Josette Larrieu, Jean-Marc Alby, Beno Ceora,
3ème rang, 1ère personne en partant de la gauche : Mme Lecoq, surveillante générale

des produits furent découverts par l'industrie pharmaceutique privée qui les produisait ou en avait acheté les droits d'exploitation. Le screening perdit ainsi progressivement de son importance, n'étant plus alimenté que par les laboratoires publics de synthèse chimique intéressés par cette recherche. Malgré tout, le laboratoire que créera Georges Mathé dans les années 50 testera un certain nombre de molécules dont il révélera l'efficacité antitumorale.

Disposant d'un poste d'attaché de recherche à Institut national d'hygiène (INH) pour son activité scientifique, Georges Mathé entra, pour son activité médicale, dans le service dirigé par le Professeur Jean Bernard, d'abord à l'hôpital Hérold puis à l'hôpital Saint Louis, où il travailla sur la leucémie de l'enfant. Il devint directeur adjoint du centre de recherche sur les leucémies et maladies sanguines.

Elève de Paul Chevallier, Jean Bernard s'était intéressé à la leucémie dès les années 30, puis à l'immunologie et à la bactériologie chez le professeur Robert Debré. On l'avait, en 1942, autorisé à ouvrir un service d'hématologie, à condition qu'il s'occupe des enfants leucémiques que l'on se résignait alors à voir mourir faute de traitement, puisque la chirurgie ne leur était pas applicable. Refusant de baisser les bras devant une maladie alors considérée comme incurable, d'admettre l'impuissance médicale et de ne considérer ses petits patients que comme des mourants, Jean Bernard avait obtenu, en 1947, avec Marcel Bessis, la première rémission (transitoire) d'une leucémie aiguë de l'enfant par exsanguino-transfusion. La technique, très lourde, peu maniable, coûteuse et beaucoup plus compliquée à mettre en œuvre que la chimiothérapie, démontrait cependant qu'un conflit immunitaire probablement complexe pouvait efficacement intervenir dans le processus thérapeutique dirigé contre cette pathologie.

La dernière cellule



Réunion à Genève, à la fin des années 50. Le professeur Jean Bernard préside la séance, Georges Mathé a la parole.

Il est important de définir cet état de « rémission complète » obtenu par chimiothérapie plus souvent que par exsoguinotransfusion : en trois ou quatre semaines après la mise en œuvre du traitement, on observait une amélioration de l'état général du malade qui allait de pair avec une amélioration de l'état hématologique périphérique. Réparation progressive de l'anémie, élévation des taux circulants de plaquettes et de leucocytes normaux, disparition des blastes circulants dans le sang et dans la moelle osseuse... Cet état de guérison apparente se prolongeait, selon les individus, de quelques semaines à quelques mois. L'interprétation qui fut donnée de cet état de fait permit de faire progresser la stratégie globale du traitement. En effet, il ne s'agissait probablement pas de la résurgence de la maladie, la cause n'ayant pas été éliminée, mais de la persistance, à un taux très faible et donc indétectable, de quelques cellules leucémiques encore actives et probablement résistantes au traitement, ce qui répondait à la notion de maladie résiduelle. Les cellules pouvaient être localisées dans la moelle osseuse ou en quelque organe relativement protégé et étaient, de toute manière, non reconnues par les défenses naturelles de l'organisme. Au bout de quelque temps, réapparaissaient les mêmes signes qu'avant la rémission, mais avec une moindre susceptibilité aux traitements.

Dès les premiers balbutiements de la chimiothérapie des cancers et plus spécifiquement des leucémies aiguës, il apparaissait que la susceptibilité thérapeutique et les taux de réponse à la chimiothérapie des enfants étaient supérieurs à ceux des adultes. Une raison de cette sensibilité élevée réside dans certaines caractéristiques liées au jeune âge des malades. Cet avantage concerne probablement le niveau élevé de leurs défenses naturelles immunitaires contre les cancers, défenses dont le principal mécanisme consiste à détruire toute cellule anormale. Georges Mathé supposait que cette capacité de l'organisme à

La dernière cellule

déceler et à détruire les cellules résiduelles après l'action de la chimiothérapie pouvait être retrouvée chez l'adulte et accrue chez l'enfant par stimulation thérapeutique des défenses immunitaires contre la cellule tumorale et ce pour éradiquer ce qu'il appelait « la dernière cellule ».

Ce fut le point de départ de toute la réflexion qu'il mena par la suite pour intégrer cette dimension particulière dans la mise en œuvre de ses stratégies thérapeutiques anti-cancéreuses.



L'IMMUNOTHERAPIE ADOPTIVE

La dernière cellule



En haut : Congrès d'hématologues de Santiago do Chili, 1957. G. Mathé est au 1er plan, 4è en partant de la droite.
En bas : Consulat de France à Sao Paulo. Georges Mathé avec Jacques Caen et Jean Bernard.

Les bombardements d'Hiroshima et de Nagasaki avaient suscité un mouvement international de stupéfaction et de peur. La publication régulière, dans les années d'après-guerre, des conséquences immédiates, secondaires et retardées de l'irradiation joua certainement un rôle essentiel dans cette terreur générale.

Outre les effets mécaniques et thermiques de l'explosion, l'effet à moyen et long terme des radiations, bien que plus insidieux, fut largement publié et soutint l'intérêt. On avait décrit de curieux états d'aplasie médullaire, de défaillances viscérales, d'anémie débilitante, de thrombopénie, de susceptibilité aux maladies infectieuses et, plus tard, une élévation considérable des cas de leucémies lymphoïdes (jusque là très rares au Japon). Les médecins s'étaient surtout intéressés aux aplasies médullaires.

On décrivait, sur le terrain, des aplasies radio-induites irréversibles, parce que les doses reçues avaient détruit, en plus de quelques tissus sensibles comme la muqueuse intestinale et le tissu pulmonaire, la totalité des réserves de cellules souches hématopoïétiques et la fragile organisation en réseau du récepteur médullaire. Chez d'autres sujets, on voyait des situations de réparation trop lente pour être complète, tant les risques de complications étaient alors élevés. Chez d'autres enfin, une réparation régulière laissait supposer une préservation des zones médullaires lors de l'irradiation.

L'Agence internationale de l'énergie atomique (AIEA) de Vienne se proposait, à l'aide de subventions versées à des laboratoires de recherche, d'encourager les études sur la restauration du sang après irradiation totale. Elle accorda ainsi une aide financière à Georges Mathé pour développer un laboratoire consacré à ce sujet. Georges Mathé collaborera alors avec l'Anglais John Loutit et le Hollandais Dirk Van Bekkum qui, travaillant exclusivement sur des animaux de laboratoire, s'intéressaient aux recherches à la fois expérimentales et cliniques que Georges effectuait à Paris. En effet, la recherche

La dernière cellule



Congrès à Rome, septembre 1958

Jean Bernard, Jacques et Geneviève Caen, Georges Mathé.

fondamentale ne s'intéresse pas exclusivement à des sujets théoriques et abstraits et peut s'inspirer de problèmes concrets. S'il était légitime de penser que les irradiations corporelles totales d'origine militaire deviendraient plus improbables, les accidents de laboratoire concernés par les problèmes de l'Energétique ou par l'utilisation à des fins civiles et pacifiques des irradiations risquaient à l'inverse de se multiplier.

En 1949, Leon Orris Jacobson et Egon Lorenz avaient montré, aux Etats-Unis, que l'injection par voie intraveineuse d'extraits de moelle osseuse de souris d'une lignée D (donneuses) à une lignée R (receveuses) soumises à une irradiation létale activait chez ces dernières la restauration de la moelle osseuse, ce qui les empêchait de mourir. Ils pensaient avoir découvert un facteur humoral venu de la lignée des souris donneuses qui potentialisait la multiplication des précurseurs sanguins de la moelle osseuse appartenant à la lignée des souris receveuses. Or, John Loutit et Dirk Van Bekkum démontrèrent que ce facteur de réparation de la moelle était les cellules de moelle osseuse elles-mêmes. Plutôt qu'un hypothétique facteur de stimulation de la prolifération de quelques cellules souches épargnées par l'irradiation, il s'agissait en fait de la greffe des cellules injectées qui se multipliaient et se différenciaient au point de reconstituer à terme les fonctions de la moelle osseuse détruite. De plus, cette greffe était obtenue avec la transfusion de cellules autologues (du même animal), isogéniques (de la même lignée), allogéniques (d'une autre lignée de souris que celle des receveurs), voire hétérogéniques (par exemple des cellules de rats transfusées à des souris). Dans tous les cas, on assistait à la réparation rapidement progressive des fonctions de la moelle et, dans le même temps, à sa repopulation.

Cependant la greffe de cellules allogéniques provoquait chez le receveur une réaction immunologique des lymphocytes du donneur dirigée contre les cellules et tous les tissus du receveur qui développaient alors une maladie d'intensité variable, mais généralement

mortelle, caractérisée par un syndrome complexe associant des troubles digestifs, cutanés, cardiaques, respiratoires, hématologiques et immunologiques, rassemblés dans ce qui fut décrit sous le nom de Réaction du Greffon contre l'Hôte (GVH : Graft Versus Host). On pouvait se demander si cette réaction pourrait éventuellement concerner les cellules tumorales, dont on savait à l'époque qu'elles pouvaient être détruites par des chocs immunologiques aussi puissants que non spécifiques. Effectivement, il fut alors montré que la réaction du greffon contre l'hôte s'accompagnait d'une réaction du greffon contre les cellules leucémiques (GVL) ou tumorales (GVT).

Dans la seconde moitié des années 50, Georges Mathé s'engagea donc dans la recherche sur les greffes de moelle pour lutter contre la leucémie. Parmi les questions en suspens, chez un malade leucémique déjà traité par chimiothérapie, se posait notamment celles des modalités du choix du meilleur donneur, des choix de dosage pour l'irradiation préalable, et de l'intensité du GVH et de la GVL.

Mathé commença par comparer les conditions d'application chez l'homme des résultats acquis chez l'animal, comparant les doses appliquées chez la souris et chez l'homme et étudiant le rôle des transfusions de sang préalables aux greffes de moelle osseuse qui, ayant introduit des cellules de moelles matures allogéniques dans l'organisme, avaient pu induire des réactions conservées dans la mémoire de l'organisme et pouvaient donc activer des réponses à l'intensité inattendue et peu contrôlable.

Il tenta de définir, préalablement à toute tentative de greffe, le choix du meilleur donneur, à une époque où le phénotypage complet des cellules du donneur n'était pas connu. C'est ainsi qu'il découvrit qu'après injection d'un pool de cellules médullaires provenant de donneurs non apparentés, le receveur privilégiait la greffe d'un seul donneur, celui dont il était le plus proche, ce qui induisait la GVH la plus tolérable. Ce chimérisme, que Mathé

appela mixte, n'était pas connu et fut difficile à faire admettre aux autres chercheurs. Mais la controverse s'apaisa puisqu'en ce domaine, la caractérisation objective du meilleur donneur avançait rapidement au-delà des simples greffes entre jumeaux.

A cette époque, le dogme du conditionnement nécessaire par une irradiation corporelle totale à dose létale pour obtenir une greffe des cellules hématopoïétiques n'était pas discuté. Cependant, ce conditionnement myélo-ablatif (provoquant une destruction totale et irréparable de la moelle osseuse, et donc de tous les éléments du sang disséminés dans tous les organes) induisait un état de déficit immunologique majeur qui venait compliquer les suites du traitement. C'est la raison pour laquelle Georges Mathé tenta d'obtenir la greffe de donneurs « compatibles ou peu incompatibles » après un moindre conditionnement (dose d'irradiation corporelle totale inférieure à la dose létale 100%), espérant que dans ces conditions, le GVH serait de moindre intensité, la GVL préservée et la déficience immunitaire post-greffe réduite.

Les évènements le servirent en lui donnant l'occasion de réussir les premières greffes de moelle osseuse sur des êtres humains qui ne soient pas de vrais jumeaux.

On effectuait, à l'époque, des greffes sur des animaux, mais peu de chercheurs osaient passer à l'homme, parce qu'on ne dominait pas l'immunologie. C'est lorsque Georges Mathé fut confronté aux irradiés yougoslaves qui n'avaient rien à perdre, qu'il osa sauter le pas. En effet, il fut contacté en octobre 1958 par le Docteur Pendic, médecin radiobiologiste travaillant à l'unité de radio contrôle du Centre nucléaire de Vinca, près de Belgrade.

Le réacteur du centre s'était « emballé » et avait irradié six ingénieurs à des doses qui, d'après leur positions et distances respectives du réacteur, avaient sans doute été très élevées. La dosimétrie effectuée sur place situait leurs doses entre 800 et 1000 rems d'irra-



Trois des six physiciens irradiés autour de Georges Mathé, une vingtaine d'années plus tard.
Leur sang, complètement aplasique au bout de quelques jours, avait été restauré selon un chimérisme mixte après la greffe de moelle osseuse ; ils étaient repartis en excellent état, sans maladie secondaire.

diation totale. Pendic avait procédé à toutes les méthodes et techniques de stérilisation microbiologique et demandait si Mathé pouvait soit venir à Belgrade, soit recevoir les malades à Paris. Il souhaitait que cette dernière solution soit possible afin de répéter la dosimétrie dont Henri Jammet, radiobiologiste à l'Hôpital Curie et spécialiste internationalement reconnu, voulait bien se charger. Mais ce dernier avait demandé que les malades entrent, non pas à l'Hôpital Saint Louis, dans le service du Professeur Jean Bernard dont Mathé était l'assistant mais à l'Institut Curie, où six chambres aseptiques pouvaient être préparées.

La dosimétrie d'Henri Jammet s'est avérée aussi pessimiste que celle qui avait été établie à Vinca sauf pour un malade, qui paraissait notablement moins atteint que les autres. Des experts américains ont repris l'ensemble de ces données dosimétriques sur un fantôme. Les doses qu'ils ont téléxées correspondaient aux doses 100% létale sur l'un, 75% létale pour quatre et 30% létale pour le cinquième, le sixième étant déjà hors de danger. Les corrélations des diverses doses évaluées sur l'état clinique étaient plus proches de celles de Jammet que celles des deux autres estimations : elles étaient moins élevées que celles de Vinca et que celles de Paris et plus élevées que les américaines, quelque peu artificielles. Elles ont, en dernier lieu été établies à 800 rems pour celui qui était manifestement le plus irradié et qui est décédé peu après l'arrivée à Paris ; à 400 rems pour celui qui l'était le moins et à 600 rems pour les quatre autres.

Il fut donc décidé de laisser le sujet irradié à 400 rems restaurer sa moelle osseuse et son sang par ses propres cellules souches. La moelle se restaura, ce qui suggéra que cette dose était probablement idéale pour le conditionnement des transplantations d'organes. Cette dose d'irradiation servira à conditionner le premier patient qui recevra une greffe rénale d'un donneur incompatible réalisée par René Kuss.

Pour les quatre sujets irradiés à 600 rems se posait une angoissante question : soit ne rien

La dernière cellule



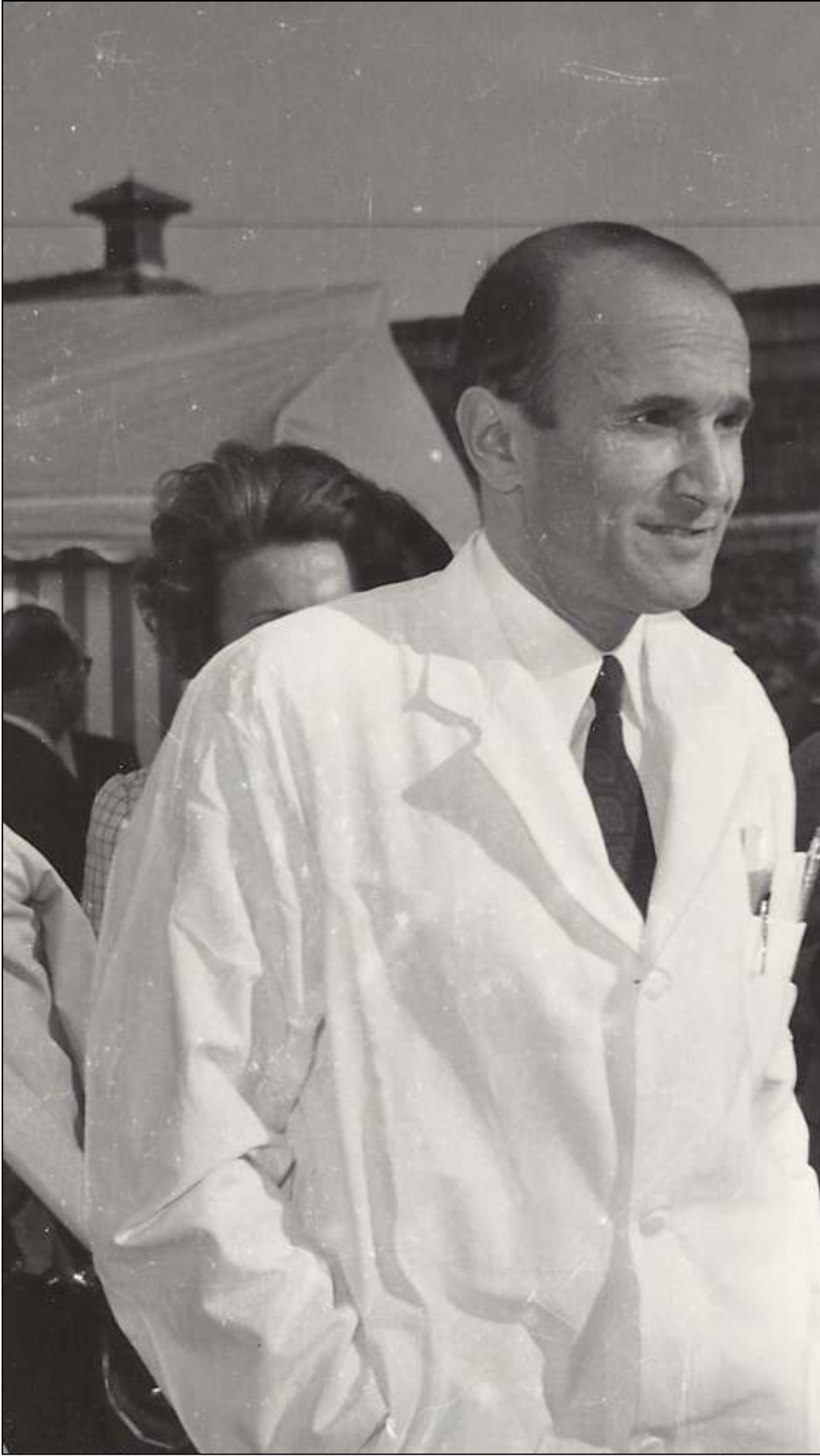
Une fillette en chambre stérile

faire et attendre une incertaine restauration médullaire, soit tenter une transfusion de moelle osseuse de donneurs non apparentés. Georges Mathé décida de jouer la carte du chimérisme mixte par greffe de moelle osseuse non compatible. La restauration fut mixte, venant du donneur et du receveur et répondant à la notion de chimérisme partiel. Elle confirma que celui-ci n'induisait pas de GVH notable, ni de séquelles hématologiques.

Ces premiers essais, conséquence fortuite d'un accident responsable d'un état d'aplasie médullaire associé à un état d'insuffisance immunitaire, avaient laissé les patients exposés à des risques infectieux majeurs, d'abord pendant la période d'expectative initiale, puis pendant la période de surveillance clinique, enfin après la transfusion de moelle osseuse en attendant la prise et l'émergence du greffon. D'où la nécessité de les protéger jusqu'à complète restauration hématologique en présumant que, si la greffe de moelle devenait un traitement de référence, il faudrait également compter avec la GVH pour aggraver le risque microbiologique, bactérien et viral.

C'est ainsi que naquit et se développa le concept d'environnement aseptique pour les malades, puis d'unités spécifiques, dans lesquelles toutes les précautions furent prises pour réduire de façon drastique le risque de diffusion de germes extérieurs aux patients. Georges Mathé a fait construire en 1964, à l'Unité Fred Siguier de l'hôpital Paul Brousse, la première structure de ce type, à l'intérieur d'un service hospitalier. L'idée sera largement reprise plus tard pour isoler les patients atteints de leucémie en phase d'induction de la rémission par chimiothérapie, puis pour toutes les phases de chimiothérapie intensive dans nombre de pathologie malignes. Aux Etats-Unis, en soulignant son grand intérêt, James Holland lui donnera un caractère mythique.

La dernière cellule



VILLEJUIF



Georges Mathé et Léon Schwartzberg, 1967.

Lors d'un essai de transplantation médullaire mené à l'hôpital Saint-Louis, Georges Mathé avait été très gravement contaminé par le virus de l'hépatite B qui l'avait obligé à suspendre ses activités pendant six mois. Cette suspension prolongée altéra sérieusement ses relations avec le professeur Jean Bernard au point qu'il accepta la proposition de Pierre Denoix, directeur de l'Institut Gustave Roussy (IGR) de Villejuif, de l'y rejoindre en 1961.

Georges Mathé emmena avec lui deux compagnons qui avaient choisi de suivre un homme alors solitaire et gravement malade. Léon Schwartzberg et Jean-Louis Amiel représentaient chacun l'une des facettes de sa personnalité : l'humaniste au grand cœur et le brillant chercheur.

Le transfuseur Léon Schwartzberg était médecin dans l'âme comme Georges Mathé. Plus clinicien qu'homme de laboratoire, c'était une sorte de « saint » qui prenait sur lui toute la douleur du monde. Sa gentillesse, son empathie, son abnégation et son charme étaient irrésistibles. Les malades et les infirmières l'adoraient. Il n'hésitait pas à donner sa moelle et à s'utiliser comme cobaye pour tester des traitements.

Quant à Jean-Louis Amiel, c'était un personnage truculent et haut en couleurs qui portait avec panache son épaisse moustache et son accent rocailleux de l'Aude. Ses yeux pétillaient de malice derrière ses grosses lunettes et sa myopie extrême fut responsable de gaffes légendaires. Il était doté d'une forte personnalité, d'une vive intelligence, de beaucoup d'esprit et d'un très mauvais caractère. Il travaillait tellement avec Georges Mathé qu'il lui avait demandé, avec l'humour qui le caractérisait, l'autorisation de s'absenter un week end pour pouvoir se marier... Georges admirait ses qualités de rigueur médicale et scientifique.

Grâce à la réforme Debré, ayant établi en 1958 le temps plein hospitalier, Georges Mathé



Jean-Louis Amiel lors de la leçon inaugurale de Georges Mathé, janvier 1967

put exercer la triple fonction de chercheur, médecin hospitalier et enseignant. Il fut nommé agrégé de cancérologie la même année, puis professeur de cancérologie expérimentale à l'Université de Paris en 1967.

Suite à la guérison des chercheurs yougoslaves, il venait d'être nommé en 1960 et pour trente ans, par l'association Claude Bernard, émanation de la Ville de Paris, directeur d'un « Centre propre » symbolique dit de « Cancérologie et Radiopathologie » mais on ne lui avait fourni ni locaux, ni personnel, ni équipement, ni budget. Il s'agissait en réalité d'une fiction, d'un 'label'. C'est donc en fait en 1961 au Pavillon Ravault de l'Institut Gustave Roussy que l'aventure de Villejuif commença vraiment. Ensuite, à partir de bâtiments pré-fabriqués que lui confia le directeur de l'Hôpital Paul-Brousse, Georges Mathé, en paysan malin, agrandit son pré-carré, faisant construire des bâtiments en dur dans les années 60 : un service clinique, un laboratoire de recherche, une unité de virologie, deux animaleries ainsi qu'un bâtiment d'enseignement doté d'un auditorium et de logements pour les étudiants et les chercheurs étrangers. Il dota cet ensemble d'une équipe polyvalente, expérimentale et clinique et l'appella « Institut de cancérologie et d'immunogénétique, unité Fred Siguiet de développement thérapeutique (ICIG) ».

Il poursuivra sa collaboration avec les chefs de service de l'Institut Gustave Roussy, les docteurs Beyer, Brulé, Fauvet, Flaisler, Jomain, Kritter, Lacour, Schweisguth, Villacèque, les professeurs Bohuon, Cachin, Lwoff, Paoletti, et Tubiana jusqu'à ce que l'Institut Gustave Roussy déménage dans des locaux flambant neufs aux Hautes Bruyères en 1980. Avant cette date, tout était imbriqué et indissociable dans ce pôle anticancéreux du plateau de Villejuif où les différentes techniques de traitement du cancer (chirurgie, chimiothérapie, immunothérapie et radiothérapie) étaient toutes utilisées au mieux.

Divers organismes et sources de financement ont permis la construction, l'équipement et le



fonctionnement des différents bâtiments constituant l'ICIG dans les années 60 : l'Assistance publique (quand l'Hôpital Paul-Brousse, qui faisait initialement partie du département de la Seine, tomba dans son giron en 1967), le CNRS, la DGRST, la Faculté de Médecine, l'Inserm, mais aussi l'Arc et la Ligue contre le Cancer, ainsi que la Caisse d'épargne, le Crédit agricole, les sociétés américaines IBM et Lilly ainsi que d'importants dons et legs de personnes reconnaissantes qui souhaitaient financer le travail de Georges Mathé et de son équipe. Mathé, qui n'était pas un homme d'argent et qui était un disciple de Claude Bernard, confia la gestion de ces ressources « extraordinaires » (qui constitueront les $\frac{3}{4}$ du budget), à l'Association parapublique Claude-Bernard de la Ville de Paris, dont le Secrétaire général d'alors était un homme intègre, nommé Alphonse Gardie.

N'étant ni administrateur ni juriste, Mathé ne se préoccupa guère d'établir un organigramme officiel de ces différentes pièces d'un puzzle complexe et hétérogène qu'il était le seul à maîtriser. Seul lui importait de fédérer les énergies au service de la médecine. C'est ainsi qu'il dirigeait, à la fois, le Service d'hématologie de l'Institut Gustave-Roussy situé dans le pavillon Ameuille (prêté à l'IGR par l'hôpital Paul-Brousse), l'Unité Fred Siguier, premier Service de cancérologie médicale de l'Assistance publique (construit par l'Inserm), les Unités de recherche 50 de l'Inserm et 189 du CNRS, ainsi que l'enseignement prodigué dans un bâtiment de l'Arc destiné à la Faculté de Médecine.

L'ICIG, *c'était* Georges Mathé.

Ci-contre : Pierre Denoix, Jacques Crozermarie, Georges Mathé, Daniel Schwartz (Photos Inserm).

La dernière cellule



LES TRANSPLANTATIONS RENALES

Georges Mathé avait travaillé au Centre Hayem dans le service de Jean Bernard, avec son collègue et ami Jean Dausset, sur la compatibilité entre le donneur et le receveur. Dausset lui avait confié qu'il avait mis en évidence, chez certains malades polytransfusés, la présence d'anticorps qui agglutinaient des globules blancs d'autres sujets et lui avait montré, au microscope, les réactions entre les globules des uns et les sérums des autres. Jean Dausset avait apporté la preuve, par ces anticorps transfusionnels, de l'existence de groupes de globules blancs, comme Karl Lansteiner avait révélé les groupes de globules rouges.

Ruggero Ceppellini, que Georges Mathé fit rencontrer à Jean Dausset, lui expliqua qu'ayant également constaté la présence d'anticorps-post transfusionnels, il avait observé que ces anticorps étaient non seulement présents à la surface des éléments figurés du sang, mais aussi à la surface de toutes les cellules nucléées de l'organisme et que le champ d'exploration qui s'ouvrait allait se révéler considérable. Les conséquences bouleversèrent en effet les conceptions du soi et du non soi.

Des dizaines de laboratoires s'emparèrent du sujet et Mathé fut l'un des premiers expérimentateurs de greffe à profiter des recherches menées dans ce champ pour ses travaux sur les greffes de moelle osseuse et ceux qu'il menait avec René Kuss sur les transplantations de rein.

Georges Mathé avait acquis la certitude, au temps où il collaborait avec le Professeur Hamburger, que les techniques d'épuration extra-corporelles par dialyse péritonéale ou rein artificiel ne joueraient jamais qu'un rôle transitoire pour protéger les malades contre l'insuffisance rénale totale, et qu'une meilleure alternative serait une transplantation d'un rein.

La dialyse serait ainsi réduite à la période d'attente nécessaire à l'affinement du diagnostic,

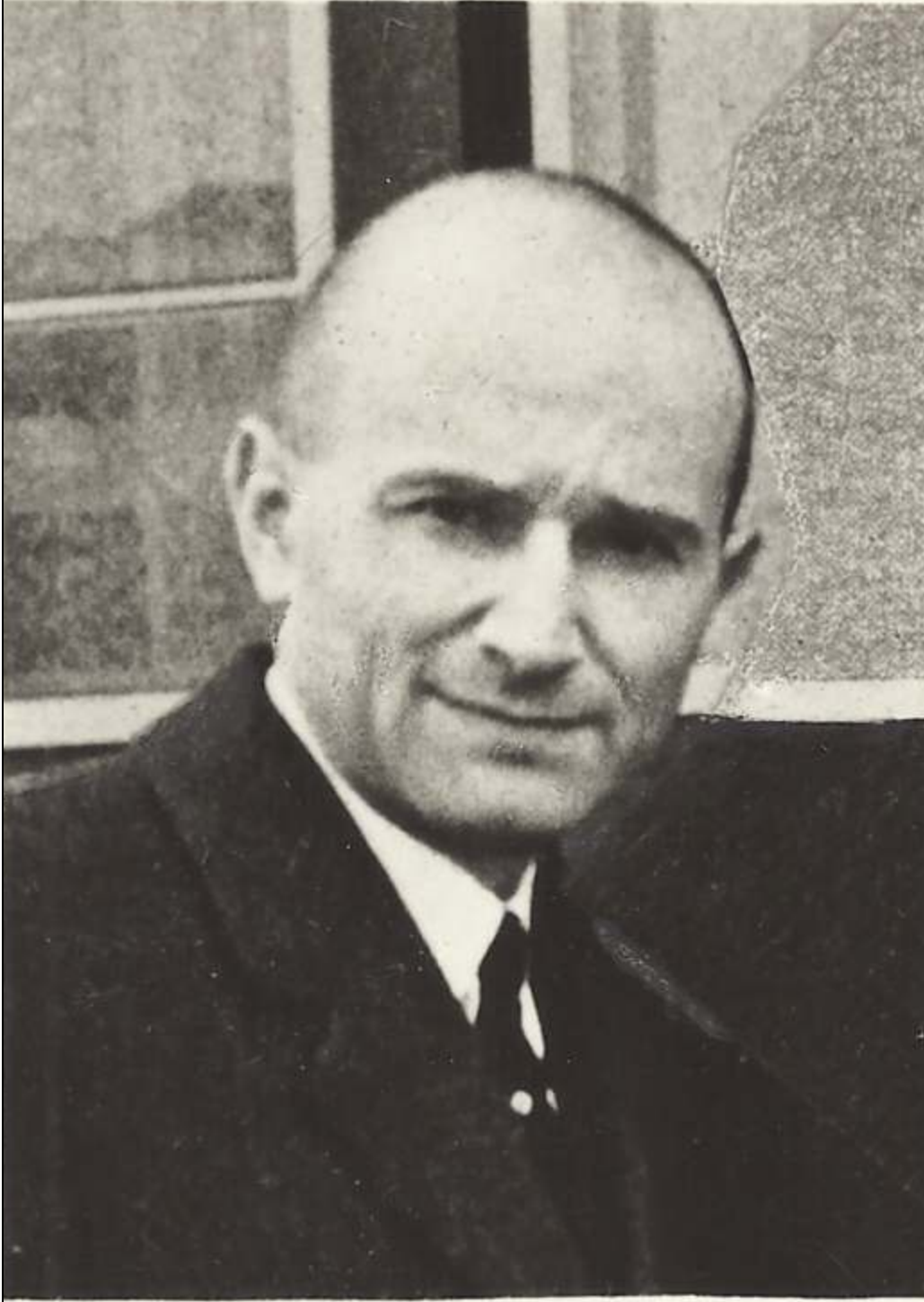
la recherche d'un donneur et la préparation de la greffe. C'est ce que Marcel Legrain et René Küss pensaient également de la dialyse péritonéale, dont ils étaient pourtant les experts, et c'est pourquoi ils demandèrent à Mathé d'agir en tant que consultant d'immunologie pour les transplantations rénales qu'ils entendaient faire. Il se trouvait qu'il avait quelque peu œuvré expérimentalement dans ce domaine avec Jimmy Dempster. Celui-ci lui avait fait part de son estime pour René Küss, qui avait mis au point la technique et la pratique de l'intervention pour la première greffe de rein française, effectuée en 1952 avec le Professeur Hamburger.

Küss, Legrain et Mathé demandèrent au radiobiologiste et radiothérapeute Maurice Tubiana d'irradier le candidat à la transplantation, ce qu'il accepta de faire à la dose de 400 rems, dont on connaissait les effets grâce à la guérison spontanée du malade de Vinca censé l'avoir reçue. Küss communiqua la dose optimale de 400 rems à Jean Hamburger et Mathé la télégraphia à John Merrill et Joseph Murray qui, à Boston, se proposaient de greffer le rein d'un donneur apparenté.

Küss, Legrain et Mathé eurent le privilège de disposer de deux patients ayant des donneurs volontaires ni apparentés, ni reliés génétiquement. Ils furent donc les premiers à réussir en 1960 et 1961 des greffes de donneurs non apparentés, Jean Hamburger ayant effectué des greffes entre faux jumeaux en 1959. Pionnier de la néphrologie et de la réanimation médicale, le Professeur Hamburger avait conçu le premier rein artificiel en 1955 et travaillera sur l'immunosuppression pour effectuer en 1962, à l'hôpital Necker, une greffe entre cousins.

René Küss et Marcel Legrain, inséparables héros de la transplantation rénale, resteront amis avec Georges Mathé jusqu'à leur mort.

La presse s'empara du sujet des greffes de moelle et de rein et c'est ainsi que Georges Mathé fut propulsé dans la communication médiatique, ce qu'il accepta de bonne grâce, convaincu qu'il était de la nécessité, pour la France de se reconnaître dans ses savants, comme elle se reconnaissait dans ses sportifs.



LE GAULLISTE

La dernière cellule



Avec Maurice Schumann

Le Général de Gaulle était revenu au pouvoir en juin 1958, ce qui avait suscité l'enthousiasme de Georges Mathé. Après avoir été résistant en 1942, membre du RPF en 1947, Mendésiste en 1954, et anti-poujadiste en 1956, il était redevenu Gaulliste en 1958 parce qu'il ne voulait plus, en tant que médecin, connaître la honte de ne pouvoir exercer pleinement son métier et de ne pouvoir fournir à ses malades ce que la science biologique apportait de plus neuf. Il ne voulait plus, en tant que chercheur, être réduit à appliquer les découvertes étrangères et mendier des secours aux Etats-Unis. Il ne voulait plus, en tant que Français, connaître l'humiliation d'être reçu à New York par des collègues qui lui demandaient avec une gentillesse ironique s'il y avait un gouvernement à Paris. Il admirait profondément le Général de Gaulle pour sa capacité à déterminer sans tergiverser et à mener une politique cohérente permettant à la France de retrouver une influence internationale, pour ses capacités de mettre en oeuvre le progrès en reconstruisant l'économie française, s'émancipant de la tutelle américaine, décolonisant les peuples, battissant la protection sociale, donnant le droit de vote aux femmes, restructurant la recherche scientifique et technique et participant au grand mouvement de libération des esprits qui aboutira à Mai 1968. Le Général le distingua sur la recommandation du Professeur Robert Debré et il s'engagea avec enthousiasme à ses côtés, allant jusqu'à participer, en 1962 et 1967, à des meetings de l'UNR aux côtés d'André Malraux.

En 1959, le Général de Gaulle et son Premier Ministre, Michel Debré, nommèrent Georges Mathé membre du Comité de biologie moléculaire de la Direction générale à la recherche scientifique et technique (DGRST) créée en 1958. Cet organisme définissait, pour le gouvernement, la politique de la science et de la technologie. Les comités de la DGRST réunissaient les plus grands scientifiques de toutes les disciplines. En y participant, Mathé contribuait à déterminer les orientations de la science française et à établir la répartition des



Avec Claude Pompidou

programmes et les budgets présentés au gouvernement, dans le but de redonner à la France une place éminente dans la recherche internationale, dominée par les Etats-Unis.

En 1964, le Général de Gaulle fit nommer Georges Mathé Conseiller technique de Raymond Marcellin, qui restera Ministre de la Santé jusqu'en 1966. Cela se passa lors d'une réception, à l'Élysée. Mathé aimait à raconter que le Général s'était avancé vers lui, la bedaine en avant, et lui avait lancé : « Monsieur le Professeur, j'ai appris par le Canard Enchaîné que vous étiez le seul homme capable de battre Mitterrand aux prochaines législatives... ». Il aurait réfléchi avant de répondre : « Mon Général, si j'accepte de me présenter et que je suis élu, je deviendrai un banal godillot. Je crois qu'il vaut mieux que j'œuvre en médecine ». Il aurait ajouté qu'il serait plus utile à Villejuif qu'à Château-Chinon ; cela fut répété au député Georges Marchais qui en aurait conclu qu'il allait le menacer dans son fief du Val-de-Marne : Mathé aurait alors dû lui jurer qu'il ne sortirait pas de l'hôpital.

On lui proposa la direction de l'Institut National d'Hygiène (INH), créé en 1941, qu'il refusa, avant de convaincre le Général de Gaulle de l'urgence de développer et structurer la recherche médicale. Il fallait convertir l'INH en une institution moderne qui développerait la recherche hospitalière et l'épidémiologie en France. Georges Mathé proposa la création de l'Institut national de la santé et de la recherche médicale, qui fut acceptée. Il travailla donc sur les structures, les statuts et le budget de l'Inserm qui naquit en 1964, mais il refusa d'en prendre la direction générale car il ne se percevait pas comme un administrateur. Il lui semblait par ailleurs préférable que le futur directeur n'en fût point le concepteur, pour éviter qu'il ne se bâtisse un empire. Il fallait que la nouvelle institution disposât de crédits suffisants pour prouver son efficacité et pour que chacun fût convaincu de la volonté du gouvernement de développer la recherche médicale. Georges Mathé fut nommé membre de la

Commission scientifique de cancérologie et d'hématologie puis, plus tard, du Conseil scientifique et du Conseil d'administration de l'Inserm.

Il se souvenait que, lors d'un entretien avec de Gaulle, un quelconque général en képi était passé devant le seuil de sa porte au moment où il le raccompagnait. Le Président avait demandé d'un air goguenard : « Est-ce que dans votre corporation, Mathé, on se bouffe le cul comme dans la mienne ? », « Ah, mon Général », avait-il rétorqué, interloqué, « c'est bien pis ; nous n'avons pas la guerre, nous, pour nous distraire », ce à quoi De Gaulle avait répondu : « Parce que vous croyez que l'état-major siège dans les tranchées ? »

Pendant son séjour au cabinet de Raymond Marcellin, Georges Mathé participa également à la création du Centre International de la Recherche contre le Cancer (CIRC), dont l'idée revenait à Emmanuel d'Astier de la Vigerie et Antoine Lacassagne. Emmanuel d'Astier de la Vigerie, homme de gauche, résistant, ami du Général, avait l'habitude de venir à l'Elysée avec une automobile de collection, pétaradant et sursautant comme si elle sortait de la première usine des frères Renault et qu'il parquait au milieu de la cour Contrie. Antoine Lacassagne était un célèbre cancérologue, d'âge avancé, mais encore dynamique. Il faisait partie de ces vieux sages à qui les jeunes, pris au piège d'un résultat expérimental paradoxal, allaient demander leur avis.

D'après Georges Mathé, ces deux gaillards avaient décidé, après un dîner bien arrosé, de lancer le défi suivant au Général : que la France s'engage à offrir à la recherche contre le cancer 0,5% de ses crédits militaires pour voir ensuite ce que feraient les autres pays. Le défi allait être pour ses hôtes, car le Général inversa la condition : la France verserait le crédit demandé si d'autres pays le faisaient.

Les Etats-Unis, l'URSS, la République fédérale allemande et le Royaume-Uni reçurent au sommet, via nos ambassadeurs dans ces pays, des invitations à une réunion de travail où le ministre expliqua qu'il s'agissait de débattre et éventuellement de choisir un sujet d'étude qui demanderait une coopération internationale qu'il s'agissait de promouvoir.

Georges Mathé fut chargé de présenter un programme de recherche qui ne pouvait être envisagé et conduit qu'à l'échelle internationale envisagée. Il précisa immédiatement que les questions de santé impliquant une action internationale étaient celles posées par l'épidémiologie. La session prit fin sur cette victoire : les membres acceptaient l'idée selon laquelle les problèmes d'épidémiologie transnationale relevaient d'un centre international de recherche. Le CIRC a vu le jour à Lyon, en 1965. Le Général de Gaulle avait réussi, une fois encore, à faire entendre la voix de la France.

La dernière cellule



GREFFE DE MOELLE ET LEUCEMIE

La dernière cellule



Georges Mathé à l'Institut du Cancer de Mesa Redonda, Guayaquil, 1961

Au début des années 60, essentiellement dédiées aux questions posées par les transplantations d'organes, Georges Mathé consacra beaucoup de temps et d'effort à l'étude expérimentale de la réaction du greffon contre la leucémie (dite GVL), qu'il considérait comme la prochaine action à tenter en thérapeutique humaine.

Il avait démontré chez la souris que, si l'on injectait un greffon constitué par le mélange de moelle osseuse de plusieurs donneurs, le receveur choisissait biologiquement son donneur en termes d'histocompatibilité relative, ce qui aboutissait à l'équivalent d'un donneur non isogénique, mais apparenté.

On savait que le conditionnement était nécessaire pour permettre la prise du greffon, ne serait-ce que pour détruire les cellules médullaires du receveur et laisser ainsi la place nécessaire au développement du greffon. Mais il était avéré qu'en dépit de son intensité, le conditionnement ne pouvait, en aucun cas, permettre la destruction de la dernière cellule leucémique et donc, à lui seul, augmenter le taux de guérison obtenu par les moyens thérapeutiques habituels. C'est-à-dire qu'à partir d'une dose d'irradiation corporelle totale, il n'y avait plus d'intérêt à l'accroître puisqu'il n'en découlerait aucun avantage thérapeutique. En effet, la greffe de moelle hétérologue chez l'animal porteur d'une leucémie greffée permettait d'accéder à des taux de guérison aussi élevés à cause du développement d'une réaction du greffon contre les cellules malignes résiduelles (GVL). C'est ce que Mathé appelait alors « immunothérapie adoptive », c'est-à-dire la façon dont le système immunitaire d'un malade peut être utilisé pour combattre la maladie. Dans les conditions expérimentales, la GVL variait en intensité avec les lignées de souris, donneur ou receveur, mais se montrait particulièrement efficace quand les souris de la lignée K36 recevaient des cellules médullaires de la lignée C57Bl 6.

Pour sortir du laboratoire et passer à la pratique clinique dans les meilleures conditions, il



La première réunion des membres du Registre International sur les Greffes de Moelle.

On reconnait, en dehors de Georges Mathé : George Santos, Dirk Van Bekkum, Mortimer Bortin et Donall Thomas.

fallait pouvoir exploiter l'effet thérapeutique de la réaction du greffon contre la leucémie, tout en contrôlant celle dirigée contre l'hôte, qui posait des problèmes souvent insolubles à l'époque. Cette réaction se présente sous deux aspects cliniques, l'un aigu, l'autre chronique à partir du centième jour. La GVH aiguë apparaît précocément après l'injection du greffon et associe des réactions cutanées, hépatiques, digestives et respiratoires. Selon l'intensité des symptômes, la réaction est classée dans l'un des quatre grades de gravité croissante, chacun impliquant la mise en œuvre d'un traitement rapide et adapté. La GVH chronique associe essentiellement des troubles cutanés (aspect de peau cartonnée, épaissie, squameuse) et une thrombopénie persistante (baisse du taux des plaquettes).

Georges Mathé constata chez l'animal que l'administration d'agents cytotoxiques au décours de la transfusion du greffon permettait d'augmenter le nombre des guérisons par un effet cytotoxique exercé sur les cellules lymphoïdes du donneur ayant pour résultat un effet immuno-suppresseur. Pour obtenir ces effets sur les cellules lymphoïdes du donneur, il utilisa le métotrexate et la cyclophosphamide. Un effet anti-GVH était obtenu, ainsi qu'un discret effet anti-leucémique.

Plusieurs parents dont les enfants étaient atteints de leucémie aiguë lymphoïde, d'emblée ou secondairement résistante à la chimiothérapie, donc sans espoir d'amélioration par le traitement conventionnel et qui avaient entendu parler des possibilités théoriques offertes par la greffe de moelle, demandèrent alors à Georges Mathé de soumettre leurs enfants à ce traitement de la dernière chance. Nul n'avait un donneur apparenté et il fallait recourir à des donneurs étrangers. Tous subirent cependant une greffe de moelle osseuse, malheureusement rendue inutile et tragique par la réaction du greffon contre l'hôte qui s'ensuivit.

A l'époque, Georges Mathé retint de ces essais que si le traitement immunosuppresseur

La dernière cellule



Réunion annuelle de l'International Society for Experimental Hematology à Davis, en Californie, en 1971.

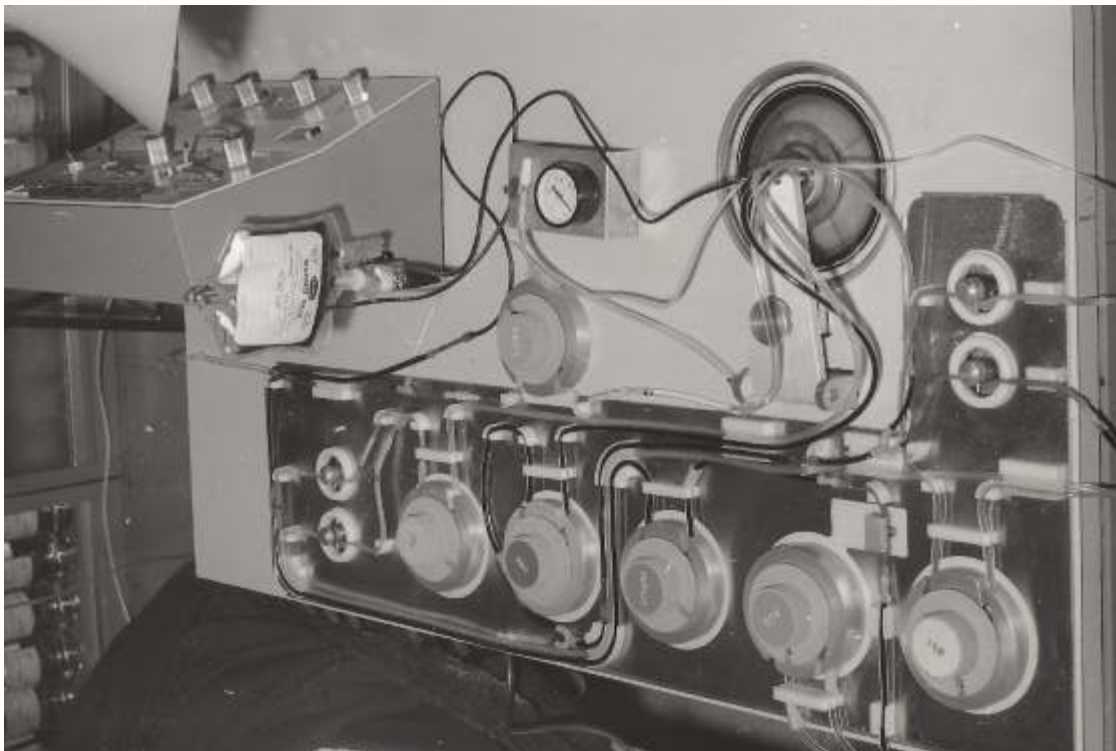
De gauche à droite : Georges Mathé, Dirk van Bekkum, George Santos, Donall Thomas.

avait une utilité, il restait à terme, globalement incapable de contrôler la réaction du greffon contre l'hôte induite par la prise d'un greffon allogénique. Pour progresser, il fallait raisonner et discuter chaque étape de la technique : depuis la dose d'irradiation du conditionnement, jusqu'au traitement immunosuppresseur par les cytotoxiques (moment optimal d'administration, combinaisons, dosages).

Les premiers échecs thérapeutiques conduisirent Georges Mathé à reprendre, dès le début des années 60, la méthode des donneurs multiples dont il avait démontré l'intérêt chez l'animal. Il se trouva que le receveur le plus demandeur pour cette méthode était un jeune médecin atteint d'une leucémie lymphoïde aiguë, mis en rémission par une puissante chimiothérapie. En 1963, Mathé put lui transplanter, après une irradiation corporelle totale de 800 rems, la moelle osseuse de six donneurs de sa famille génétique. On assista à une restauration médullaire par les cellules d'un seul donneur compatible ce que révéla la tolérance exclusive d'un greffon de peau de ce donneur. Il s'agissait, en fait, du phénomène de tolérance acquise, découvert par Peter Medawar, ce qui fut confirmé ultérieurement par l'étude du phénotype érythrocytaire. Mathé venait de démontrer que la leucémie pouvait être guérie.

Parmi les questions alors évoquées, il insista sur le problème du conditionnement. On savait, en effet, que la dose d'irradiation délivrée n'avait pas d'effet anti-leucémique par elle-même et n'avait donc comme but que de faciliter la tolérance du greffon et de permettre sa prise. Dans ces conditions, la dose optimale n'était pas nécessairement la dose maximale tolérée. Des doses plus élevées n'avaient-elles pas un effet délétère, en permettant une cyto-adoption élevée par le receveur et aboutissant de cette manière à favoriser la réaction du greffon contre l'hôte (GVH) ?

La dernière cellule



En haut : visite du Prince Juan Carlos d'Espagne et de la Princesse d'Espagne à l'Institut de Cancérologie et d'Immunogénétique (ICIG) de Villejuif. En bas : la machine à trier les globules.

Georges Mathé se tourna alors vers la réalisation de greffes de moelle sans cytoablation, en injectant des lymphocytes du donneur pour induire une tolérance et en réalisant un conditionnement du receveur moins intensif. Cela permettait de réduire l'intensité de la GVH sans réduire la GVL. Cette technique, « acrobatique » à cette époque, deviendra plus efficace lorsque les modalités des traitements immuno-suppresseurs se diversifieront.

La destruction du plus grand nombre possible de cellules cancéreuses impliquant la destruction des cellules qui forment le sang, il fallait prévenir et traiter les problèmes créés par une telle destruction. Parmi les solutions, Georges Mathé a développé, avec Léon Schwarzenberg les transfusions de plaquettes et de globules blancs et les greffes de moelle osseuse. Il a également fait construire, dès 1964, des chambres rigoureusement stériles qui furent adoptées dans la plupart des hôpitaux du monde comme celles du Mont Sinai à New York, dont le Professeur James Holland était responsable.

Impressionné par le travail de Georges Mathé, des scientifiques américains lui avaient proposé de les rejoindre dès 1959. Parmi ceux-ci, Joseph Ferrebee dirigeait à Cooperstown un service composé de plusieurs assistants qui travaillaient sur la greffe de moelle osseuse. L'un de ces chercheurs, un Texan nommé Donall Thomas, ne semblait pas croire au chimérisme mixte mis au point par Mathé. Mais, ayant effectué une greffe de moelle entre vrais jumeaux, il s'associa à lui en 1959, pour publier, avec Joseph Ferrebee, un article sur la greffe de moelle osseuse chez l'homme.

Dans les années 60, le Professeur Mortimer Bortin sollicita Georges Mathé pour créer un Comité pour un Registre international de la greffe de moelle osseuse. Financé par des fonds américains, il se proposait de colliger les résultats des greffes réalisées par les équipes du monde entier (indications, circonstances de la réalisation, modalités de conditionnement, nature du greffon, traitement immuno-suppresseur, complications observées, pronostic). En

rassemblant un certain nombre de malades dans ce groupe à une époque où la technique était encore incertaine, les médecins pouvaient valider définitivement, sur des résultats statistiquement interprétables, les indications et la technique. Ce qu'on recherchait par ce biais n'était plus l'échec ou la réussite particulière, mais des courbes de survie dont on savait que l'horizontalisation serait la traduction d'un taux objectif de guérison de la maladie. Une douzaine de chercheurs dont Bortin, Mathé, Rim, Santos et Van Bekkum, acceptèrent de communiquer leurs données au Registre, ce qui permit une coopération rentable au point de vue thérapeutique, dans le cas des leucémies aiguës lymphoïdes, et au point de vue scientifique, dans le cas de la leucémie myéloïde. Donall Thomas ne souhaitait pas coopérer au registre ; il quitta Cooperstown en 1963 pour aller travailler dans un service exclusivement consacré aux greffes de moelle osseuse à Seattle, où il se consacra au développement de cette technique grâce à une importante machinerie économique et scientifique, ce qui lui vaudra le Prix Nobel en 1990.

Le partage des décisions difficiles, des risques d'échecs et des responsabilités avec les membres du Registre, permit à Georges Mathé de reprendre ses recherches expérimentales sur des conditionnements qui soient moins agressifs pour les malades que l'irradiation totale. Il n'obtint pas de très bons résultats dans les essais qu'il mena sur le conditionnement par des agents cytostatiques, mais George Santos fit mieux en s'y consacrant exclusivement à Baltimore parce qu'il ne disposait pas dans son hôpital de la possibilité d'appliquer des irradiations corporelles totales. Qu'il s'agisse d'un conditionnement par irradiation corporelle totale ou par chimiothérapie cytostatique, le résultat recherché était le même : la destruction de la moelle osseuse du receveur. A ces deux modalités de traitement dites myélo-ablatives, on pouvait opposer une modalité non myélo-ablative.

Georges Mathé s'efforçait surtout de rendre les greffes possibles chez l'homme, notamment en réduisant au maximum la dose d'irradiation pour réduire l'intensité de la GVH. Or ses collègues européens, non seulement confirmèrent le type de réparation décrit par Jacobson, mais également qu'elle avait lieu aussi bien avec de la moelle compatible qu'avec de la moelle incompatible et que, dans les deux cas, la restauration était due à des greffes de ces précurseurs hématopoïétiques.

Georges Mathé avait observé, chez les physiciens yougoslaves irradiés, qu'une dose intermédiaire avait permis d'obtenir un résultat stable sans conséquence immédiate dramatique. Il pouvait donc envisager d'appliquer un conditionnement par une irradiation à moindre dose, suffisante pour permettre la prise du greffon et le développement d'un chimérisme mixte receveur-donneur au moins transitoire avant l'installation d'un chimérisme donneur. Dans ces conditions, il serait peut-être possible de réduire l'intensité de la GVH, de préserver l'effet GVL, voire de renforcer celui-ci par des transfusions de lymphocytes du donneur dont l'indication serait définie par l'évolution du chimérisme. Cette stratégie, lourde mais précise, impliquerait sans doute un contrôle plus immédiat des agents cytotoxiques immuno-modulateurs.

Quelques objections s'élevèrent dans la communauté internationale, certains chercheurs avançant qu'un conditionnement par irradiation corporelle totale permettait la greffe de cellules souches hématopoïétiques et allogéniques, mais que si l'irradiation était réduite à une dose 50% létale, seules se greffaient les cellules isogéniques, ce qui réduisait les chances de succès et la thérapeutique. Georges Mathé était d'accord avec ces remarques, mais fit observer qu'avec des doses intermédiaires, on observait, à moindre risque, la greffe des cellules allogéniques aussi bien qu'isogéniques et qu'un chimérisme mixte était observé dans les mêmes délais. Ce chimérisme mixte sera plus tard confirmé par d'autres et notamment le chirurgien Thomas Starzl, qui le décrira chez des sujets transplantés de foies

La dernière cellule

allogéniques.

Avec l'arrivée du sérum anti-lymphocytaire (SAL), Georges Mathé pensa disposer d'un moyen spécifique pour contrôler les cellules lymphoïdes sans altérer la prolifération des cellules hématopoïétiques de la moelle. Chez la souris, il montra que ce sérum supprimait la GVH et préservait une GVL réduite par rapport aux conditions habituelles. Si des greffes avec chimérisme partiel étaient ainsi obtenues, on prenait peut-être le risque, en réduisant l'effet GVL, de s'éloigner de l'objectif principal qui était la destruction de la dernière cellule.

Le greffon pouvait-il être en cause ? Chez l'animal comme chez l'homme, la moelle osseuse était prélevée sous anesthésie générale directement dans l'os (sternum et os iliaque). Un grand nombre de cellules immunocompétentes du donneur étaient donc prélevées avec les cellules souches hématopoïétiques recherchées. Or, depuis le milieu des années 60, on savait que ces cellules souches étaient présentes dans le sang à des concentrations faibles, mais que certaines manipulations médicamenteuses pouvaient les mobiliser. Elles pouvaient alors être prélevées par simple centrifugation et servir de greffons dont on pourrait mieux définir la qualité en connaissant la proportion de chacun des types cellulaires.

Plusieurs équipes européennes confirmèrent que ces greffons permettaient d'obtenir une réparation hématologique dans des délais habituels quand la compatibilité donneur-receveur était respectée et qu'il existait un donneur disponible permettant de prendre la décision de la greffe.



LE CATALYSEUR

La dernière cellule



En haut : Georges Mathé et Marcel Rozenzweig, OERTC.
En bas : au pédagogium de l'ICIG.

On connaît le rôle déterminant de Georges Mathé dans la création et le fonctionnement de l'Inserm. A ce propos, il disait, en 1973 : « J'ai la fierté d'avoir suggéré sa création à monsieur Marcellin, dont j'étais l'un des conseillers techniques en 1964 et d'en avoir élaboré les statuts, avec monsieur André Villeneuve, son chef de cabinet ». On sait moins qu'il a été l'élément moteur de la conception et de la mise en orbite de plusieurs autres organismes à caractère international, dont la pérennité et l'importance sont remarquables.

Georges Mathé était Secrétaire général de la *Revue française d'études cliniques et biologiques*, depuis le premier numéro publié en 1956. Il l'adapta progressivement à la nécessité croissante et absolue de publier en anglais en concevant deux journaux internationaux, pour aider les chercheurs français à communiquer efficacement sur leur travail. Ainsi, la revue bilingue *European Journal of Clinical and Biological Research* créée en 1969 devint *Biomedicine* en 1973, avant de se transformer, en 1982, en *Biomedicine & Pharmacotherapy* pour publier des articles de médecine expérimentale et clinique, globale et générale sous la direction d'Haïm Tapiero. *Medical Oncology and Tumor Pharmacotherapy* fut créé en 1983 avec le Professeur James Holland de la faculté de médecine du Mont Sinai (New York), pour diffuser, auprès des médecins et chercheurs internationaux, les découvertes et progrès expérimentaux et cliniques en cancérologie.

En 1962, convaincu que la recherche devait se faire au niveau du continent européen, Georges Mathé créa, avec ses collègues et amis européens Fliedner, Garatini, Staquet, Tagnon, Van Bekkum et Veronesi, le GECA (Groupe européen de chimiothérapie anticancéreuse) qui fut la première institution de recherche coopérative du vieux continent. Il la présida jusqu'en 1965, puis participa, en 1967, à sa transformation en Organisation européenne de recherche du traitement du cancer (OERTC). Cette organisation



Georges Mathé entouré de médecins et chercheurs marseillais, dans les années 70.

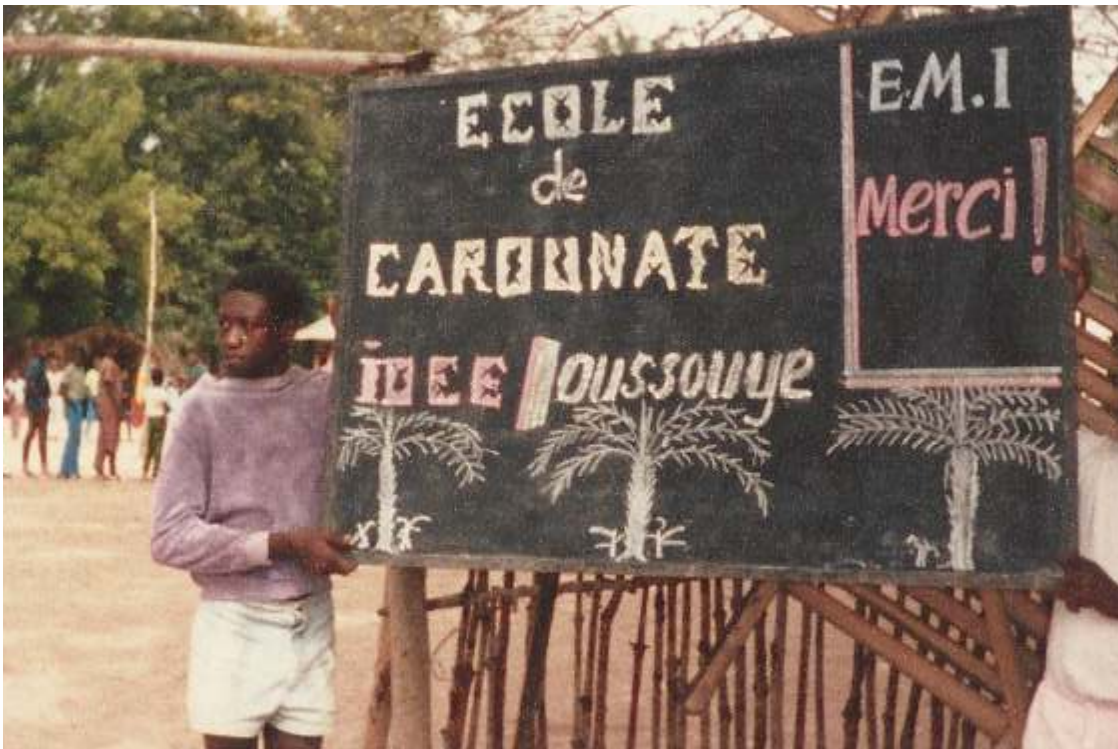
internationale non gouvernementale, basée à Bruxelles, a pour but de développer et coordonner la lutte contre le cancer. Elle regroupe au XXIème siècle des équipes de recherche situées dans 30 pays et 300 hôpitaux. Les protocoles qu'elle coordonne concernent des dizaines de milliers de patients.

Georges Mathé participa également, en 1962, à la création de l'Association pour la recherche sur le cancer (ARC), destinée à aider la recherche fondamentale et clinique sur le cancer. Située à Villejuif et originellement destinée à y financer la recherche, cette association deviendra nationale dans les années 80, et connaîtra, à cette période, sous la direction de son Président d'alors, Jacques Crozemarie, quelques dérives pour lesquelles il sera condamné en 2000 et qui seront corrigées.

En 1975, Georges Mathé créa, avec un groupe de médecins français qui s'intéressaient au traitement médical des tumeurs et des maladies sanguines, la Société de médecine interne cancérologique (SMIC) dont le Secrétaire général, le Professeur Maurice Schneider, organisait la réunion deux fois par an. Georges Mathé fut le premier Président de ce forum d'échanges mutuels d'informations en cancérologie. La société prit le nom d'ESMO (European Society for Medical Oncology) en 1980 pour refléter la participation croissante de cancérologues de divers pays européens et l'usage inévitable de la langue anglaise. D'une centaine de participants lors de sa création, elle regroupe au début du XXIème siècle, plusieurs milliers de membres, appartenant à tous les pays d'Europe, tous motivés par le développement d'une prise en charge optimale des patients. Son succès reflète le développement rapide de l'oncologie médicale depuis les années 70.

Georges Mathé présida aussi, pendant plusieurs années, l'Entraide médicale internationale

La dernière cellule



Avec l'Entraide Médicale Internationale (EMI)

(EMI), dirigée par le Docteur Pierre Lobry et dont les antennes étaient dispersées en Afrique : à Atakpane au Togo, à San au Mali, Oussouye au Sénégal, Koundara en Guinée, Pouma au Cameroun et Mansoa en Guinée Bissau. Cette association, implantée également en Asie du Sud Est, participait au développement d'un système de soins et d'éducation primaires original mettant l'accent sur l'hygiène, enseigné et pratiqué dans des « cases de santé ».

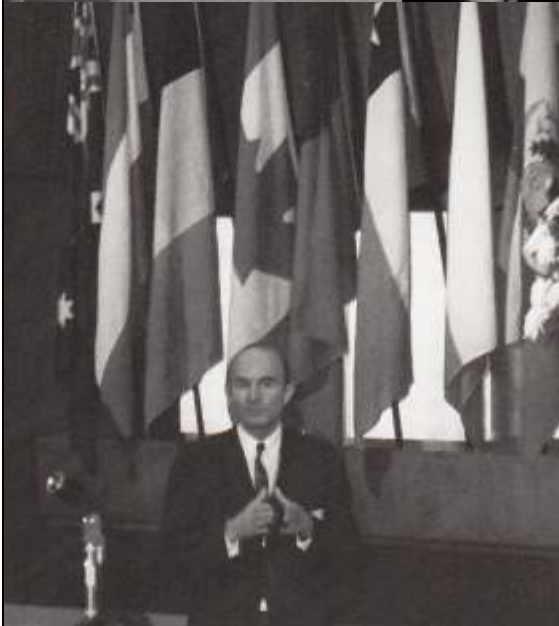
Parallèlement à ces créations d'organismes importants, Georges Mathé participa, en France et dans le reste du monde, à d'innombrables colloques, comités, commissions, conférences, congrès, conseils et symposiums où ses exceptionnels talents d'animateur et d'orateur étaient unanimement salués.

La dernière cellule



A gauche : 9ème anniversaire de l'Institut de recherche pharmacologique Mario Negri, Milan, 1972
A droite : 71ème congrès de Farmitalia





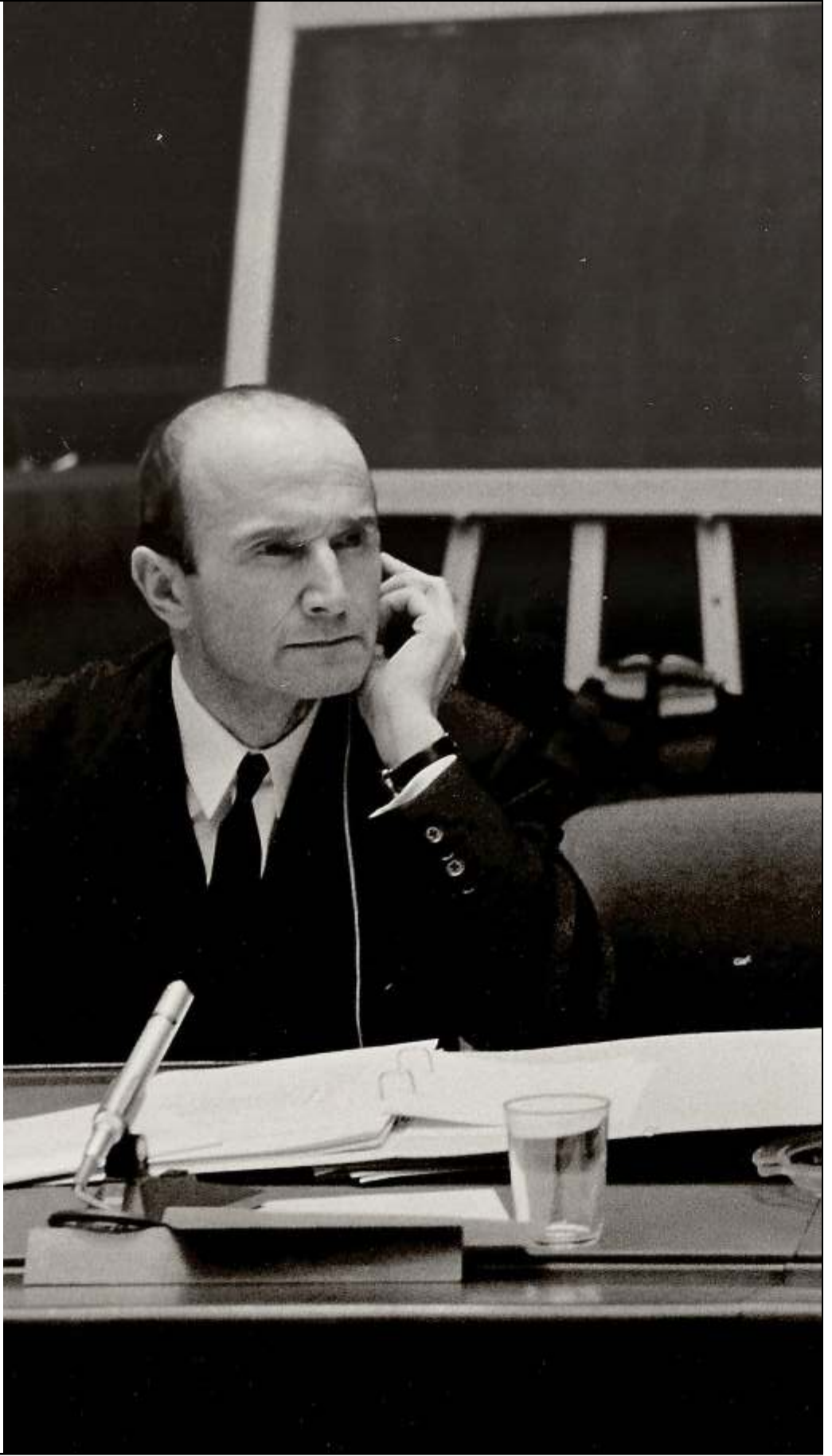


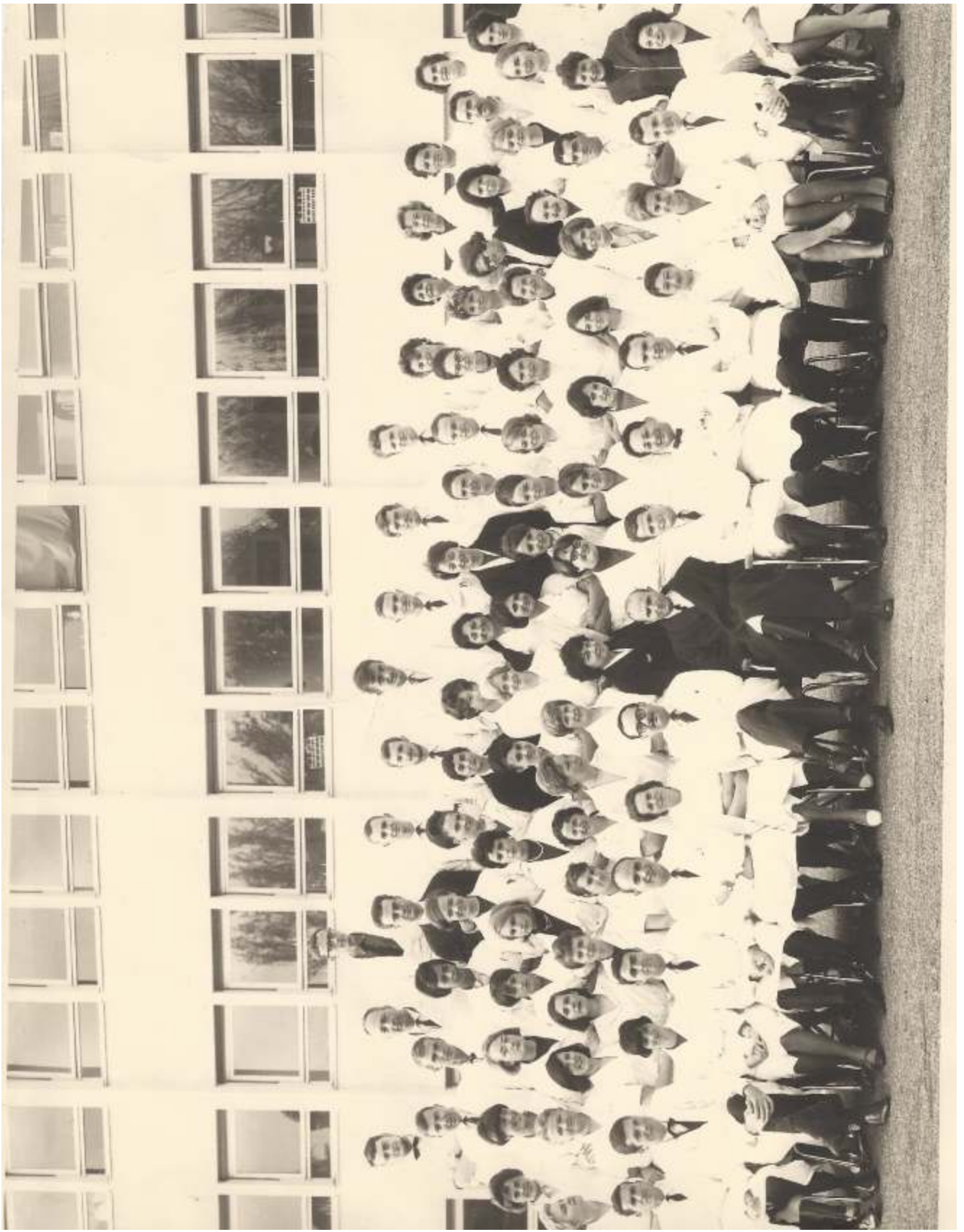


INTERNATIONAL SYMPOSIUM
BASIC MECHANISMS AND CLINICAL TREATMENTS OF TUMOR METASTASIS



L'IMMUNOTHERAPIE ACTIVE





Au début des années 60, Georges Mathé mit en chantier le concept d'immunothérapie active.

On connaît le principe de prévention des affections virales et de certaines affections bactériennes par les vaccins, dont le but est d'informer le système immunitaire d'un individu de l'existence de l'antigène spécifique d'un virus ou d'une bactérie, pour qu'il réagisse sans retard s'il rencontre cet agent infectieux. Au début du XXème siècle, Alexis Carrel avait démontré, en laboratoire, qu'une suspension de corps bactériens tués pouvait prévenir la greffe ultérieure de cellules tumorales. Au début des années soixante, l'efficacité d'une stimulation immunitaire antérieure à la greffe tumorale était démontrée chez la souris. L'adjuvant de Freund était connu pour ses fortes propriétés d'immuno-potentialisation notamment à des antigènes faibles. Cependant les effets secondaires, chez l'animal comme chez l'homme, ne permettaient pas son utilisation en thérapeutique sous sa forme habituelle (corps myco-bactériens tués en suspension dans une émulsion d'huile minérale).

Préalablement à une éventuelle application humaine, Georges Mathé avait essayé, sur différents modèles de tumeurs greffées, avec diverses lignées de souris, la modalité optimale de stimulation des défenses capables, après la chimiothérapie, de réduire le risque de récurrence. Ne pouvant recourir à l'adjuvant de Freund pour réaliser cette stimulation, il lui avait substitué le BCG, suspension de myco-bactéries atténuées. C'est ainsi qu'il avait démontré que l'association de BCG et de cellules tumorales hétérologues irradiées donnait la meilleure prévention de la greffe de cellules leucémiques.

Le modèle tumoral utilisé était celui de la greffe d'un nombre progressivement croissant de cellules leucémiques. On savait depuis Skipper que, dans le modèle de la L1210 (leucémie murine greffable particulièrement agressive), la greffe d'une seule cellule suffisait à reconstituer la totalité de la maladie, dont la masse tumorale évolue selon une courbe

exponentielle, avec un temps de doublement de douze heures. L'effet de prévention était mesuré selon le nombre minimum de cellules qu'il fallait injecter pour obtenir une greffe tumorale chez l'animal préalablement traité par diverses préparations immuno-stimulantes. Ce nombre variait, selon les études, entre 10 000 et 1 000 000, ce qui démontrait l'effet de stimulation de la préparation active contre une leucémie dont une seule cellule aurait sinon suffi à tuer l'animal. Or, ce nombre minimal était compatible avec celui qui, en clinique humaine, correspondait, par extrapolation, au nombre de cellules résiduelles chez un enfant en état de rémission complète après chimiothérapie.

La difficulté consistait à exploiter ces travaux en pathologie humaine pour obtenir un état de rémission complète par chimiothérapie et réduire le plus possible le nombre de cellules leucémiques résiduelles, sans prolonger outre-mesure la durée de la chimiothérapie. En effet, une chimiothérapie trop longue augmentait le risque de sélectionner une sous-population cellulaire mutante et résistante et donc d'amoindrir les défenses cellulaires immunitaires.

Georges Mathé proposa à une série de malades atteints de leucémie aigue lymphoïde en rémission, une immunothérapie spécifique par des cellules leucémiques allogéniques tuées par irradiation, combinée à une immunothérapie non spécifique par BCG vivant et atténué. Les résultats ne seront pas statistiquement concluants en raison des effectifs trop limités de cette première étude. Cependant, les essais qui seront menés ultérieurement par Robert Oldham au NCI à Bethesda en usant de cette même technique d'immuno-stimulation, montreront que les malades, soumis à cette forme d'immunothérapie active, présentent une amplification des réponses de l'immunité cellulaire.

De son côté, Thomas Tursz trouvera chez les malades soumis à l'immunothérapie active pendant de longues périodes, une augmentation marquée de l'expression des phénotypes

HLA A17 et HLAB23, contrairement aux malades soumis à de longues chimiothérapies. Enfin, David Machover montrera en 1976 qu'une immunothérapie active, secondaire à une courte chimiothérapie cyto-réductrice, donne la même chance de survie qu'une très longue et très intensive radio-chimiothérapie dite totale.

La stimulation spécifique des défenses immunitaires contre le cancer peut théoriquement s'adresser à d'autres cibles que les lymphocytes T. Les macrophages, les polynucléaires et les cellules dendritiques jouent un rôle essentiel dans la capture et l'analyse des antigènes circulant dans l'organisme qu'ils présentent ensuite aux lymphocytes. Informés de la nature de l'antigène présenté, ceux-ci répondent par une prolifération spécifique de lymphocytes B producteurs d'anticorps spécifiques ou de lymphocytes tueurs selon la nature de l'information transmise. Des tentatives de stimulation in vitro de l'activité macrophagique auto-logue suivie d'une réinjection avaient été réalisées çà et là, sans succès thérapeutique évident.

D'autres domaines de recherche se dessinaient concernant les nombreuses fonctions des lymphocytes (lymphocytes tueurs naturels, lymphocytes suppresseurs, helpers etc.), des médiateurs (interleukines), la coopération inter-cellulaire s'exprimant par l'immuno-surveillance et la tolérance.

Georges Mathé avait rencontré Peter Medawar à plusieurs occasions, mais il se souvenait surtout de la plus douloureuse d'entre elles, au cours de laquelle Jaroslav Haseck (qui fut ensuite l'une des toutes premières victimes de l'occupation de Prague par les chars soviétiques) l'avait invité en même temps que lui, en 1968. Ils avaient discuté des mécanismes de la tolérance immunitaire. On devinait seulement à cette époque que le système immunitaire présentait deux modes de réactions possibles, opposées d'ailleurs : le rejet, responsable de l'élimination du « non soi », et la tolérance, responsable de la non

élimination du soi. Cette notion venait d'être confirmée par Jaroslav Hasek qui avait observé que des greffes de peau d'une espèce animale, par exemple la Souris, à des rats nouveaux-nés étaient acceptées en tant que greffe, tandis que les mêmes greffons, appliqués à des adultes, étaient rejetés. Ce résultat fut confirmé par Peter Medawar chez la souris en situation allogénique : il constata une tolérance chez le nouveau né des greffons de peau et un rejet du même greffon par les souris adultes.

Ce mécanisme naturel diffère de l'immuno-suppression. L'immuno-surveillance permet à l'individu de se maintenir dans un environnement où ses propres cellules macrophagiques captent et analysent d'énormes quantités d'antigènes extérieurs et du soi et lui permet, par une réponse adaptée, de réagir spécifiquement contre les premiers et pas contre les autres. Quant à la tolérance, c'est un mécanisme complexe qui sera étudié dans les années 80 et 90, et dans lequel interviennent les macrophages et les cellules dendritiques, les organes lymphoïdes primaires (thymus et moelle osseuse), différents médiateurs diffusibles et toutes les classes de lymphocytes qui en sont les effecteurs. Le phénomène, maintenant bien compris, ouvre des perspectives thérapeutiques dans la tolérance des allo-greffes et la compréhension des pathologies auto-immunes.

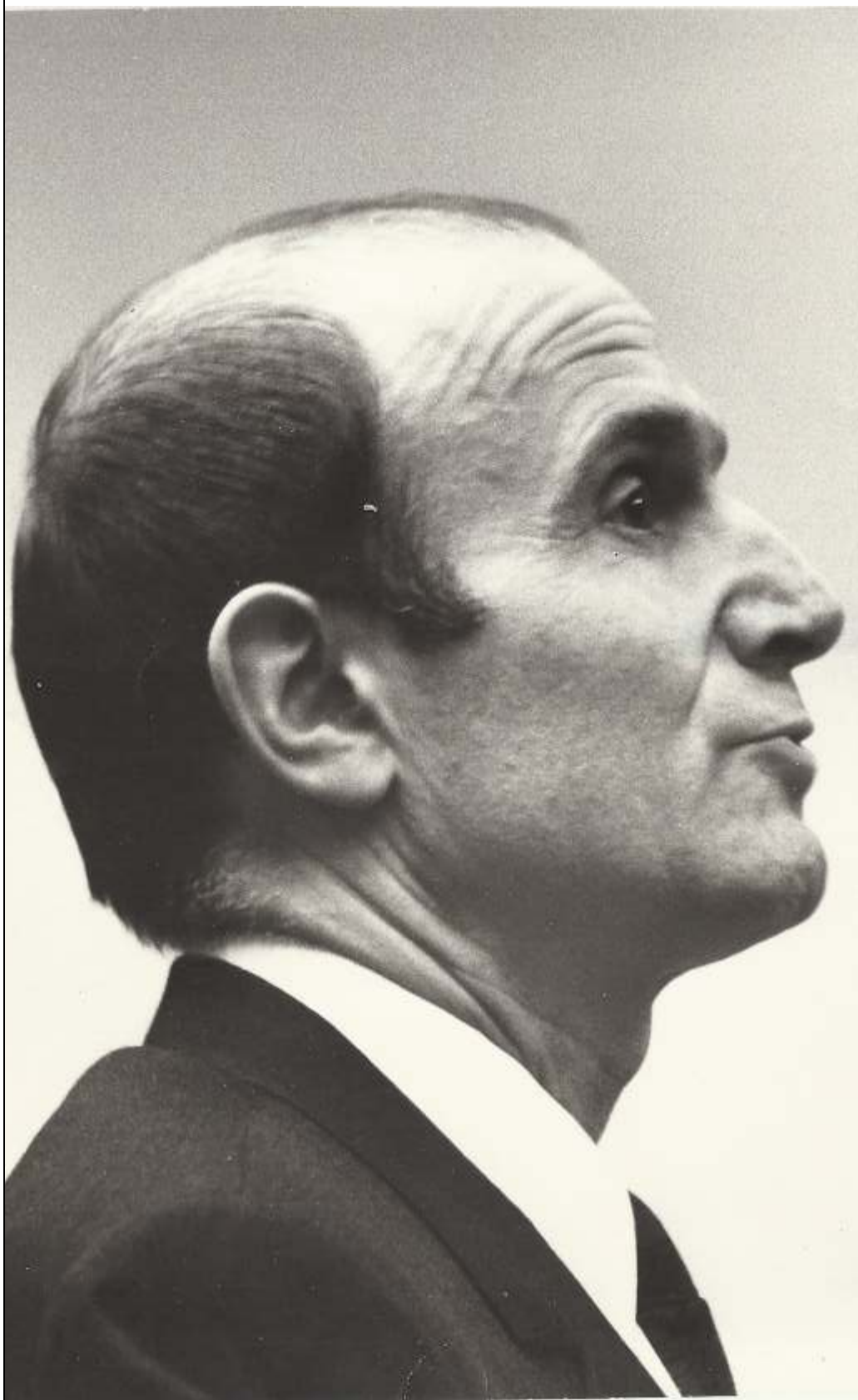
Dans les années 80, Georges Mathé décrira, chez l'animal, une forme d'immunothérapie active particulière dite auto-réactive, basée sur l'induction et l'usage thérapeutique d'auto-anticorps. Quant à l'immunothérapie passive (usage d'anticorps dirigés contre un ou plusieurs des antigènes présentés par la cible), il y avait travaillé précocément avec un biochimiste vietnamien nommé Tran Bac Loc : après avoir immunisé des rats contre une leucémie de souris, il avait fixé, sur les anticorps ainsi obtenus, une molécule de méthotrexate. Le complexe résultant conservait les propriétés cytotoxiques du Méthotrexate, mais démontrait une efficacité supérieure à celle de l'anticorps et du Méthotrexate administrés

seuls.

Georges Mathé établit également une collaboration solide avec Humea Humezawa, un chimiste organicien et moléculaire japonais qui avait produit plusieurs cancérostatiques. Il s'est passionné pour l'immunothérapie des cancers et a préparé un immuno-stimulant, la bestatine, auquel Georges Mathé tentera vainement d'intéresser l'industrie pharmaceutique française.

On dispose aujourd'hui, pour l'immunothérapie passive, d'anticorps monoclonaux spécifiques. On parlera plus tard des thérapies à cible, l'immunothérapie passive étant aussi importante dans cette direction de recherche que la chimiothérapie.

L'immunothérapie moderne, que Georges Mathé a grandement contribué à établir, peut diriger des molécules spécifiques vers des cibles moléculaires spécifiques et modifier *in vitro* des cellules souches destinées à lutter contre la maladie.



LE BATISSEUR

La dernière cellule



En haut : bâtiment Inserm, Fred Siguier, ICIG.
En bas : bâtiment universitaire ARC, ICIG, Faculté de médecine.

Dans les années 60, Georges Mathé avait fait construire, à l'Hôpital Paul Brousse, un ensemble de recherche hospitalière comprenant six bâtiments. Les expérimentations étaient effectuées dans deux animaleries, l'une offrant des conditions microbiennes spéciales, dépourvues de germes pathogènes, l'autre hébergeant des animaux conventionnels dans des conditions normales.

La recherche clinique avait lieu dans un laboratoire destiné à reproduire des cellules humaines en masse, soit des lymphocytes utilisés pour préparer le serum anti-lymphocytaire utilisé pour manipuler les défenses immunitaires, soit des cellules leucémiques utilisées pour vacciner les enfants atteints de leucémie aiguë lymphoïde.

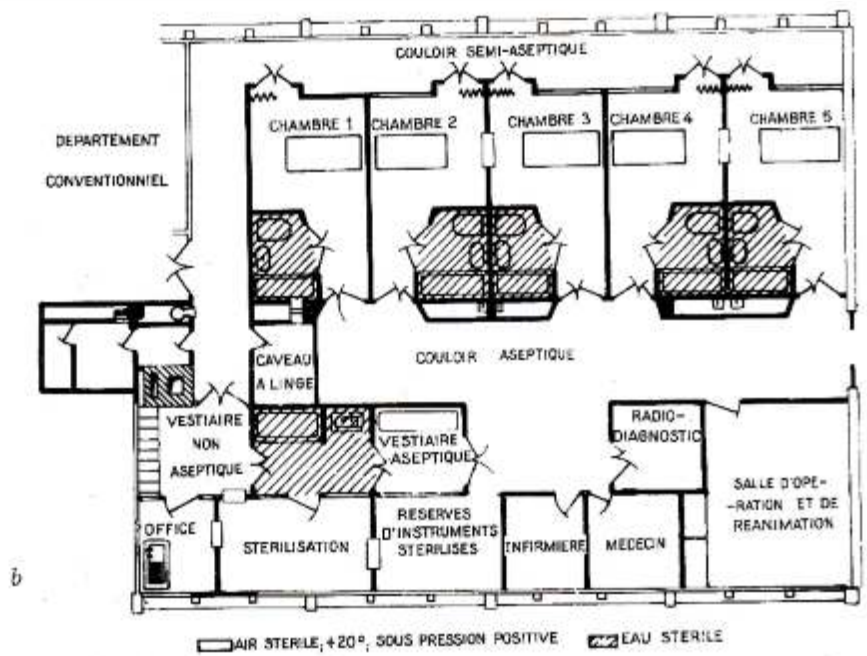
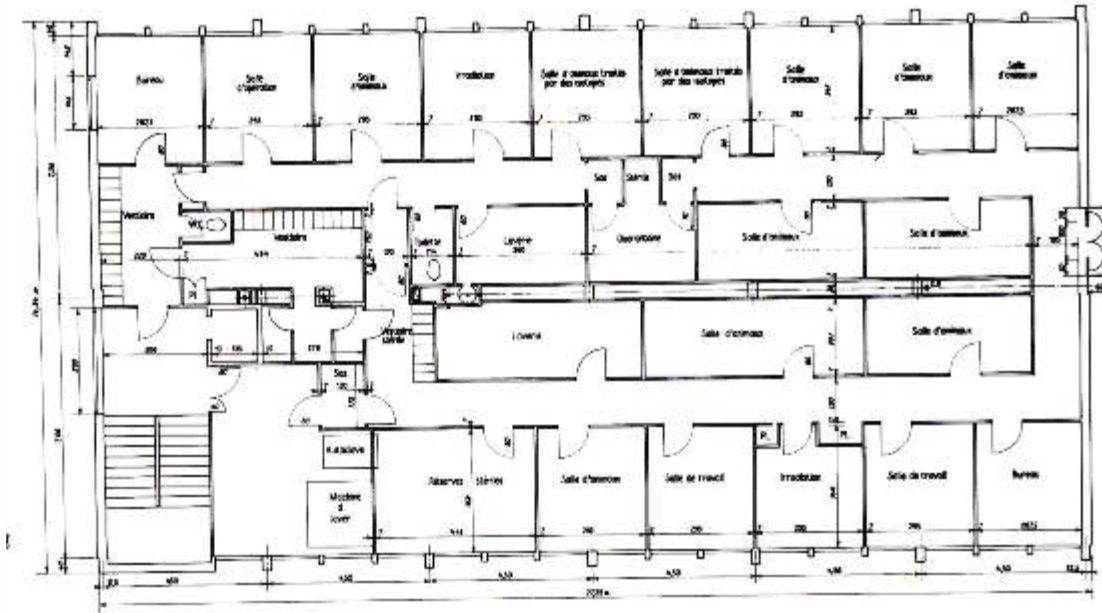
Les malades devant être protégés de tout risque de contamination étaient traités dans une unité de virologie isolée.

L'auditorium destiné à l'enseignement de la cancérologie était surmonté d'un home d'accueil pour chercheurs et professeurs étrangers.

L'unité clinique Fred Siguier était dotée d'un confort matériel et esthétique que Georges Mathé jugeait nécessaire au bien-être, non seulement physique mais surtout moral, des patients. Construite au milieu des années 60, elle offrait un environnement déshospitalisant et des lits gigognes permettant aux mamans des petits malades de rester la nuit. Elle comportait, à côté des chambres d'hospitalisation de 24 heures, des lits d'hospitalisation de jour, les malades arrivant à 9h00 et repartant, tous actes d'exploration accomplis, à 18h00, ce qui était exceptionnel à cette époque.

L'unité clinique Fred Siguier comportait un troisième secteur, dit « de soins intensifs », qui comptait cinq chambres sans microbes ainsi que les services techniques annexes indispensables à leur fonctionnement. C'est, en effet, en 1958, pour recevoir les physiciens accidentellement irradiés à Vinca en Yougoslavie, qu'avait été introduite cette notion d'hos-

La dernière cellule Catherine Gaston-Mathé



Installations « exemptes de germes pathogènes ». (a) Plan du troisième étage : cet étage est essentiellement occupé par le département de médecine et chirurgie expérimentales. (b) Plan du département de recherches cliniques.

Plan de l'Unité Fred Siguiet (années 60).

pitalisation sans microbe, en même temps qu'étaient réalisées les premières greffes de moelle osseuse chez l'homme, qui furent suivies, quelques mois plus tard, à Boston, puis à Suresnes et à Paris, des premières transplantations de rein.

L'hospitalisation aseptique, d'abord objet de risée, fut bientôt adoptée par les plus grands centres hospitaliers de recherche, en Hollande, en Grande-Bretagne, aux Etats-Unis, en Allemagne fédérale, avant de s'étendre très rapidement. Elle s'est développée considérablement dans ses aspects techniques et, dans ces pays, c'est le plastique qui a été le support du progrès, le malade vivant au milieu d'une salle d'hospitalisation conventionnelle et surinfectée, dans un micro-environnement aseptique de plastique. Georges Mathé n'a pas adopté cette méthode, dont la fiabilité microbiologique lui semblait incertaine, avec des complications psychologiques constantes. On avait, en particulier, découvert que le patient ressentait rapidement un impérieux besoin de palper une peau humaine et une insupportable impression de ségrégation. Mathé a conçu son propre modèle d'unité d'hospitalisation isolée, et s'est orienté vers son développement opérationnel. Il avait en effet expliqué au Général de Gaulle qu'il rêvait, pour ses malades, de faire construire, à l'Hôpital Paul-Brousse de Villejuif, un bâtiment destiné à abriter un service en gradient microbien, dont il avait ainsi conçu la structure : le rez-de-chaussée ordinaire pour les consultations et l'hospitalisation de jour ; le premier étage, propre ; le second, sans microbes décelables ; le troisième, aseptique pour la sécurité des patients dont la préparation aux greffes de moelle osseuse réduisait presque à zéro leurs défenses immunitaires. Peu de temps après, l'Assistance Publique de Paris lui avait confirmé l'accord de Matignon et l'avait invité à présenter les plans de l'établissement.

Les Evénements de Mai 1968 retardèrent la réalisation de ce projet, mais n'affectèrent pas

Catherine Gaston-Mathé

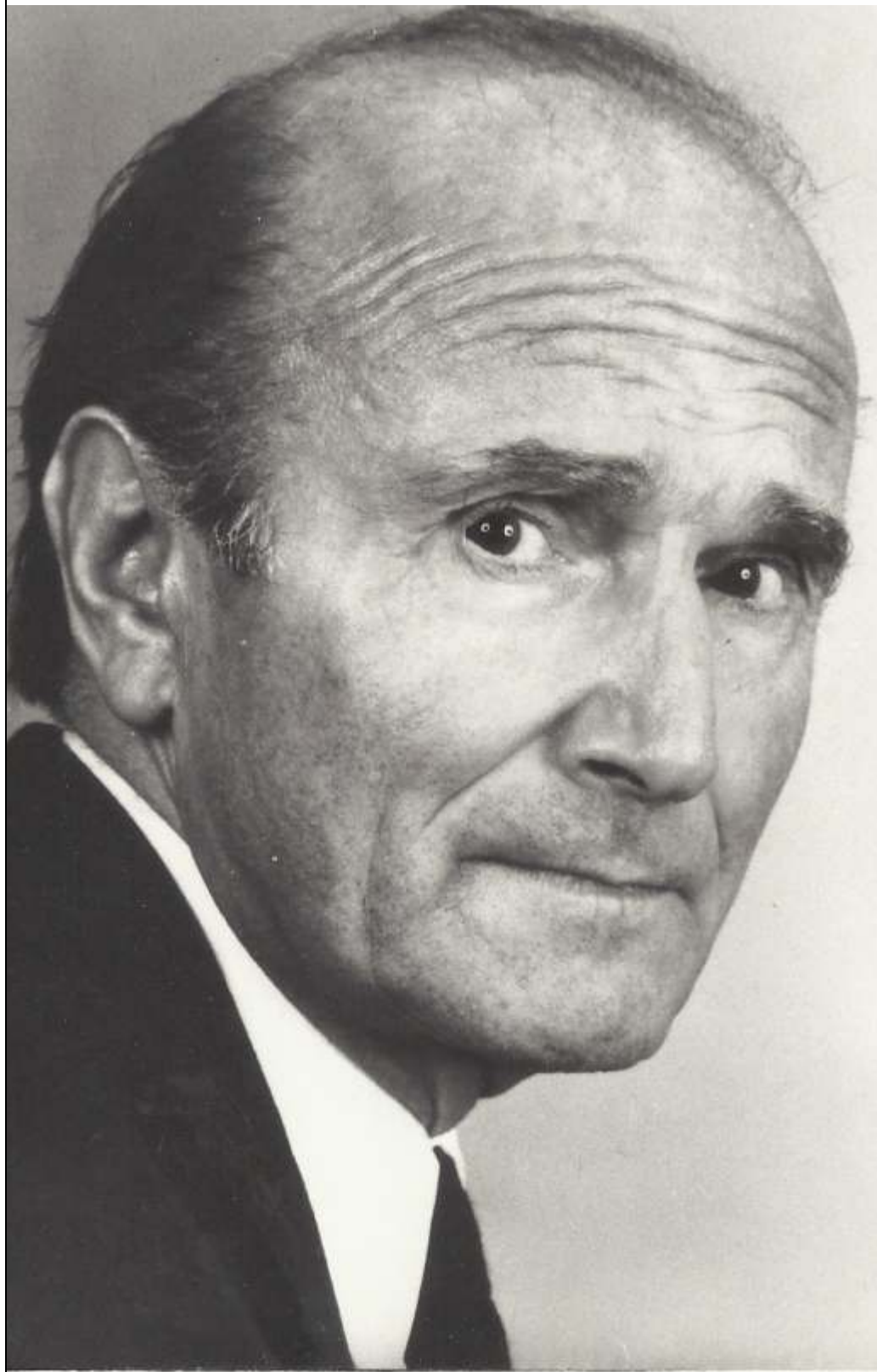


Le SMST ouvrira ses portes en 1983.

le travail de l'équipe hospitalière de Georges Mathé, considéré comme plus proche du personnel soignant que des mandarins. Ce rebelle qui tutoyait tout le monde ne s'identifiait guère à la bourgeoisie établie et conservatrice. Fidèle au Général de Gaulle, il tenta néanmoins d'expliquer l'action positive de celui-ci aux étudiants de la Faculté de médecine, dans des assemblées universitaires houleuses. Il soutint ensuite le Professeur Léo Hamon, grand Résistant et Gaulliste de Gauche qui se présentait aux élections dans l'Essonne, et fut confronté, à cette occasion, à de violentes réactions estudiantines à la faculté d'Orsay. Georges Mathé déplora le départ du Général de Gaulle en 1969, à la suite de son tragique rejet par la France, mais fut rassuré par l'élection de Georges Pompidou dont il appréciait l'intelligence, la finesse et l'humour et qui continua à le soutenir.

La première pierre du Service des Maladies sanguines et tumorales de l'Hôpital Paul Brousse fut posée en 1973, en même temps qu'était officiellement inaugurée l'Unité Inserm Fred Siguiet de Développement thérapeutique.

Catherine Gaston-Mathé



LA MEDECINE TOTALE

La dernière cellule



Une médecine humaine

A l'occasion de la cérémonie consacrée à l'ICIG, en 1973, Georges Mathé exprima sa conception d'une médecine à la fois scientifique et humaine, d'une recherche clinique respectant de strictes règles morales et exposa son projet pour la cancérologie.

Il se réfèra au Professeur Fred Siguier qui avait pratiqué une sémiologie renouvelée, un diagnostic exigeant, une thérapeutique moderne, dans une ambiance heureuse et amicale, où tout se faisait avec plaisir, gentillesse et joie de vivre face à l'adversité ; il rappela que l'homme n'est pas fait d'un seul système anatomo-physiologique, porteur d'une seule lésion, mais que, bien portant ou malade, il constitue un ensemble complexe de cellules. Quel que soit le geste que le spécialiste accomplit, il lui faut considérer et traiter l'homme dans sa totalité, et donc lui appliquer une médecine totale, sans oublier d'aborder les problèmes psychologiques et sociaux ; il expliqua qu'il lui paraissait important que l'unité clinique Fred Siguier appartienne à un hôpital général car le patient atteint de cancer, particulièrement angoissé par le nom de sa maladie, devait pouvoir être traité comme les autres, son médecin de famille jugeant si son patient pouvait affronter le centre anti-cancéreux ou s'il serait davantage protégé moralement dans un hôpital général ou une clinique privée, les mêmes soins devant pouvoir être appliqués dans les trois types d'établissements.

Dans cette allocution de 1973, Georges Mathé plaida aussi pour une augmentation du budget alloué à l'Inserm afin que son rendement s'optimalise et que son potentiel de recherche puisse croître logarithmiquement ou, pour le moins, géométriquement. Il rappela que le rôle du CNRS était de développer la recherche fondamentale, que le complexe biomédical de Villejuif comptait, parmi ses instituts, un centre du CNRS et que l'Inserm avait pour mission de mener, coordonner et stimuler la recherche biomédicale.

Grâce à ses premiers directeurs généraux, Eugène Aujaleu et Constant Burg, l'Inserm

comprenait, dès 1970, 117 unités de recherche dispersées dans toutes les régions et de nombreux chercheurs dans le peloton de tête de la recherche biomédicale, surtout dans les zones de la recherche clinique. Mais pour Georges Mathé, en recherche, la question était d' « être le premier ou ne pas être », à l'instar des anglophones.

Appartenant à l'Assistance publique de Paris, l'hôpital Paul-Brousse relevait de la Sécurité sociale. Un administrateur bien pensant pouvait considérer que ce n'est point le rôle de l'administration hospitalière de s'occuper de la recherche médicale, ni celui de la Sécurité sociale de la financer. Mais Georges Mathé était un hérétique qui prônait le modèle américain.

Construite par l'Inserm, institution de recherche, l'Unité clinique Fred-Siguier était gérée par l'Assistance publique, administration hospitalière. L'Inserm, l'Assistance publique et la Sécurité sociale avaient collaboré sans la moindre difficulté pour la réaliser : l'Inserm seul ne pouvait mener la recherche clinique, parce qu'il ne disposait pas de malades. L'administration hospitalière n'aurait pu développer cette recherche, car elle n'avait ni les moyens, ni les raisons d'étudier préalablement sur des modèles expérimentaux les programmes à appliquer sur l'homme. Et Mathé a su faire en sorte que ces deux institutions se lient pour cette réalisation, ce qui n'a pas additionné mais multiplié l'efficacité des moyens de cette action.

Cette fructueuse collaboration s'est effectuée au service de la recherche médicale française et donc au service des malades. Georges Mathé pensait que l'Assistance publique et l'Inserm devaient poursuivre et approfondir leur coopération en multipliant les unités de recherche clinique. Il considérait aussi que cette coopération devrait tôt ou tard concerner également les personnels, grâce à la création de passerelles permettant aux chercheurs en biologie d'enseigner dans les facultés de médecine, même s'ils ne étaient pas docteurs en

médecine, mais aussi de pratiquer à l'hôpital, même s'ils n'étaient pas médecins. A l'inverse, il pensait que la qualité des médecins des hôpitaux français aurait tout à gagner à ce qu'ils soient, pour la plupart, sélectionnés parmi des hommes et des femmes passés par la recherche, la médecine hospitalière étant une science et les études de médecine ordinaires n'étant pas assez scientifiques à son goût. Il envisageait des stages de recherche de deux à quatre ans comme étape indispensable dans le curriculum de tout futur médecin hospitalier, afin de résoudre les deux problèmes, celui de la qualité du praticien et celui de la mobilité du chercheur en biologie.

Georges Mathé considérait qu'il était grand temps d'abattre définitivement les frontières entre recherche fondamentale et recherche clinique et, dans cette voie vers l'unité dans la lutte contre la maladie, Villejuif donnait l'exemple. En 1970, cet ensemble était constitué de : l'Institut de recherche scientifique sur le cancer du CNRS pour la recherche fondamentale ; l'Institut de radiobiologie clinique, l'unité de statistiques de l'Inserm ; l'Institut Gustave-Roussy, voué aux soins ; l'Institut de cancérologie et d'immunogénétique pour la recherche expérimentale préclinique et la recherche clinique. La construction du service des maladies sanguines et tumorales permettrait à Villejuif de se positionner comme l'un des centres mondiaux les plus « lourds » de recherche contre le cancer, et le premier en Europe.

Pour Georges Mathé, cette coopération du chercheur fundamentaliste et du chercheur appliqué, du chercheur et du médecin, du médecin et de l'administrateur, du médecin de famille et du médecin hospitalier, devait s'imposer et perdurer dans l'intérêt des malades.

La dernière cellule



LES BLOUSES BLANCHES



Dans son film documentaire sur le Service de Georges Mathé, intitulé « Le cœur des Blouses blanches » Christiane Grin a dépeint la réalité de l'Unité Fred Siguier dans les années 70 et donné la parole aux membres de son équipe, ainsi qu'à la mère d'un jeune malade.

Le titre du film révèle l'importance que Georges Mathé et ses collaborateurs attachaient à ce symbole d'identité, de sérénité et de sécurité. Pour Mathé, la blouse blanche était une seconde peau, indissociable de sa personnalité.

Dans le service, autour de Georges Mathé, Jean-Louis Amiel, Léon Schwartzberg, Albert Cattan, Marcel Hayat et Jean-Robert Schlumberger, travaillait une cohorte de brillants jeunes médecins et chercheurs : Dominique Belpomme, Luis Berumen, François Michel Delgado, Jean-François Doré, Irène Florentin, Jean-Yves Follezou, Marian Gil-Delgado, Emilio Giralt, Emma Goldschmidt, Rachel Hagipantelli, Huynh Tien Duc, Miroslav et Jana Hill, Claude Jasmin, Françoise Lapeyraque, Jean Lhéritier, David Machover, Jean-Louis Misset, Marina Musset, Simone Orbach, Olga Panenko, Edmond Pappo, Jean-Louis Pico, Pierre Pouillard, Patricia Ribaud, Claude Rosenfeld, Maurice Schneider, Haïm Tapiero... ainsi que de très nombreux stagiaires étrangers, juniors et seniors.

Voici donc ce que disaient les membres de l'équipe des blouses blanches dans le film de Christiane Grin : « Le service était une ruche dans laquelle malades et soignants se cotoyaient en permanence ; on allait vers l'espoir. »

Le Docteur Emma Goldschmidt se rappelle : « A cette époque, dans les années 70, l'unité Fred Siguier était constituée d'un hôpital de jour, regroupant quelques fauteuils et deux lits



de chimiothérapie, deux chambres (une de trois lits et une de quatre lits), trois chambres individuelles et cinq lits en chambres stériles pour héberger les leucémiques en aplasie, plus une consultation ; il n'y avait pas de bureau. L'équipe menée par Mathé avec l'assistance de Schwarzenberg (que tout le monde appelait Léon) était extraordinaire. Tous les personnels étaient intégrés dans l'équipe ; Mathé n'aimait pas cloisonner. On riait, les malades aimaient ça. Les patients faisaient partie de l'équipe. L'ambiance était familiale et conviviale. »

Pour le Professeur Claude Jasmin : « Tout était atypique, non conformiste. Mathé brisait le cadre des services BCBG ; il n'était pas BCBG, c'était un aventurier du cancer, un scientifique de très haut niveau qui nous conduisait vers l'avenir. On était dans le mouvement, on partageait une aventure excitante. »

Le Professeur David Machover évoque l'esprit d'équipe et l'amitié qui unissait chacun aux autres et semblait devoir durer toujours.

Le Professeur Jean-Louis Misset explique : « Dans une équipe, il y a un chef. Georges Mathé était un grand génie de la médecine, un des plus grands médecins du monde, un grand visionnaire. Il sentait que le progrès en cancérologie viendrait de la chimiothérapie et de l'immunothérapie. »

Nicole Vriz, secrétaire scientifique, se souvient : « On était très fières de l'avoir pour patron, de faire partie de l'équipe Mathé. Il n'était pas facile à vivre tous les jours, mais il m'a appris à travailler, à faire preuve de rigueur dans mon travail. J'en suis très, très fière. »

Une infirmière explique : « On se battait au jerricane d'alcool. Monsieur Mathé sortait de son

La dernière cellule



Le Noël des enfants à l'unité Fred Siguiet.

bureau et disait : ' les enfants, vous avez bien travaillé, le service sent bon le désinfectant' ...
C'est ce qui nous permettait de supporter ce qui se passait dans les chambres stériles... »

Les larmes aux yeux, une autre raconte qu'à son départ, Léon Schwarzenberg lui a dit :
« Plus jamais tu ne trouveras ce que tu as vécu ici. »

La surveillante, Monique Fourcade, appelait tout le monde (les médecins, les malades, les infirmières), « mes petits poussins ». Elle raconte : « On dédramatisait, les malades riaient avec nous. On gonflait des gants en caoutchouc et on s'en servait pour jouer au ballon avec les enfants... La hiérarchie, c'était pas la peine, il y avait un travail à accomplir ensemble. La seule hiérarchie, c'était le patron. Monsieur Mathé, on lui doit tout. Il savait donner leur chance aux gens... Il ne plaisait pas à tout le monde, il était dérangeant, c'était une personnalité hors norme. »

La mère d'un petit malade nommé Christophe et qui est aujourd'hui un adulte bien portant, se souvient : « Tout au fond de l'hôpital, on trouvait des bâtiments sobres, cubiques... Dès l'entrée, l'accueil était extraordinaire, souriant, gentil, complice... C'était une ruche, ça travaillait partout. On était bien dans ce service. On pouvait téléphoner à n'importe quelle heure, on avait une voix adorable au bout du fil. Ce petit bâtiment, je m'en souviens comme d'un endroit chaleureux, convivial. Quand on le quittait, on se retrouvait seul ».

Elle se rappelle du jour où Léon Schwarzenberg qui, dit-elle, « irradiait la gentillesse », a annoncé à son fils qu'il était guéri. L'enfant a reçu la nouvelle tout naturellement ; pour la maman, c'était un choc incroyable dont elle se souvient encore avec émotion trente ans plus tard. En effet, il y a quarante ans, des guérisons, on n'en comptait pas beaucoup ...

Quand on pouvait annoncer à un enfant qu'il était guéri, c'était un tel bonheur, une telle

Catherine Gaston-Mathé

récompense pour le travail accompli en équipe !



LA CHIMIOThERAPIE

Ci-contre :
15th International Symposium on Chemotherapy (ISC), 19-24
juillet 1987.

Ci-dessous :
7th International Symposium on Future Trends in
Chemotherapy, Grand Hotel Continental, Tirrenia (Pisa), 26-28
mai 1986.



Dans sa leçon inaugurale de janvier 1967, Georges Mathé avait rappelé qu'à l'origine historique de la chimiothérapie, se situait la constatation du médecin militaire Alexander, que les marins du *John Harvey*, coulé à Bar Harbor alors qu'il portait 100 tonnes de gaz moutarde, perdaient leurs globules blancs. Les oncologues avaient donc commencé à chercher des substances toxiques pour les cellules et en avaient étudié des milliers pour rechercher leur action anticancéreuse.

Si l'on connaît le rôle déterminant de Georges Mathé dans le développement de l'immunothérapie, on sait moins qu'il a également fait considérablement progresser la chimiothérapie pour mettre les malades en rémission, puis pour tenter de lutter contre les quelques cellules qui formaient la maladie résiduelle. Son travail aux côtés du Professeur Jean Bernard à l'hôpital Saint-Louis l'avait spécialisé dans les leucémies, mais il a aussi introduit en France la chimiothérapie des tumeurs solides, son rôle s'inscrivant en droite ligne des techniques de criblage qu'il avait rapportées de son séjour au MMSK et de sa préoccupation globale d'amélioration du traitement médical du cancer par la mise au point de nouveaux médicaments où interviennent les questions de résistance directe et croisée entre cytotoxiques d'une même famille.

Georges Mathé a joué un rôle essentiel dans le développement de plusieurs molécules importantes, parmi lesquelles l'acri flavine, la bestatine, l'ellipticine, l'oxaliplatine, la triptoréline et la vinorelbine. Il a également contribué de façon déterminante au développement de la polychimiothérapie et de la chrono-chimiothérapie.

Depuis le milieu des années 70, les dérivés du platine occupent une place majeure dans l'arsenal thérapeutique contre le cancer. C'est au cisplatine, le premier arrivé de cette famille, qu'on doit la guérison de la très grande majorité des malades atteints de tumeurs du testicule. Et depuis, bien d'autres indications ont été exploitées en dépit d'une toxicité

La dernière cellule



En haut : Tadashi Yoshida et Georges Mathé, Aichi Cancer Center, 1969
En bas : avec le docteur K. Umezawa.

propre, essentiellement neurologique retardée et rénale, cumulative mais souvent régressive.

Joseph Burchenal avait observé que les complexes de platine cisplatine et carboplatine, non seulement induisaient des résistances propres sur les cellules cancéreuses après exposition chronique, mais aussi des résistances croisées entre les deux produits. Il avait également découvert qu'un complexe de platine à la structure partiellement cyclique, le malonato-platine, n'était pas concerné par cette résistance. Vers la fin des années 70, il avait demandé à Georges Mathé de participer avec lui à l'étude de ce composé singulier du platine, dit de deuxième génération, comportant un groupement appelé diamino-cyclo-hexane (DACH platinum). Ainsi, lorsqu'une tumeur présentait une résistance à la première génération des platines, tel le cisplatine, elle n'en présentait pas au DACH platine. Ce produit n'a pas fait la carrière qu'il méritait, peut-être en raison d'une certaine précipitation de la part de Georges Mathé qui avait constaté qu'il était difficile de le solubiliser dans l'eau ou le sérum et que les tentatives d'y parvenir n'étaient pas assez efficaces pour autoriser son emploi clinique. Mais Mathé reviendra à cette molécule, dans les années 80, en étudiant, dans son Institut, avec Masazumi Eriguchi, Haïm Tapiero et Huynh Thien Duc, son intérêt exceptionnel dans le traitement de la leucémie aiguë myéloïde.

Si le malonatoplatine n'a pas franchi les études cliniques, l'histoire de ce produit ne s'arrête pas là. Georges Mathé se rendait souvent au Japon où il avait nombreuses relations dans les milieux de la synthèse chimique. Il demanda au chimiste Yoshinori Kidani et aux experts de l'entreprise Tanaka Kinkinzoku Kaka spécialisée dans les métaux lourds, de sélectionner un platine à structure cyclique comme celle du malonate, mais dont la solubilité serait satisfaisante. Ils lui donnèrent à choisir parmi une dizaine du produit de cette famille (DACH)

La dernière cellule



En haut : Unis Face au Cancer : France / Japon, Dîner à l'automobile Club, 5 septembre 1983
En bas : Colloque sur l'immunologie, Japon, novembre 1988

et, avec Yoshinori Kidani et Mazasumi Eriguchi, il étudia un composé de structure voisine de celle du malonate, l'oxalatoplatine. Celui-ci se révéla très soluble, peu toxique et actif sur des tumeurs très variées notamment celles de l'appareil digestif. Aussi bien sur les modèles expérimentaux qu'en application thérapeutique humaine, son action était potentialisée par l'association de 5-fluoro-uracile et d'acide folinique, décrite par David Machover.

Georges Mathé a révélé en 1985 l'efficacité de l'oxalato-platine sur la plupart des tumeurs ; comme le malonate, il ne présente pas de résistance croisée avec le cis- et avec le carbo-platine. Sa solubilité est parfaite et sa tolérance bonne. Aujourd'hui, ce produit est devenu l'un des piliers de la chimiothérapie des cancers digestifs, notamment du colon. C'est l'un des cytotoxiques les plus utilisés et il connaît le succès que Burchenal aurait mérité avec le malonate.

Georges Mathé coopéra aussi avec les deux frères Eriguchi sur une optimisation des chimiothérapies. Il recherchait, depuis la fin des années 70, une synergie entre différentes molécules destinée à accroître l'effet antitumoral. C'est ainsi que David Machover mettra au point une association entre un cancérostatique analogue de l'uracile, une des bases de l'ARN, le 5-fluorouracil auquel il avait ajouté une substance potentialisatrice métabolique appartenant à la famille des folates. L'association des deux produits aboutit à une synergie inattendue : Georges Mathé constatera que le second, associé par Machover au 5-fluorouracil, l'acide folinique, élevait le nombre des cellules immunologiquement compétentes. L'acide folinique est le métabolite actif de l'acide folique, alors couramment utilisé, à forte dose, comme antidote du Méthotrexate, pour en neutraliser les effets toxiques sans réduire ses effets thérapeutiques. Les premiers essais cliniques avaient confirmé les résultats expérimentaux en montrant la supériorité de cette combinaison sur le 5 fluoro-

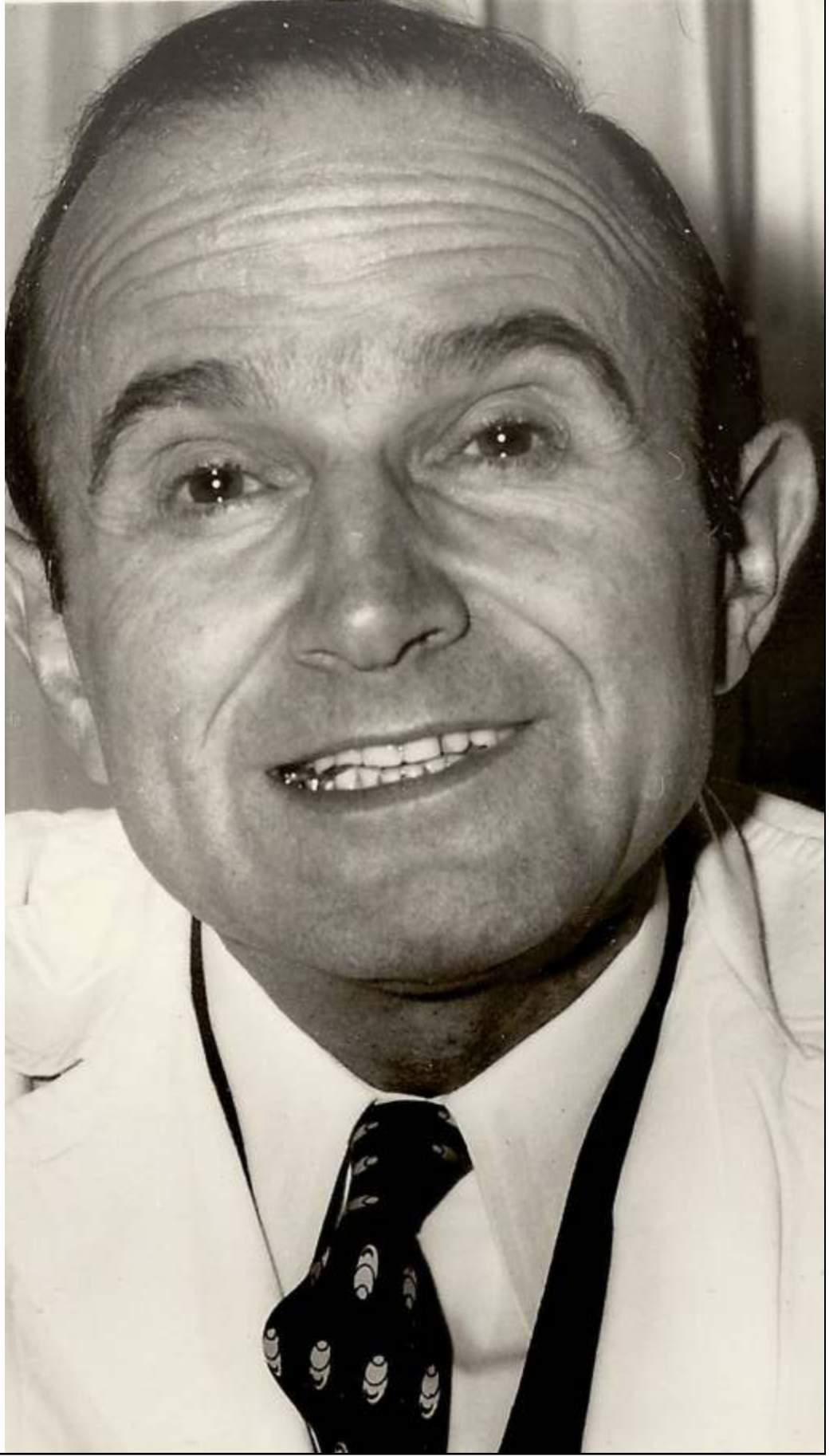
uracile administré seul.

Plus tard, Georges Mathé tentera d'obtenir une synergie anticancéreuse supplémentaire en ajoutant l'oxalato-platine à ces deux produits et obtiendra, en laboratoire, un résultat remarquable, que David Machover répétera chez l'homme avec succès dans les années 80.

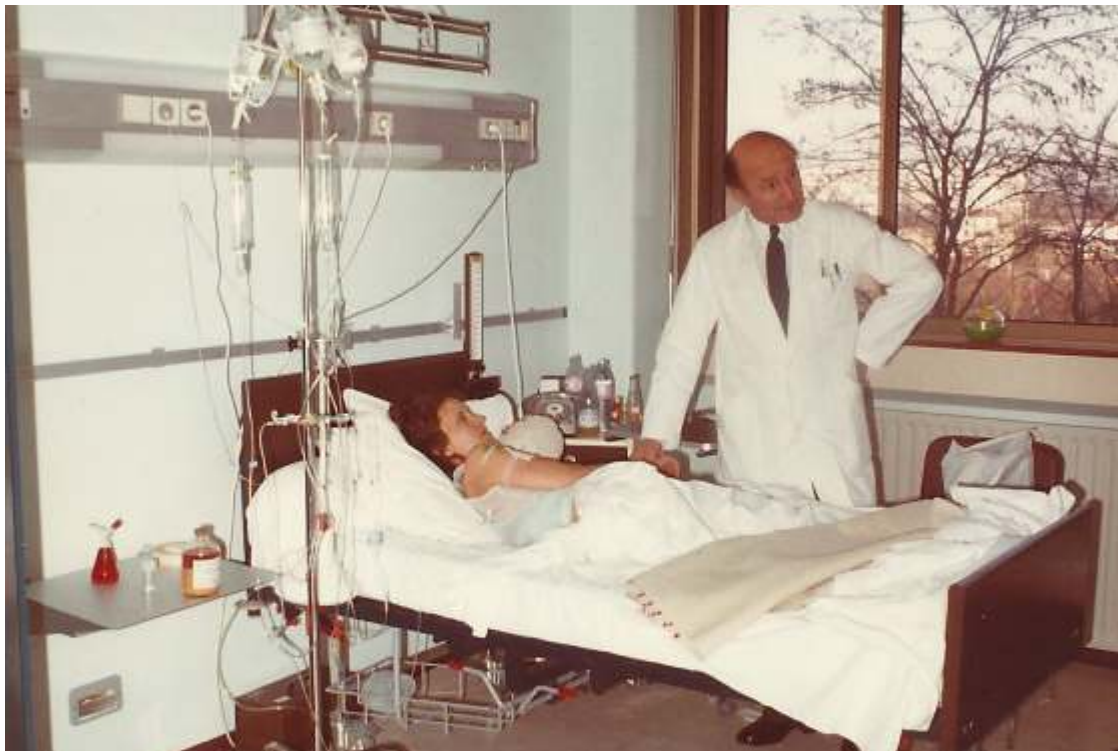
Georges Mathé a également travaillé avec Pierre Potier sur des extraits de Vinca Rosea, la pervenche de Madagascar. Depuis le début des années 70, il coopérait en effet avec « le meilleur artiste de la chimie végétale », Directeur de l'Institut de chimie des substances naturelles du CNRS à Gif-sur-Yvette, dont il partageait pleinement la devise : « il faut oser ». Pierre Potier travaillait sur des plantes exotiques dont il explorait avec passion les sucs et sécrétions, extrayant les alcaloïdes secondairement modifiés par héli-synthèse. C'est ainsi qu'il put extraire, de Vinca Rosea, la pervenche de Madagascar, des alcaloïdes qui s'avèrent particulièrement nocifs pour la cellule en situation de mitose, laquelle représente un des moments les plus importants du cycle cellulaire. Mathé utilisait, depuis le premier essai clinique, la vinblastine et la vincristine sur les lymphomes et les leucémies. Ces deux produits, qui avaient marqué les années pionnières de la chimiothérapie anticancéreuse, agissent par inhibition de la polymérisation de la tubuline du fuseau. Ils n'avaient pas élargi leurs indications avec le développement de la chimiothérapie des cancers. Pierre Potier prépara ensuite, par extraction et synthèse partielle, la vinorelbine que Mathé trouva, dans les années 80, plus efficace que les deux précédentes, avec lesquelles elle ne présentait pas de résistance croisée.

La dernière cellule

LA PASSION DE GUERIR



La dernière cellule



Les témoignages sur la qualité, non seulement scientifique, mais aussi humaine, de la médecine qui se pratiquait à l'Unité Fred Siguier, sont corroborés dans un numéro de juin 1977 du magazine *Marie-Claire*, par celui de Micheline Blood, qui y a été traitée pendant une vingtaine d'années. Elle raconte le traitement qu'elle a dû reprendre après 17 ans de survie, sa révolte contre les médecins, son refus de perdre ses cheveux.

« Il m'a récupérée juste à temps, cette fois, Mr Mathé, et malgré moi. J'ai fait l'enfant gâtée. Je voulais bien mourir mais je voulais garder mes cheveux... symbole de mon intégrité. Il le sentait bien lui qui, au moment de quitter ma chambre après la visite, avait passé sa main sur ma tête avec douceur et murmuré : 'vous avez des cheveux superbes.' Hypocrite, avais-je songé, tu t'apprêtes à me les faire tomber.

Durant 48 heures, ils se succédèrent à mon chevet, tous les membres de l'équipe, pour lutter avec moi. Avec moi et je ne le savais pas. Je les traitais en ennemis et leur faisais un chantage avec ma propre mort. Le drame, avec la plupart des tumeurs, c'est lorsqu'on tient encore sur ses jambes, on n'y croit pas. Et l'on en veut à celui qui les découvre. On l'en rend inconsciemment responsable. J'avais été jusqu'à leur celer mes symptômes de rechute, la fièvre, les brûlures de la peau, les hérissons dans l'abdomen...

Il me parla avec une grande douceur, Mathé. Il était là, debout, entouré d'infirmières en blouse blanche. J'étais seule avec moi-même et je ne les voyais pas. 'Ecoutez, me dit Mathé, comme s'il avait tout le temps du monde, nous resterons ici jusqu'à minuit, s'il le faut, mais nous devons arriver à nous comprendre.'

Mathé, l'homme-fusée, l'homme-abeille qui s'en va butiner sans cesse à travers le monde les progrès de la science pour 'ses' malades et porter aux autres ses résultats. Qui est pour eux toute sensibilité, toute tendresse et se mue en dragon pour les défendre : son appel m'était parvenu, je me trouvais désemparée. Mais, enfin, observai-je, il y a dehors tous ces



Le Roi Hassan II du Maroc et Georges Mathé.

malheureux qui vous attendent et vous perdez votre temps avec moi. Pourquoi faites vous cela pour moi ? Pourquoi ? Il a répondu simplement 'parce qu'on vous aime'. Devant cet argument d'une logique médicale évidente, je demeurai sans réplique. Je consentis à tout ce que l'on attendait de moi, par affection, sans y croire... Quelques semaines plus tard, je me trouvais dans le bureau de Mathé pour parler de ce miracle : ma résurrection.

Mathé, personne ne le voit jamais immobile. Subtil, attentif, il est partout à la fois, dictant des notes, observant des malades, passant d'une salle à l'autre sans qu'on sache comment... toujours debout, toujours en mouvement.

Une infirmière m'a raconté récemment que, ravi par les progrès d'une malade qui lui avait été amenée mourante, il l'avait tout simplement félicitée. Elle n'en revenait pas.

'Vous vous rendez compte ? disait-elle. Il m'a félicitée !'

Il refuse le concept de 'malades condamnés' : 'Nous suivons des malades qui, il y a dix ans, étaient arrivés au bout de leur route. Voici que tombe un traitement nouveau. Et ils sont repartis pour dix ans. Ce n'est pas rare.'

Une des grandes forces de Mathé, c'est d'avoir su souder son équipe, cette équipe composée parfois de médecins de quinze nationalités différentes et d'opinions politiques opposées, mais liés par le travail et l'amitié, où le verdict du patron est souvent discuté, contesté, où les décisions ne sont prises que collégalement et souvent après des discussions passionnées...

On est toujours accueilli gentiment chez Mathé. Ces visages lumineux qui viennent s'encadrer dans la porte et qui sourient pour se présenter... 'Surtout si ça ne va pas, vous n'avez qu'à sonner'... Je me suis accoutumée aux égards et à la gentillesse d'un personnel hospitalier surmené, accablé de responsabilités de tous ordres...

Dès l'instant où vous pénétrez à Paul-Brousse, dans l'unité Fred-Siguier, vous faites partie de l'équipe. Vous vous sentez indispensable, réconfortée. C'est cela qui m'a sauvée... Ils

La dernière cellule



Service des maladies sanguines et tumorales, 1983

étaient là, si nombreux et concernés autour de ce ballon de rugby que j'étais que, malgré moi, je suis rentrée dans leur jeu. C'est rassurant d'être considéré comme une âme vivante à soigner dans un corps atteint... Leur enthousiasme, lorsque j'ai réagi au traitement avec une vitesse fulgurante, avait quelque chose de prodigieux.

Mais Georges Mathé en était réduit à faire de la mendicité pour faire vivre l'Institut. Il avait besoin, en plus du budget officiel, de cinq millions de Francs chaque année pour payer les salaires de plus de 50 personnes avec des fonds privés, et le coût des 20 chambres stériles nécessaires était de cinq millions de Francs. Cela faisait partie de son combat. »

Dans un article paru le 15 novembre 1975, dans Paris Match, Georges Mathé rappelait que l'ICIG était le seul service de cancérologie dans les hôpitaux de l'Assistance publique français et n'avait que cinq chambres stériles quand le Professeur Powles en avait 35 dans son service londonien de Parkside.

Il disait : « Les technocrates ont pris le pouvoir depuis les années 70. La recherche ne les intéresse pas. Il paraît qu'elle n'est pas 'rentable' ! C'est un désastre ! La France, qui était à l'avant-garde de la lutte contre le cancer, va se retrouver à l'écart de la compétition. Alors que l'Angleterre consacre 2,1% de son PNB à la recherche scientifique, la France se classe bonne dernière des grands pays avec 1,6 % . Les chiffres sont encore plus dramatiques si l'on prend la recherche médicale : 8,85 % pour l'Allemagne... 1,8% pour la France. Alors que le cancer est responsable de 20% de nos morts, nous lui consacrons 0,20% de notre budget de la Recherche ! »

C'est ainsi que, lorsque Georges Pompidou, pour lequel Georges Mathé avait certes moins d'admiration que pour le Général de Gaulle, mais énormément d'estime et de sympathie, disparut en 1974, la construction du nouveau Service des Maladies Sanguines et Tumorales



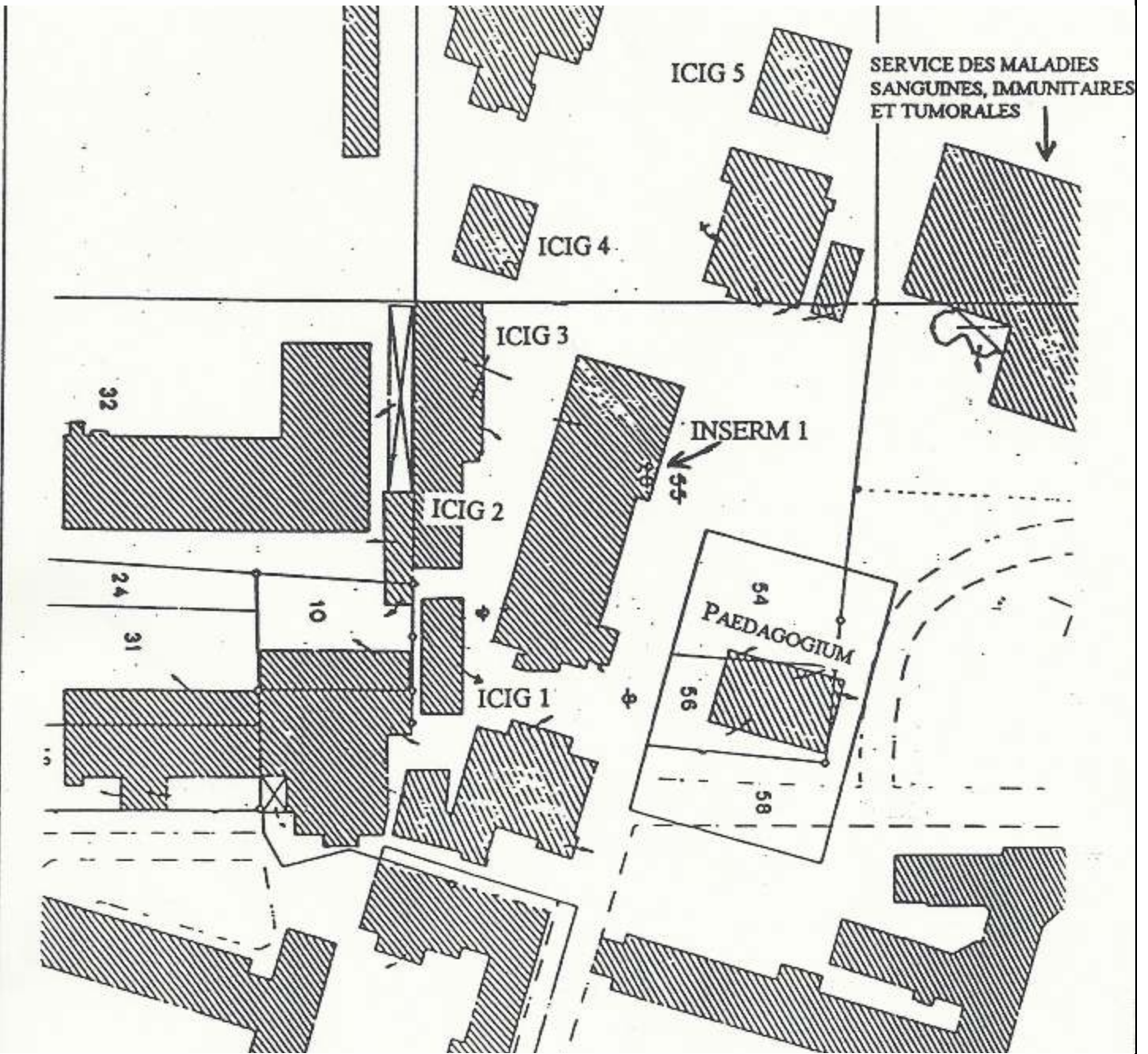
François Mitterrand remettant la médaille de Commandeur de la Légion d'honneur à Georges Mathé. Paris, 7 juin 1990.

n'avait pas encore commencé. Le nouveau Ministre de la santé, Madame Simone Veil, le raya de la liste des constructions à venir. Il fallut l'intervention du Roi du Maroc Hassan II auprès du Président Valéry Giscard d'Estaing pour que le service promis à Georges Mathé par le Général de Gaulle puisse finalement voir le jour en janvier 1983.

Sous la direction de son créateur, le service fonctionnera, dans les années 80, au maximum de ses capacités cliniques et expérimentales, et participera de façon décisive aux progrès thérapeutiques effectués en matière de chimiothérapie et d'immunothérapie. Le secteur hospitalier aseptique d'une trentaine de chambres stériles accueillait, chaque jour, cinq malades atteints de défaillance de la moelle osseuse et du sang ayant perdu leurs moyens de défense contre les microbes et attendant une greffe, ainsi que 25 malades atteints de leucémie ou autres cancers, séparés du monde surinfecté normal pour recevoir une dose double ou quadruple de produits chimiques, permettant de tuer dix ou vingt fois plus de cellules leucémiques ou cancéreuses que la dose simple.

Le service se développait très vite et recevait des malades et des étudiants de toutes provenances. Son fonctionnement était financé en très large partie par des dons et des legs privés effectués, pour les recherches de l'équipe du Professeur Mathé, par des familles reconnaissantes et confiés par Georges Mathé à l'Association Claude Bernard, qui les gérât et rémunérait ainsi le personnel.

L'élection de François Mitterrand à la présidence de la République en 1981 n'eut pas vraiment d'effet négatif sur le travail de Georges Mathé, malgré ses choix politiques. Il connais-



Les huit bâtiments de l'ICIG en 1983.

sait Mitterrand depuis longtemps, se souvenait qu'on l'appelait « le candidat du château » à Sermages dans les années 40 et 50 et racontait que le Président l'avait une fois traité de mirliflor... Le Général de Gaulle avait demandé à Mathé de se présenter contre Mitterrand à Château-Chinon et ce dernier savait que bien qu'ayant refusé de se présenter, Mathé avait soutenu le candidat gaulliste contre lui.

Lorsqu'il fut décidé de le nommer au grade de Commandeur de la Légion d'honneur, Georges Mathé accepta, par bravade, à condition que le Président Mitterrand lui remette lui-même cette décoration. Il fut, peu après, convoqué à l'Élysée. Fidèle à son habitude, le Président arriva en retard. Il fit à chacun un petit laïus, du type « Vous m'avez aidé dans toutes mes campagnes, tout au long de ma vie de socialiste... » et, lorsqu'il arriva devant le Gaulliste Mathé : « le Professeur Mathé constitue l'exception qui confirme la règle. C'est l'homme qui m'a causé le plus de désagréments à Château-Chinon. Voilà pourquoi je crois devoir le récompenser. Il est vrai que je me suis vengé en prenant, pour l'affiche de la force tranquille, l'église de son village natal. »

Georges Mathé en avait conclu que Mitterrand était, au fond, un sentimental...

La dernière cellule



DE LA REMISSION A LA GUERISON

La dernière cellule



Roswell Park Memorial Institute, Buffalo, Etats-Unis, 1985. Autour de Georges Mathé : Edwin Mirand, Jun Minowada, David Machover, Haim Tapiero, Jean-Pierre Armand, Henri Mihich, etc.

Depuis le début des années 50, l'œuvre de Georges Mathé avait obéi à une logique interne entièrement tournée vers la thérapeutique du cancer. On venait d'obtenir les premières rémissions complètes dans la leucémie aiguë lymphoïde (LAL), mais toujours suivies de rechutes. Mathé avait compris que la curabilité de la maladie, quelle que soit son expression (leucémie, lymphome, tumeur solide) nécessiterait trois étapes : d'abord, comprendre l'histoire de la maladie soumise à un traitement chirurgical, physique ou médical, ensuite déterminer une stratégie permettant de réduire le plus possible la population tumorale résiduelle en associant la chirurgie, la radiothérapie, la chimiothérapie, enfin détruire ou neutraliser la dernière cellule, la difficulté étant de s'attaquer à la maladie lorsqu'elle n'avait plus d'expression clinique ou biologique.

Pendant des années, Georges Mathé a amélioré le criblage cancérostatique de Joseph Burchenal, en multipliant les modèles cellulaires ou tumoraux pour ajouter au système initial de reconnaissance d'un effet cancérostatique, des tests virostatiques et des modèles d'immuno-modulateurs. En effet, les cellules des malades en rémission étaient moins sensibles aux médicaments qui avaient précédemment induit les premières rémissions, qu'elles ne l'avaient été à leur première série d'application. On en déduisit que ces cellules résiduelles de la population antérieurement traitée portaient des anomalies déterminant la résistance aux premiers traitements. Un autre mécanisme de l'insensibilité de la maladie résiduelle a trait à leur état de latence, c'est-à-dire une situation de quiescence métabolique. La chimiothérapie n'agissant que sur les cellules en division, donc métaboliquement actives, ne les atteint pas.

En réalité, depuis les années 60, le concept nouveau « d'éradication de la dernière cellule maligne » dominait tous les autres, et c'est pour l'atteindre que Georges Mathé

diversifia tant ses activités. Ce concept est né de l'état de rémission complète dans les leucémies de l'enfant. Quelque soit le moyen par lequel cet état était acquis, la suspension du traitement était inéluctablement suivie d'une rechute. Deux hypothèses pouvaient expliquer cette rechute : la récurrence par transformation de cellules normales encore présentes ou, plus probablement, la reprise de croissance de cellules leucémiques résiduelles. Le problème se posait également pour les tumeurs solides, quoi que avec de moindres risques de récurrence.

On pouvait s'interroger sur le statut métabolique de ces cellules. En état de quiescence, elles étaient présentes mais résistantes à la chimiothérapie et susceptibles de reprendre leur activité proliférante à tout moment. En phase proliférante, elles étaient théoriquement sensibles à la chimiothérapie et susceptibles de prolifération rapide si elles devenaient résistantes. On pouvait également envisager un statut mixte avec des éléments quiescents et d'autres proliférants.

La stratégie thérapeutique de « maintenance » de l'état de rémission complète qu'on espérait voir évoluer en guérison complète dépendait du statut métabolique de la population cellulaire résiduelle. Georges Mathé avait démontré, en 1966, sur la Leucémie Aiguë Lymphoïde (LAL) de l'enfant que la prolongation de la chimiothérapie d'induction ou son intensification suivie d'une immunothérapie active ne permettait pas d'atteindre la guérison. Une phase de chimiothérapie d'entretien prolongée, moins agressive, était nécessaire afin de détruire progressivement la plupart des cellules et que les autres finissent par l'être, grâce aux défenses naturelles du patient.

Les analyses de Georges Mathé concluaient au statut mixte de la population résiduelle et que, dans tous les cas, la stratégie de traitement des LAL reposerait sur la succession de

l'induction puis de la maintenance, avant une phase éventuelle d'immunothérapie.

Pour d'autres tumeurs, plus résistantes aux traitements d'entretien, l'immunothérapie adoptive par greffe de moelle allogénique restait un élément stratégique important. L'adaptation des stratégies aux tumeurs démontrait que le concept de la dernière cellule restait valable.

Pour détruire ou neutraliser la dernière cellule maligne, Georges Mathé pensait, depuis les années 50, pouvoir réussir un jour à rationaliser des stratégies complexes articulant les différents moyens de la combattre : l'hormonothérapie pour les tumeurs hormono-dépendantes, la chimiothérapie pour les tumeurs chimio-sensibles, la radiothérapie corporelle, l'immunothérapie adoptive passive avec l'utilisation des anticorps monoclonaux, dans le but de mettre au point l'arrangement optimal pour atteindre la guérison.

Cette vision a pris corps aujourd'hui.

La dernière cellule



LES GRANDS DEBATS



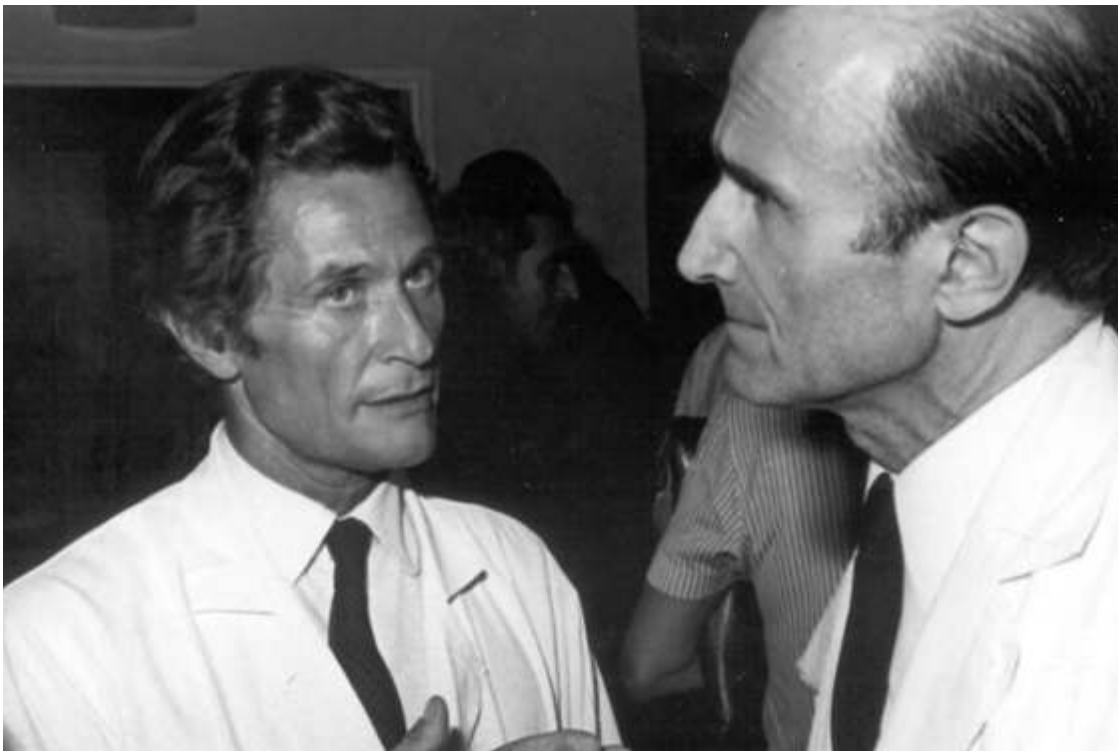
Avec le Pape Paul VI

Dès 1967, Georges Mathé brisa le tabou du cancer dans un livre de vulgarisation où il s'efforçait d'informer clairement le public des réalités de ce fléau et des possibilités de le vaincre. Il plaidait pour une bonne information encourageant à un dépistage systématique, évoquait les divers facteurs environnementaux auxquels on pouvait éviter de s'exposer et insistait sur la précocité nécessaire du diagnostic permettant un traitement rapide et donc un meilleur pronostic. Il donnait à la question de la vérité à dire au malade une réponse nuancée et insistait sur son adaptation à chaque cas particulier. Il approfondit ces premières réflexions en 1974, dans *Dossier cancer*.

Dès 1970, dans un livre intitulé *La santé est-elle au dessus de nos moyens ?*, Georges Mathé posa la question du coût du système de santé français, alors que le problème commençait à peine à s'esquisser. Il critiquait les mauvaises conditions de travail du personnel soignant et les conditions physiquement et moralement inconfortables des malades hospitalisés. Il déplorait l'inorganisation et l'incohérence du système hospitalier et s'inquiétait du déficit vertigineux de la Sécurité Sociale face à l'insuffisance des crédits d'Etat due à une politique à court terme. Il concluait à la nécessité d'une politique d'ensemble à long terme, centrée sur la promotion de la santé.

En 1974, il prit position, dans *Le temps d'y penser*, sur les grands problèmes éthiques que faisaient naître les progrès de la science : contraception, avortement, ingénierie de la gestation, eugénisme, euthanasie... Ne manifestant aucun préjugé, il tentait d'apporter des éléments de réponses scientifiques à des problèmes moraux et religieux, sa seule limite étant qu'il considérait qu' "aucun être humain, quel qu'il soit, n'a le droit de tuer un autre être humain, chaque vie étant sacrée."

La dernière cellule



En haut : Léon Schwarzenberg, années 1980

En bas : Léon Schwarzenberg et Georges Mathé, Service Fred Siguier, années 1980.

L'amitié entre Georges Mathé le Gaulliste et Léon Schwartzberg le Gauchiste souffrit, à la fin des années 70, de leurs différences de positions dans certains débats éthiques : fallait-il dire la vérité aux malades atteints de cancer ? Fallait-il aider les malades condamnés à mourir ?

En 1977, Léon Schwartzberg publia, avec Pierre Viansson-Ponté, un livre intitulé *Changer la Mort*, où il répondait de façon positive à ces deux interrogations. Il s'attaqua de nouveau ouvertement au tabou de l'euthanasie en 1985 dans *Requiem pour la Vie*. Il n'hésitait pas à attaquer ce qu'il considérait comme l'hypocrisie générale sur ce sujet et à raconter ce qu'il avait fait concrètement en tant que cancérologue. Il pensait que, lorsqu'un patient refuse de perdre sa dignité et de subir des douleurs intolérables, il était du devoir du médecin de l'aider à vivre « une bonne mort » qu'il considérait comme un moindre mal par rapport à l'agonie. Son charisme médiatique et ses positions de gauche expliquent sa nomination dans le gouvernement de Michel Rocard en 1988, où sa position en faveur de la légalisation de la drogue lui fit perdre son poste en un temps record.

Georges Mathé, quant à lui, considérait que la vie était le bien le plus précieux et la santé son corollaire. Il se demandait à partir de quels critères on pouvait juger qu'une vie ne valait pas la peine d'être vécue et qui pouvait s'arroger le droit d'en décider. Il pensait que seule la personne en cause, bien informée par ses médecins, avait le droit de mettre en oeuvre sa propre mort et que les médecins ne devaient « baisser les bras » qu'après avoir tout essayé. Cela explique ses fortes réticences vis-à-vis de toute interruption de vie par autrui, aussi bien avant la naissance qu'en fin de vie. Ne désapprouvant pas le suicide, il prit fermement position contre l'euthanasie, en particulier en préfaçant l'ouvrage de Julien Guelfi sur le sujet*. Il rappelait dans ce texte que « les douleurs incalifiables n'existaient plus grâce aux progrès de l'analgésie médicale et chirurgicale », que « les hommes n'étaient pas des

* *Non à l'euthanasie*, Julien Guelfi, L'Harmattan, 2007.



1ère conférence internationale : "Philosophy, methodology, ethics and economics in clinical cancer research : experience & perspectives", Kos, 14-18 mai 1986.

animaux qu'on tue quand ils sont trop vieux ou trop malades », que « la volonté humaine était labile » et vulnérable aux pressions. Il demandait « à qui pourrait se fier le malade et où il pourrait se réfugier si l'hôpital devenait un champ de mort pour les patients ». Il alertait sur les dérives possibles risquant d'aboutir à « passer des malades incurables aux vieillards atteints de cette maladie qu'est, comme disait le Général de Gaulle, la vie ».

Cette conviction, selon laquelle chacun doit pouvoir contrôler sa vie, explique aussi ses réticences au sujet de la généralisation des essais thérapeutiques obligeant à tirer les malades au sort sans leur dire quel traitement leur est attribué et sans que leur médecin le sache.

C'est ainsi qu'il rédigea en 1985 un roman intitulé *L'Homme qui voulait être guéri*, une pochade contre certaines tendances déshumanisantes qu'il voyait se développer dans la médecine moderne. Bien sûr, il n'était pas romancier et son livre, qui louchait du côté du *Meilleur des Mondes* et de *Fahrenheit 451* n'était pas un chef d'œuvre de la littérature, mais il se lisait avec plaisir et on sentait que son auteur s'était amusé à brocarder, en les caricaturant avec humour, la bureaucratisation de la médecine, la catégorisation des malades par les statisticiens et leur tirage au sort par les informaticiens.

Depuis plusieurs années déjà, Georges Mathé avait organisé des séminaires internationaux sur le sujet avec Emil Freireich et le statisticien Edmund Gehan. Emil Freireich était opposé aux essais avec tirage au sort des malades et Edmund Gehan leur préférait des essais avec les témoins historiques, c'est-à-dire ceux qui avaient reçu le traitement précédant celui qu'on évaluait. Ces propositions n'ont pas prévalu et des méthodes plus « orthodoxes » se sont finalement imposées. Leur configuration, plus lourde, plus coûteuse et plus longue, était également plus évidente dans leur application et moins contestable après coup.

Bien qu'il ait participé depuis les années 60, avec le Professeur Daniel Schwartz, au développement du traitement statistique des cancers, Georges Mathé en déplorait l'usage abusif et portait un jugement moral très réservé sur la randomisation et les placebos dans la recherche clinique depuis les années 80. Un essai ne pouvait plus être conduit dans un seul service, il ne pouvait même plus l'être à l'échelle de Villejuif. La recherche, devenue aussi compétitive que le commerce en raison des enjeux médicaux, scientifiques et économiques de ses retombées, entrait désormais en compétition avec des groupes internationaux très actifs qui dominaient dans tous les domaines, obligeant les Européens à adopter leurs méthodes.

Georges Mathé rejetait la tyrannie et les contraintes de ces procédures et revendiquait la liberté de chercher les meilleures solutions scientifiques.



LE SIDA

La dernière cellule



Georges Mathé avec des membres de l'équipe du Service des maladies sanguines et tumorales (SMST), années 1980.

Hématologue et immunothérapeute, Georges Mathé s'est spontanément intéressé au Sida (syndrome d'immunodéficience acquise) dès la publication en 1981 par les Américains Gootlieb, Siegal, Masur et Hymes des premiers cas, qui remontaient à la fin des années 60.

Il y consacra, en 1994, un livre intitulé *SIDA, sceaux, sexe, science*, où il critiquait les négligences et les retards qui ont contribué au développement de cette maladie en France et qu'il jugeait inexcusables au vu du nombre de patients qui en furent victimes. Il y dénonçait, surtout, l'absence de prévention et de dépistage, ainsi que le scandale du sang contaminé. Ainsi, rappelait-il que le Center for Disease Control américain avait décrit la transmission du Sida par les transfusions de sang dès 1981 et que l'information avait été diffusée en France dans le numéro 25 du Bulletin épidémiologique de 1982.

Dès cette date, des hémophiles avaient été atteints du syndrome en raison des transfusions de sang contaminé qu'ils avaient reçues en provenance des prisons. La même année la sensibilité à la chaleur de certains virus à ARN (Acide Ribonucléique) avait été démontrée et la firme américaine Trawenal-Hyland avait investi dans la production de préparations anti-hémophiliques chauffées à 56°, qui furent approuvées pour le marché américain dès 1983 et immédiatement proposées en France à la Fondation-Centre national de transfusion sanguine. Or le Président de la Fondation décida d'attendre deux ans avant d'entamer une prophylaxie, malgré l'alerte donnée par l'OMS selon laquelle 297 cas de Sida étaient recensés dans la CEE, dont 92 en France, où le nombre de cas a été multiplié par dix entre 1980 et 1988 et par douze entre 1984 et 1989, tandis que le nombre de cas affectant des hémophiles était multiplié par 75.

Georges Mathé avait approuvé la décision, prise dès le 20 juin 1983 par le Directeur général de la santé, Jacques Roux, d'écarter les donneurs à risque des collectes de sang. Pourtant,

une circulaire du 13 janvier 1984 de Myriam Ezratty, Directrice générale de l'administration pénitentiaire, encouragea au contraire l'augmentation des collectes de sang auprès des incarcérés, dont 40% étaient contaminés. De 1983 à 1985, 14 375 prélèvements furent ainsi effectués dans les prisons françaises, soit le quart des unités de sang contaminé.

Georges Mathé dénonça la poursuite des prélèvements effectués dans les prisons bien que, dès février 1984, des chercheurs de la Fondation de transfusion sanguine eussent confirmé les craintes de contamination d'hémophiles par voie de transfusion.

Il fallut attendre le 7 octobre 1985 pour que Myriam Ezratty émette une circulaire priant les Directeurs régionaux de suspendre les prélèvements. Cette même année, les collectes dans les prisons représentèrent 0,37% du total des dons de sang et furent à l'origine de 25% des contaminations. Il faut noter que la collecte dans les prisons américaines et allemandes était arrêtée depuis le début des années 80. En France, entre 1983 et 1987, 400 personnes furent contaminées par transfusion.

Georges Mathé déplorait que les premiers concentrés chauffés de sang n'aient été importés qu'à partir de mai 1984, soit avec une année de retard qui avait fait de nombreuses victimes. La Fondation de transfusion sanguine en produisit elle-même à partir de 1985, suite à l'achat d'une licence autrichienne. En attendant leur mise sur le marché en juillet 1985, les stocks de produits non chauffés continuèrent à être écoulés. Cela dura d'ailleurs au moins jusqu'en octobre 1985.

Quant aux réactifs permettant la détection du virus, le test de dépistage français était pratiquement prêt en décembre 1983, mais pas opérationnel. Il ne le fut qu'à l'été 1985, c'est-à-dire plus d'un an après le test américain. Dès avril 1984, en effet, Robert Gallo avait obtenu le brevet du test de détection du virus qui fut presque immédiatement

opérationnel, la firme Abbott l'ayant commercialisé aux Etats-Unis cette même année.

Dans son livre, Georges Mathé rappelait que le Professeur Jean Bernard avait démissionné de la présidence de la Fondation de transfusion sanguine à la fin de 1984 et qu'il avait été remplacé, en 1986, par Jean Loygue. Celui-ci siégeait depuis plusieurs années au Conseil d'administration de la Fondation, et resta Président pendant cinq ans. En octobre 1990, Michel Garretta, Jean Loygue et La Fondation nationale de transfusion sanguine participèrent à la création d'une Société anonyme au capital de cinquante millions de Francs, intitulée « Espace Vie ». Son objet était l'acquisition et la gestion de participations dans des sociétés impliquées dans la biologie, la santé et plus particulièrement les produits thérapeutiques d'origine humaine. Les statuts d'Espace Vie stipulaient que ses mandataires sociaux soient généreusement rétribués et que soient respectées les « règles éthiques de son actionnaire principal, La Fondation nationale de transfusion sanguine », représentée par Simone Veil au Conseil de surveillance. Cette société fut dissoute en octobre 1991. Jean Loygue témoigna devant les tribunaux en faveur du Directeur du Centre national de transfusion sanguine, Michel Garretta, lorsque des plaintes furent déposées en 1992. Jean Loygue nia alors toute faute dans le scandale du sang contaminé et en rejeta la responsabilité sur les associations d'hémophiles, auxquelles Georges Mathé apportait son soutien. Le tribunal qualifia les faits qui lui étaient soumis de tromperie sur la qualité substantielle d'un produit et non assistance à personne en danger. La dissolution de la Fondation nationale de Transfusion sanguine fut décidée en juillet 1992 et achevée en décembre 2001.

Dans les années 90, le taux de séropositivité avait quadruplé dans le monde et 3 millions sur les 40 millions de personnes atteintes étaient mortes du Sida, malgré les progrès de la recherche médicale sur le sujet. On sait en effet que deux néo-virus ont été décrits, le LAV

en 1983 par l'équipe de l'Institut Pasteur (Françoise Barré-Sinoussi, Jean-Claude Chermann et Luc Montagnier) et l'autre, baptisé HTLV3 par le chercheur américain Robert Gallo, en 1984. Le sigle VIH (Virus de l'Immunodéficience Humaine) ou HIV pour les anglo-saxons, fut choisi en 1986 pour désigner les deux virus, finalement identiques. Françoise Barré-Sinoussi et Luc Montagnier se verront décerner le Prix Nobel pour leur découverte.

Le premier médicament antiviral, l'AZT (azidothymidine), avait été synthétisé dès 1964 par Jérôme Horwitz dans le cadre de recherches sur le cancer. Il fut redécouvert pour lutter contre le Sida en 1985, aux USA, par Samuel Broder, Hiroaki Mitsuya et Robert Yarchoan. Il ne fut disponible en France qu'en 1987, après qu'on eût répété de longs essais expérimentaux qui avaient déjà été effectués aux Etats-Unis.

Les deux autres médicaments produites après l'AZT (qui suscitait toxicité et résistance), ne furent mises sur le marché français qu'en 1992 (didanosine - ddi) et 1994 (zalcitabine -ddc). Or ces deux médicaments attaquaient la même cible que l'AZT et partageaient ses résistances et donc ses complications.

On conçoit la difficulté thérapeutique : il fallait éliminer les médicaments auxquels chaque patient était résistant et accentuer la recherche sur les médicaments destinés à la phase chronique lorsque les virus et les cellules étaient latents. Le virus n'est sensible aux virostatiques que lorsqu'il se reproduit et il est insensible lorsqu'il est en état de latence.

Si l'on se contente d'un retour de l'état de Sida vers l'état de séropositivité contrôlée et bien tolérée, les milliers de chercheurs anti-Sida y sont parvenus depuis 1996. Mais si l'on parle de guérir les malades au point de ne plus être contaminants et de sortir de la génération latex, la réponse n'est pas si simple. La question est de savoir si l'on peut tuer la dernière cellule pour guérir vraiment les malades et surtout, empêcher la dissémination du virus, car l'augmentation du nombre de porteurs du HIV ne souffrant pas du Sida est très dangereuse

en termes de contagion.

Georges Mathé connaissait bien les avantages et les inconvénients des produits utilisés contre le Sida et les techniques destinées à optimiser leur efficacité. Il avait également réfléchi à d'autres molécules susceptibles d'avoir un effet bénéfique sur la condition des malades qui venaient le trouver.

En 1984, l'Ambassadrice des Etats-Unis en France le pria de se rendre à New York où son mari avait été hospitalisé d'urgence pour une transfusion sanguine. Or le manque de sang ne portant aucun risque du Sida était encore plus grave en Amérique qu'en France. Les Américains semblaient alors affolés par l'épidémie dont ils ne savaient pas encore qu'elle allait engendrer une pandémie. A l'hôpital Columbia, le résident de garde signala à Georges Mathé qu'à l'exception de son malade, tous les patients du service étaient séropositifs.

En attendant la transfusion, Georges Mathé alla rendre visite à Bethesda au Professeur Robert Gallo, pionnier américain des virus humains, rival du Professeur Luc Montagnier pour la paternité des virus du Sida. Celui-ci manifesta son intérêt exclusif pour le virus, tandis que Mathé insistait sur le rôle des désordres immunitaires que présentaient les contaminés et qui expliquait sans doute le cercle vicieux responsable de la haute gravité de la maladie. Cela l'intéressait en tant que disciple de Charlotte Friend, dont il avait étudié le virus sur deux types de lignées de souris : celle dite Rfv-3r/s, sur laquelle il produisait une immunodépression du type Sida, et celle dite DBA2, sur laquelle il produisait une leucémie à globules rouges (érythroblastose) du fait de l'insertion de la copie ADN de son génome à RNA dans le gène cancéreux (oncogène) erb. Morisson et Robinson avaient découvert que l'intégration dans l'ADN de la cellule, du lentivirus dont l'ARN était copié en ADN, avait lieu

grâce à l'intégrase virale par le gène *erb* ou proche de lui. Ainsi intégré, le virus pouvait se multiplier grâce à la machinerie répliquative de la cellule infectée.

C'est à cause des ressemblances, au moins structurales, entre le Sida et les tumeurs induites par le virus de Friend que Georges Mathé a soumis, dans les années 80, un certain nombre de produits à un double test : il a d'abord recherché le plus puissant de six analogues de l'acriflavine et de six analogues de l'ellipticine. Ce fut respectivement l'aminocridine et l'hydroxy-méthyl-ellipticine. Sur le test d'efficacité virostatique simple, les deux supprimaient la production du virus quand ils étaient appliqués en concentration faible.

La littérature scientifique indiquait que les deux produits agissaient sur la synthèse des protéines, que l'hydroxyméthyl-ellipticine et certaines acriflavones étaient des inhibiteurs *in vitro* de l'intégrase, et que la pro-flavine à l'essai inhibait la protéine Rev. Il ne s'agissait pas de rechercher des virostatiques par des tests *in vitro* qui pouvaient être en désaccord avec l'action *in vivo*, mais de trouver certains, sinon tous les mécanismes des produits découverts comme virostatiques. L'hydroxyméthyl-ellipticine apparaissait notablement très cancérostatique sur les cellules cancéreuses murines ou humaines et l'acriflavine avait été montrée active à cet égard dès le début de la recherche chimiothérapique. L'acriflavine et l'hydroxyméthyl-ellipticine étaient tous les deux inscrits dans la pharmacopée française et étaient utilisés pour certains cancers. Georges Mathé les utilisait dans la leucémie aiguë myéloïde. Appliqués seuls ou en combinaison avec l'AZT, ils se révélèrent considérablement virostatiques. Mathé publia ces résultats expérimentaux en 1989, trois ans avant la didanosie (ddi), alors que l'AZT n'avait été commercialisé en France qu'en 1987.



LES DERNIERS COMBATS

Ayant atteint, en 1989, l'âge de 67 ans qui marquait alors la fin de carrière hospitalo-universitaire, Georges Mathé céda sa place de Chef de service au Professeur Jean-Louis Misset. Il pensait pouvoir continuer ses recherches, financées aux trois quarts par des dons et legs privés effectués nominativement à cet effet, et qui se montaient à plus de 90 millions de Francs, soit environ 13 millions d'Euros. Il informa le Président de l'Association Claude-Bernard qu'il lui en retirait la gestion.

Rappelons que l'Association Claude-Bernard avait été créée de 1953 à 1956 par le Conseil municipal et le Conseil général de Paris, à l'initiative des Docteurs Xavier Leclainche et Raoul Kourilsky, pour participer au développement de la recherche médicale hospitalière. Mais, l'éclatement administratif de la Région parisienne en 1967 lui ayant fait perdre une bonne partie de son financement, elle était obligée de subvenir à ses dépenses en signant des conventions avec divers organismes non-municipaux. La modification du statut de la Ville de Paris en 1977 a transformé l'Association en émanation de la Mairie. Le Maire étant, de droit, Président de l'Association, elle a été présidée de 1977 à 1995 par Jacques Chirac et, de 1995 à 2001, par Jean Tibéri. Jusqu'en 1989, Alphonse Gardie, Secrétaire général de l'Association, a géré avec efficacité et transparence les fonds ainsi confiés, dans l'intérêt de la recherche médicale. En ce qui concernait l'Institut de cancérologie et d'immunogénétique (ICIG), il plaçait les importantes sommes données ou léguées au nom de Georges Mathé ou celui de l'ICIG.

En juillet et octobre 1989, le Professeur Jean Loygue, alors Président de la Fondation nationale de transfusion sanguine et adjoint au Maire de Paris, avait rappelé par écrit que l'ICIG n'était pas pleinement un centre Claude-Bernard, le seul lien entre les deux organismes étant la gestion, effectuée à la demande de Georges Mathé, des fonds qu'il

recevait et le versement des salaires au personnel de l'Institut. Or, le Secrétaire général de l'Association Claude-Bernard, Alphonse Gardie, fut remplacé par un administrateur nommé Pierre d'Indy qui écrivit à Georges Mathé dès janvier 1990 pour lui annoncer qu'il ne serait plus seul signataire des comptes bancaires de l'ICIG, contrairement aux accords passés antérieurement.

Se doutant qu'il se tramait quelque chose en raison de son prochain départ en retraite, et prenant conscience qu'il avait eu la naïveté de demander que les dons et legs soient établis au nom de l'Association Claude-Bernard, Georges Mathé créa une nouvelle association qu'il intitula Association de l'ICIG (AICIG) pour recevoir les fonds de l'Association des Amis de l'ICIG (AAICIG) qu'il avait créée, déclarée et publiée en 1972.

Le 12 février 1990, le Professeur Jean Loygue s'engagea par écrit à restituer les fonds de l'ICIG gérés par Claude-Bernard. Le 10 octobre 1990, conformément aux décisions du conseil d'administration, il annonça à Georges Mathé que le « Centre propre » fictif de Claude-Bernard à Paul-Brousse, créé en 1960 pour trente ans, venait à terme et que l'ICIG retrouvait son indépendance de gestion, ce qui paraissait logique.

Mais dès le lendemain, le nouveau Secrétaire général de l'Association Claude-Bernard fit occuper le bureau du Professeur Mathé, qui fût empêché d'y accéder. Il rédigea ensuite une note de service selon laquelle « nul » ne pouvait se réclamer de l'ICIG sans l'autorisation de l'Association Claude-Bernard. La dépossession était complète puisque Georges Mathé personnifiait l'ICIG depuis trente ans. Ses documents et archives furent séquestrés, son courrier détourné et ouvert et les dons et legs captés (alors qu'ils portaient généralement la mention « pour les recherches du Professeur Mathé »). C'est ainsi qu'entre 1990 et 1994, 14 legs effectués au nom de Georges Mathé auraient été remis à l'Association Claude-Bernard. Pour que justice soit faite, le Professeur Mathé s'adressa aux tribunaux afin que s'accomplisse le vœu des donateurs et légataires de financer ses recherches sur le cancer.

Le Tribunal de Grande Instance comprit l'extrême complexité du problème résultant de l'imbrication de divers éléments hétérogènes sous la houlette de Georges Mathé, dont l'incompétence juridique n'avait pas permis l'établissement d'un organigramme clair de l'ICIG. Ces failles administratives allaient être exploitées par le Secrétaire général de l'Association Claude-Bernard qui refusa la médiation proposée par le tribunal. En 1992, le Professeur Mathé fut débouté par la Cour d'Appel de Paris. Il lui fut même interdit d'utiliser les sigles de l'Institut qu'il avait créé et dirigé pendant trente ans.

Scandalisé par ce qu'il considérait comme un déni de justice et comme une trahison de la volonté des donateurs qui lui avaient fait confiance, Georges Mathé publia dans la presse, en mai 1992, une lettre ouverte accusant le Maire de Paris de retenir indûment les fonds destinés à ses recherches et annonçant qu'il renvoyait au Président François Mitterrand toutes les décorations qui lui avaient été attribuées dans les Ordres du Mérite et de la Légion d'Honneur.

Georges Mathé demanda à la Cour des Comptes régionale d'Ile de France de contrôler les finances de l'association Claude Bernard. La Cour confirma le manque de transparence des comptes et l'augmentation conséquente des fonds depuis 1989. De 1990 à 1994, les placements effectués par l'Association étaient passés de 75,7 millions de Francs à 182,5 millions, soit une augmentation de 141%, ce que Mathé interprétait comme le résultat d'une main basse effectuée sur les dons et legs destinés à ses recherches.

Georges Mathé portant inlassablement le scandale devant les tribunaux et les media, l'affaire était devenue publique. Le Professeur Christian Cabrol qui était Vice-président du conseil d'administration de l'Association Claude-Bernard, en devint le Président en 1995. La même année, l'Association Claude-Bernard offrit au Professeur Jean-Louis Misset, qui avait repris en 1989 la responsabilité du service hospitalier créé par Georges Mathé et dont elle sem-

blait reconnaître la légitimité, 28 millions de Francs et les crédits d'une Fondation déclarée au Lichtenstein (où l'association Claude Bernard avait transféré un legs de 40 millions de Francs destiné aux travaux du Professeur Mathé) de manière qu'il puisse financer les salaires de l'ICIG pendant cinq ans. Ces sommes furent complétées par celles que récupèrera l'Association institut du cancer et d'immunogénétique (AICIG) qu'avait créée le Professeur Misset en 1992, avec presque le même intitulé que celles qu'avait déclarées Georges Mathé en 1972 (AAICIG) et 1990 (AICIG). Cela permit à l'ICIG et de payer son personnel et donc de continuer à fonctionner. Mais une importante partie des sommes en cause (une vingtaine de millions de Francs) semblait s'être « évaporée ».

Georges Mathé pensait que ces sommes avaient été détournées pour financer des campagnes électorales. Il dénonçait la participation de la Préfecture de Paris-Ile de France dans le système aboutissant à l'empêcher de recevoir des dons et legs portant son nom, à l'instigation de l'Association Claude-Bernard en raison des liens statutaires entre les deux administrations. Mathé se présenta donc, pour protester, comme suppléant de Jean-Jacques Walter, sous l'étiquette « La majorité dans l'honneur » aux élections de 1997 contre Jean Tibéri dans le cinquième arrondissement de Paris. Quant à l'Association Claude Bernard, elle sera dissoute en septembre 2003.

Georges Mathé vérifiait l'exactitude de l'opinion du Général de Gaulle selon laquelle « la vieillesse est un naufrage »... et la chute est encore plus dure pour qui n'a vécu que pour son métier : en 1990, le Professeur Mathé qui avait conçu et fait construire l'ICIG et qui en avait fait un centre de niveau international, assista au démantèlement de son œuvre et dut repartir à zéro, seul et sans moyen, pour poursuivre son travail de recherche.

L'Hôpital suisse d'Issy-les-Moulineaux lui permit de créer l'ICI (Institut de cancérologie et d'immunologie) qu'il finança sur son propre salaire. Il devint aussi consultant à l'Hôpital européen de Rome, à l'Hôpital oncologique de Sofia et à l'Hôpital civil de Belgrade. En

1991, il aida le Docteur Zade Durovic à créer et développer l'association Danube-Dunav, destinée à faciliter l'hospitalisation en France de malades yougoslaves et l'acheminement de médicaments aux victimes civiles des conflits de la région.

Tout en continuant à travailler sur le Cancer, Georges Mathé s'intéressait toujours au Sida, qui relevait de l'immunologie et de l'hématologie, ses domaines de compétences. Il mit alors au point, plusieurs années avant la trithérapie, un traitement optimal à base de plusieurs molécules données en alternance pour limiter leur toxicité et les résistances. Il avait utilisé deux de ces molécules contre le cancer (l'acriflavine et l'hydroxy-méthyl-ellipticine), deux autres étaient suisses (névirapine et nelfinavir) et la quatrième japonaise (bestatine). Il utilisait de surcroît huit médicaments conventionnels.

N'ayant plus aucun moyen financier, il revint à une pratique « artisanale » de la médecine et traita, de façon individualisée, dix malades, parvenus à une phase du Sida très avancée et résistants à l'AZT. Ils s'étaient adressés à lui personnellement pour être soignés hors protocole et sans tirage au sort. Ils avaient tous donné un consentement éclairé écrit au traitement conçu pour leur cas particulier. Il les recevait en consultation toutes les trois semaines, pour adapter les nombres et les combinaisons des produits en fonction des risques de résistance et de toxicité.

Ne conduisant aucun essai clinique officiel dans lequel il aurait pu intégrer son traitement des malades atteints de Sida, il se fondait sur le serment d'Hippocrate et sur le Code de déontologie médicale, selon lequel il ne peut être reproché à aucun médecin d'utiliser un médicament, sous sa responsabilité, dans les cas particuliers où il le juge nécessaire. Il avait aussi demandé l'aval du Comité d'éthique présidé par Pierre Arpaillange.

Le Professeur Mathé fut néanmoins victime, à partir de 1997, de tracasseries bureaucratiques de la part de l'Agence du Médicament. Créée en 1993, l'Agence du Médicament



est devenue AFSSAPS en 1999. Cette même année, l'acharnement dont Georges Mathé était l'objet a abouti à lui interdire de poursuivre ses traitements pour « exercice illégal de la pharmacie et recherche biomédicale illégale » et de recevoir tout don destiné à financer ses recherches, ce que les Préfets étaient chargés d'appliquer. Il a donc été contraint de quitter l'Hôpital suisse et de confier ses malades, traités pour certains depuis sept ans, à d'autres thérapeutes. Cependant, plusieurs années plus tard, ses patients se portaient bien et il le savait.

Dans *L'Homme qui voulait être guéri*, Georges Mathé avait défendu la nécessité de préserver le rapport humain entre le malade et son médecin et le caractère unique de chaque cas individuel. Il déplorait l'abus d'examens et de recours aux machines en lieu et place d'auscultation, les excès de la médecine de groupe qui plaçait les malades dans des catégories au lieu de leur appliquer des thérapies individuelles, le remplacement du colloque singulier entre le médecin et son malade par des décisions prises par des comités d'experts pluridisciplinaires, le poids de l'économie dans la pratique médicale et surtout l'utilisation de placébos. Il pensait que la médecine moderne et scientifique (qu'il avait contribué à développer) devait s'appuyer sur le médecin de famille et le respect du serment d'Hippocrate.

Sa morale professionnelle consistait à accomplir, aussi bien que possible, ce travail d'artisan qu'est celui du médecin-chercheur, en obéissant à un principe, devenu obsession : l'efficacité. Il exerçait le métier de médecin scientifique avec passion, considérant qu'il apportait autant de bonheur intellectuel que la création artistique pour les grands peintres, sculpteurs et compositeurs. Au-delà de la joie profonde de guérir un enfant condamné par une maladie ou de convertir un pronostic pessimiste en espoir rassurant, le terme de découverte traduisait pour lui une aventure créatrice.

A la fin du roman, le médecin qui personnifie ses idées est jugé et condamné pour pratique illégale de la médecine. Georges Mathé avait rédigé ce livre prémonitoire en 1985, douze ans avant d'être lui-même taxé d'exercice illégal de la pharmacie et d'être enjoint en 1999 de mettre fin aux soins qu'il prodiguait à ses malades... On sait, depuis le procès fait à Lavoisier, que « la République n'a pas besoin de savants ».

On aurait pu craindre que cet homme, victime de tant d'acharnement et de tant d'injustice, cède alors à la tentation d'imiter l'écrivain Yukio Mishima, qu'il admirait tant et qui avait fait de sa mort un symbole... Mais il se releva, une fois encore courageusement, et se remit au travail, effectuant des présentations annuelles à l'Académie royale du Maroc, publiant dans des revues scientifiques et aidant le Centre Médical International pour l'Europe de l'est à Belgrade.

Catherine Gaston-Mathé



RETOUR A VILLEJUIF

La dernière cellule



Les retrouvailles de Georges Mathé et Léon Schwartzberg, chez Maurice Schneider, à Nice, en 2001

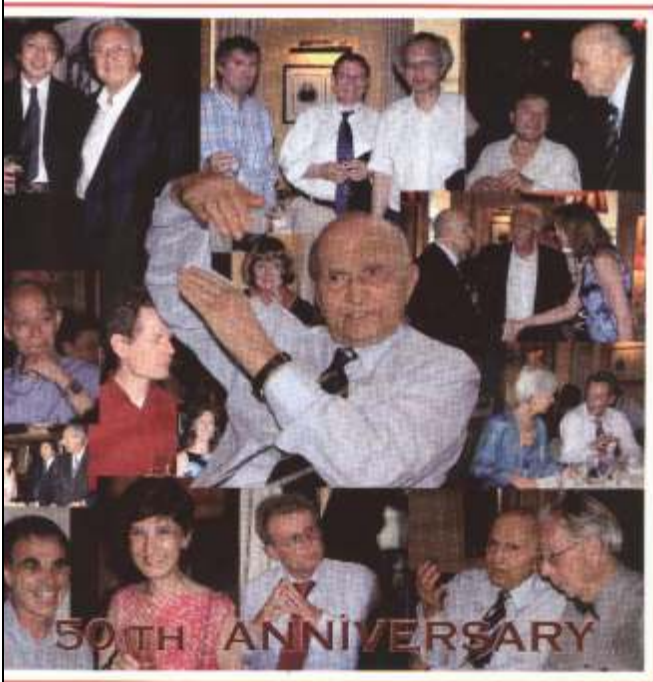
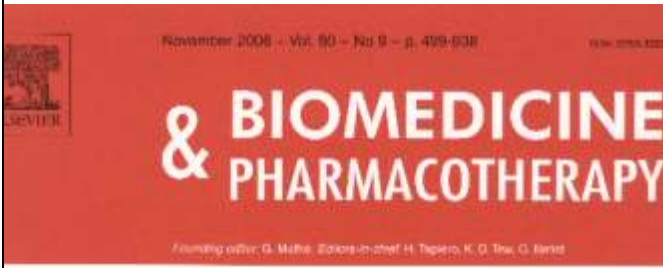
Le Prix Medawar de la Société internationale de transplantation fut décerné au Professeur Mathé en 2002, mais la maladie l'empêcha de se rendre à la cérémonie où le Professeur Thomas Starzl lui rendit un vibrant hommage. On pense à la redécouverte du *Napoléon* d'Abel Gance par Coppola en 1981, accueillie par le « c'est trop tard » du cinéaste, citant lui-même Beethoven.

Georges Mathé et Léon Schwarzenberg, que la vie avait séparés, eurent le bonheur de se retrouver en 2001, grâce à leur ancien élève, le Professeur Maurice Schneider. Sous l'œil bienveillant de ceux qui avaient organisé ce « traquenard », Georges, goguenard, s'approcha de Léon et lui dit en bougonnant : « T'en as une belle cravate, Léon ! ». Ce propos historique fit fondre la glace entre les deux vieux amis, tous deux alors atteints de la maladie qu'ils avaient combattu ensemble pendant plus de trente ans et dont Léon est mort en 2003, à l'ICIG, dans le service créé par Georges.

Georges Mathé y était revenu depuis peu, vivre entre ses fidèles, le reste de ses jours. Il avait remis sa blouse blanche et sa capote bleu marine et suivait discrètement les consultations et les réunions de staff du Professeur David Machover. Il s'émerveillait des qualités du service qu'il avait conçu, retrouvant des malades qu'il avait guéris, des infirmières qu'il avait formées, découvrant les jeunes médecins. Il dévorait la littérature scientifique qui paraissait en cancérologie et en immunologie et se passionnait pour les progrès en cours.

L'Académie nationale de médecine lui décerna en 2004 sa Grande Médaille et il participa à plusieurs congrès de l'ESMO, ainsi qu'à des congrès médicaux en Chine en novembre 2007 et juin 2008. Il fit une brillante intervention sur l'histoire de la médecine en 2006, à l'occasion du cinquantième anniversaire de la revue *Biomedicine and Pharmacotherapy*. Il participa en novembre 2007, à Belgrade, à l'inauguration de l'Hôpital de cancérologie portant son nom. Il

La dernière cellule



Georges Mathé et Gérard Milhaud, à l'occasion des 50 ans de la revue "Biomedecine", Paris, 2006.

contribua, en 2007 / 2008, à la guérison d'un dernier cancer, grâce à la polythérapie qu'il avait toujours prônée. Enfin, le 14 janvier 2009, à l'âge de 86 ans, il donna une magistrale conférence, sans une note, pour le jubilé de la greffe de moelle effectuée sur les savants yougoslaves. Sans trop s'attarder sur le passé, il rappela aux jeunes chercheurs présents dans la salle, les voies futures de la recherche (cellules souches, clonage, anticorps monoclonaux, thérapie génique, prévention des pandémies des virus...). Il dit et répéta que, plutôt que de regarder vers le passé, il fallait se tourner vers l'avenir.

Et puis, considérant probablement qu'il avait achevé sa mission, après avoir oeuvré sans relâche pour la médecine pendant plus de 60 ans, il écrivit sur son agenda, au 15 janvier 2009, « dernier jour » et se laissa détruire à petit feu par sa vieille ennemie la maladie, pendant un an et demi, avec une lucidité totale quant à son pronostic. Il était « chez lui », dans « son » service ; l'équipe soignante du Professeur David Machover veillait sur lui avec compétence, dévouement et respect. Il n'avait pas peur de la mort ; il la connaissait bien pour avoir souvent accompagné ses malades jusqu'au bout de leur parcours. Et puis, il décida d'en finir avec son calvaire en refusant toute alimentation à partir du 9 octobre 2010.

Alors, se souvenant sans doute d'avoir été témoin de la mort d'une petite fille qui, sentant sa fin approcher, avait prié sa mère de lui faire quelques courses pour qu'elle n'y assiste pas, puis s'était allongée et s'était laissée mourir calmement comme si elle allait enfin être délivrée d'une existence injustement pénible, il est mort dans la nuit du 14 au 15 octobre 2010, passant de la conscience à l'inconscience. Il n'avait exprimé aucune crainte, il avait simplement murmuré à sa famille venue lui manifester son affection, le mot : « mourir » avant de fermer les yeux. Et après, il n'y avait plus de problème...

La dernière cellule

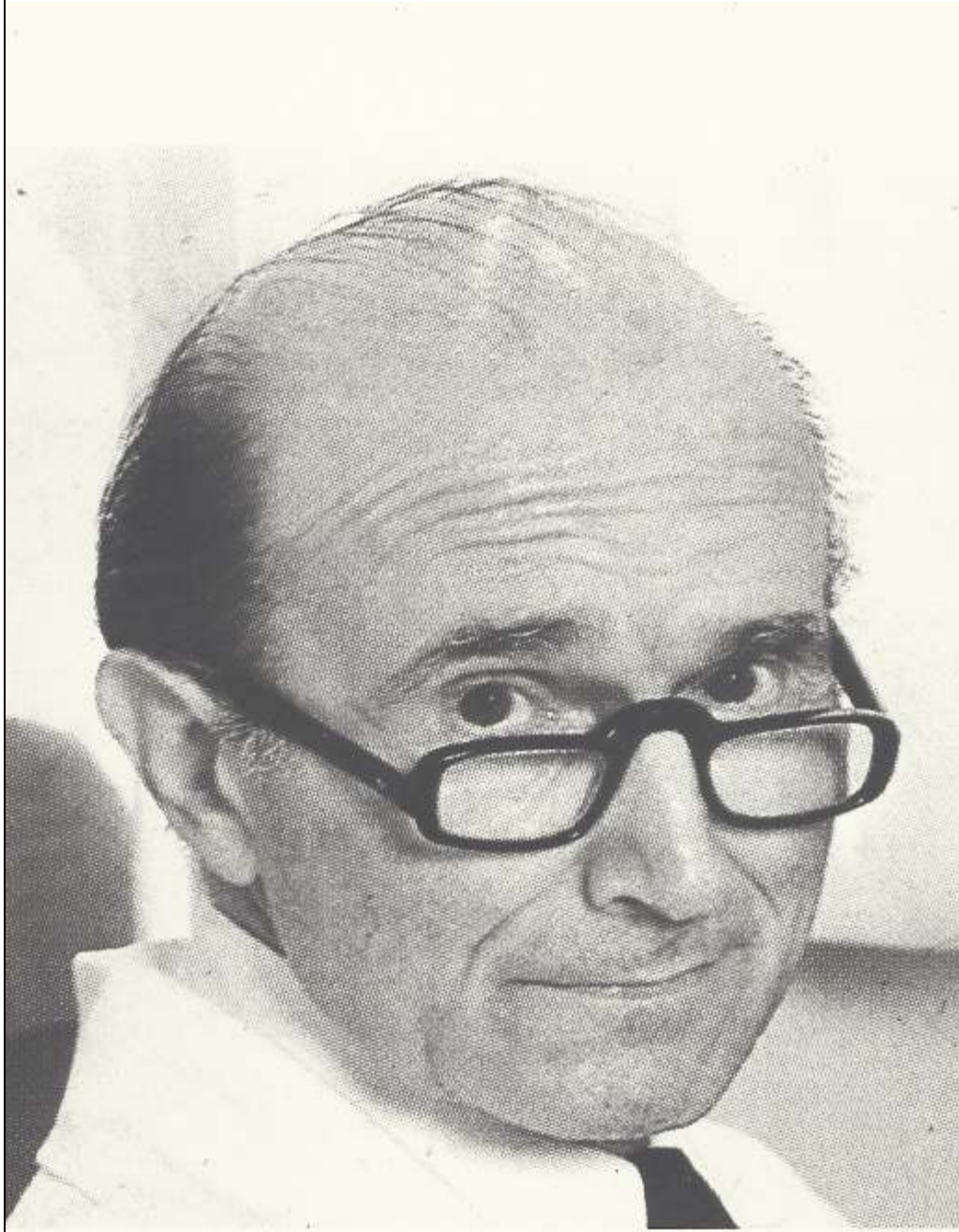


Hôpital Georges Mathé, Belgrade, 2007.

De gauche à droite : Docteur Vladimir Kovcin, directeur de l'hôpital, Georges Mathé, l'artiste Lubisa Mancic (auteur de la plaque) et Radojko Maksic, l'un des Yougoslaves irradiés ayant bénéficié d'une greffe de moelle en 1958.

La dernière cellule

La dernière cellule Catherine Gaston-Mathé



BIBLIOGRAPHIE

La dernière cellule

PRINCIPAUX OUVRAGES DE GEORGES MATHE

OUVRAGES SCIENTIFIQUES

- *Physiologie normale et pathologique du métabolisme de l'eau* (avec J. Hamburger), Paris - 1952 - Flammarion
- *La Greffe*, aspects biologiques et cliniques (avec J.L. Amiel), Paris - 1961 - Masson
- *Aspects histologiques et cutologiques des hématosarcomes* (avec G. Séman), Paris - 1963 - Maloine
- *L'aplasie myelo-lyphoïde de l'irradiation totale* (avec J.L. Amiel et Léon Schwarzenberg), Paris -1965- Gauthier-Villars
- *Sémiologie médicale* (avec G. Richet), Paris - 1965, 1973, 1976 et 1981 Flammarion. Edition italienne - Gollardica. Edition espagnole - Jim's
- *Therapeutic strategy in acute leukaemias*. Londres - 1969 - Queen Ann Press
- *Bone marrow transplantation and white cell transfusions* (avec J.L. Amiel et L. Schwarzenberg), Springfield - 1971 – Thomas
- *Nomenclature, Méthodologie et Résultats des Essais cliniques dans les Leucémies aiguës*, Springer Verlag, Heidelberg, 1973
- *La Chimiothérapie des Cancers* (avec Larysse A ; Kenis Y) Springer Verlag, New York et l'Expansion scientifique française, Paris 1974
- *Cancérologie à l'usage du Praticien et de l'Etudiant*, L'Expansion scientifique française, Paris 1976
- *Lymphocytes, Macrophages and Cancers*, Springer Verlag, Heidelberg 1976
- *Neoplastic diseases of haemotopietic and lymphoid tissues* (avec H. Rappaport), Genève - 1976 - WHO. Edition française - 1976 - OMS
- *Cancer Immunotherapy*. New York - 1976 - Springer. Edition française - Expansion Scientifique
- *Cancérologie* (avec A. Cattan), Paris - 1976 - Springer. Edition française
- *Pharmacologie clinique* (avec J.P. Giroux et G. Meyniel), Paris - 1978 et 1988 - Expansion Scientifique. Edition espagnole – Esam
- *Cancer chemo and immunopharmacology* ; Springer Verlag, Heidelberg, 1980
- *Anthracyclines : Etat actuel et Développements futurs*, Masson, Etats-Unis, 1983
- *Chimiothérapie et Méthodes de Traitement des Cancers*, Masson Paris, 1983
- *Aspects physiopathologiques de l'épidémiologie des Cancers*, Elsevier, Amsterdam, 1985

ESSAIS

- *Le cancer*, 1967, Paris - Plon
- *La Santé est-elle au-dessus de nos moyens ?* (avec Catherine Mathé), Paris - 1970 Plon
- *Le temps d'y penser*. Paris - 1974 - Stock
- *Dossier Cancer*. Paris - 1974 - Stock. Edition russe : Mir. Edition italienne : Rissoli. Edition espagnole : Grijalbo
- *Peintures d'enfants, leçon de vie* (avec Monique Joly-Mathé et Didier Rocher), Paris - 1985 - Dessain et Tolra
- *Medical ethics and/or ethical medicine* (avec D.V. Razis et Martine Jodeau-Grymberg), Amsterdam - 1989 - Elsevier
- *SIDA, sceaux, sexe, science*. Paris - 1995 - La Coutellerie. Edition italienne - Milan - 1996 - Spirali Vel
- *Quel calore che cura i tumori* (avec Paolo Pontiggia), Milano 1997, Spirali

ROMAN

- *L'Homme qui voulait être guéri*. Paris - 1985 - Robert Laffont et 1989 - Anthropos. Edition italienne - Spirali Ve. *Sur cassette* : L'Homme qui voulait être guéri
- Edition des aveugles

THEATRE

- *Nagasaki*. Paris- 1991- Anthropos
- *Le Sexe des Dieux et des Diables*. Paris- 1992- Anthropos

AUTRES PUBLICATIONS

Et plus d'un millier de publications médicales portant sur le Cancer et le Sida (greffe de moelle, immunothérapie, chimiothérapie, hormonothérapie, thermothérapie, polythérapie, chronothérapie, etc.) dans des revues scientifiques de 1947 à 2006. Une sélection opérée par Georges Mathé en 2004 figure ci-après :

- Tran Ba Loc, Mathé G & Bernard J. Essai de protection par les cellules hématopoiétiques isologues ou homologues contre la toxicité de la méthyl-bis-chloréthylamine chez la souris. Rev. Franç. Etud. Clin. Biol., 3 : 461, 1058.
- Rudovic R, Mathé G, Bernard J. Essai de protection par les cellules myéloïdes isologues et homologues contre la toxicité de la tri-éthylène-mélamine chez la souris. Rev. Franç. Etud. Clin. Biol., 3 : 159 (1958).
- Mathé G, Amiel JL, Matsukura M & Mery AM. Restoration of haemopoietic function in the irradiated mouse by means of allogeneic bone marrow grafts from several donors of different strains. Brit J Haemat, 10 : 257 (1964).
- Mathé G, Amiel JL, Brezin C & Choquet C. Comparaison de la réactivité contre l'hôte de thymocytes et de cellulaire ganglionnaires semi-allogéniques. Rev Franç Etud Clin Biol, 9 : 988 (1964)
- Jammet H, Mathé G et al. Etude de six cas d'irradiation totale aigue accidentelle. Revue Française d'Etudes Cliniques et biologiques. IV, 226-237 (1959).
- Mathé G, Jammet H, Pendic B, Schwarzenberg L, Duplan JF, Maupin B, Latarjet R, Larrieu MJ, Kalic D & Djukic Z. Transfusions et greffes de moelle osseuse homologue chez des humains irradiés à haute dose accidentellement. Revue Française Etud Clinique Biologique, 4, 226 (1959).
- Mathé G. Lessons from the treatments of the Vinca and Chernobyl nuclear accidents victims. 9th Worlds' Congress, of international physicians for the prevention of nuclear war, Hiroshima, abstr. 51989°.
- Küss R, Legrain M, Mathé G et al. Prémices d'une homotransplantation rénale
- Küss R, Legrain M, Mathé G, Nedemy R et al. Etude de 4 cas d'irradiation totale par le cobalt radioactif (à des doses respectives de 250, 400 et 600 rads) préalable à une transplantation rénale allogénique. Rev française etudes cliniques biologiques, 7, 1028 (1962).
- Küss R, Legrain M, Mathé G, Nedey R, Camey M. Homologous human kidney transplantation. Experience with six patients. Post Grad Med J, 38, 528-553 (1962).
- Mathé G, Amiel JL, Schwarzenberg L, Cattan A & Schneider M. Haemopoietic chimera in man after allogeneic (homologous) bone marrow transplantation. Control of the secondary syndrome. Specific tolerance dur to the chimerism. Brit. Med J, 5373 : 1633 (1963).
- Mathé G, Schwarzenberg L, Vries M Jde, Amiel JL, Cattan A, Schneider M, Binet JL, Tubiana M, Lalanne C, Nordmann R & Schwarzmann V. Les divers aspects du syndrome secondaire compliquant les transfusions de moelle osseuse ou de leucocytes allogéniques chez des sujets atteints d'hémopathies

- Mathé G, Thomas ED, Ferrebee JW. The restoration of marrow function after lethal irradiation in man. A review. *Transplant Bull*, 1959 ; 6 : 407
- Mathé G, Amiel JL, Schwarzenberg L, Schneider M, Catttan A, Schlumberger JR, Hayat M, Vassal F de, Jasmin C, Rosenfeld C, Choay J and Trolard P. Greffe de moelle osseuse allogénique chez l'homme prouvée par six marqueurs antigéniques après conditionnement du receveur et du donneur par le sérum antilymphocytaire. *Rev Franç Etud Clin Biol.*, 13, 1025, 1968.
- Mathé G, Pouillart P, Lapeyraque F. Active immunotherapy of mouse RC 19 and EGI leukemias applied after the intravenous transplantation of the tumor cells. *Experientia*, 27, 446 (1971).
- Mathé G, Halle-Pannenko O, Bourut C. Active immunotherapy of AKR mice spontaneous leukemia ; *Europ. J Clin Biol Res.*, 17, 900 (1972).
- Thompson RB, Alberola V & Mathé G. Evaluation of surgery, chemotherapy and immunotherapy on the Lewis lung tumor : *Europ J Clin Biol Res*, 17, 900 (1972).
- Mathé G, Halle-Pannenko O & Bourut C. Effectiveness of murine leukemia chemotherapy according to the immune state ; *Cancer Immunol. Immunother*, 2, 139-141 (1977).
- Mathé G, Halle-Pannenko O & Bourut C. BCG in cancer immunotherapy II. Results obtained with various BCG preparations in a screening study for systemic adjuvants. *NCI Monog* ; 39, 109 (1973).
- Mathé G, Amiel JL, Schwarzenberg L, Schneider M, Catttan A, Schlumberger JR, Hayat M, De Vassal F. Active Immunotherapy for acute lymphoblastic
- Oldham RK, Weiner RS, Mathé G, Bréard J, Simnler MC, Carde P & al. Cell-mediated responsiveness of patients with acute lymphocytic leukemia in remission. *Int J Cancer* ; 1976 ; 17 : 326.
- Tursz T, Hors J, Amiel JL & Mathé G. HLA phenotypes in long-term survivors treated with BCG immunotherapy for childhood ALL. *N England J Med*, 1, 1250 (1978).
- Mathé G, Eriguchi M. Scientific criticisms of the comparison of exponential disease-free survival curves. *Biomed. Pharmacother.*, 42, 177-186 (1988).
- Schally AV, Redding TW, Paz-Bouza JI, Comaru-Schally AM, Mathé G. Current concept for improving treatment of prostate cancer based on combination of LH-RH agonists with other agents. In : Murphy G, Küss R, Khoury S, Chatelain C, Denis L (eds) *Prostate cancer part A : research endocrine treatment and histopathology*. Liss, New York, p 173.
- Jasmin C, Chermann JC, Jarret O, Mathé G et al. Effect of STAS JLSV and silicotungstate on the replication of murine sarcoma virus (Moloney) and polio-virus,

- in : 5th international symp. On comparative leukemia research, Bâle, 1973, Karger.
- Maral R, Bourut C, Chenu E, Mathé G. Experimental in vivo cross-resistance of vinca alkaloid drugs. *Cancer chemotherapy and Pharmacology*, 5 : 197-199, 1981.
 - Maral R, Bourut C, Chenu E, Mathé G. Experimental antitumor activity of 5-nor-anhydrovinblastine, navelbine. *Cancer Letters*, 22 : 49-54, 1984.
 - Maral R, Bourut C, Chenu E, Mathé G. Experimental in vivo cross resistance of Vinca alkaloid drugs. *Cancer chemotherapy Pharmacology*, 1981, 5, 197.
 - Mathé G, Cortes-Funes H. Vinorelbine : A Key option in cancer chemotherapy ; *Drugs supplement* (1992).
 - Ribaud P, Alcock N, Burchenal J, Young C, Muggia & Mathé G : Preclinical trial in baboon and phase 1, 2 trial and pharmacokinetics in man of malonato-platinum. *Proc. AACR*, 20, 338 (1979).
 - Mathé G, Kidani Y, Noji M, Maral R, Bourut C & Chenu E. Antitumor activity of I-OHP in mice. *Cancer Letters* ; 27 : 135-143 (1985).
 - Mathé G, Kidani Y, Triana K, Brienza S, Ribaud P, Goldschmidt E. A phase I trial of trans-I-diamino-cyclohexane oxalato-platinum (I-OHP). *Biomed. Pharmacother.* 40? 372 (1986).
 - Mathé G, Kidani Y, Segiguchi M & al. Oxalatoplatinum or L-OHP, a third-generation platinum comolex : An experimental and clinical appraisal and preliminar comparison with cis-platinum and carboplatinum ; *Biomed. Pharmacother.*, 43, 237-250 (1989).
 - Machover D, Goldsmidt E, Chollet P, Metzger G, Gaget H 1 Mathé G. Treatment of advanced colorectal and gastric adenocarcinomas with 5-Fluorouracil and high-dose folinic acid. *J Clin Onc.*, 4, 685-696 (1986).
 - Mathé G, Chenu E, Bourut C. Virostatic in vivo effect of ellipticum on Friend's retrovirus infection (a model of HIV infection). *Biomed Pharmacother.*, 44 : 1-3 (1990).
 - Mathé G, Chenu E, Bourut C, & al. Amino-acridines action of Friend's retrovirus in relation to their molecular ionization, *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 43 : 235-236 (1989).
 - Mathé G, Pontiggia P, Blanquet D, Hag F. Viral and immunological follow up of 4 to 9 years of AIDS treatment by quadruple combinations of virostatics including integrase inhibitors, in short sequences differing by drug rotation ; *Acta Pharmacologica Sinica* ; 23, 1-15 (2002).
 - Mathé G & al. Will killing the last HIV particle cure AIDS patients ? *Biomed Pharm.*, 50 : 473-479 (1996).
 - Mathé G. The Kinetics of cancer cells and of HIV1 : the problem of cell and virus

- rebound and latency. *By a medicine and pharmacotherapy*, 52, 413-420 (1998).
- Mathé G, Canon C, Goutner A, Ogier C, Reizeinstein. The common acute lymphoid antigen in blood marrow and lymph nodes in lymphoid malignancy at diagnosis and in remission. *5th Intern Immunol Yoto* ; 8-21 (1983).

 - Mathé G, Morette C, Hallard M, & al. Changes in the level of blood suppressor CD8+CD57+ lymphocytes when HIV1 p24 antigen reappears in the blood. *Biomed. Pharmacother*, 48 : 3 (1994).
 - Mathé G. Are recombinant interleukins more or less therapeutically effective than their exogenous inducers ? *Biomed Pharmacother* ; 48 : 413-415 (1994).
 - Florentin I, Bruley-Rosset M, Mathé G. In vivo stimulation by tuftsin. *Cancer Immunology Immunotherapy*, 5 : 215 (1978).
 - Bruley-Rosset M, Hercend T, Mathé G. Immunorestorative capacity of tuftsin after long term administration to aging mice. *Ann NY Acad Sci*, 419 : 242 (1983).
 - Mathé G. Do tuftsin and bestatin constitute a biopharmacological immunoregulatory system ? *Cancer detection and prevention*, 1 suppl. : 445 (1997).
 - Bruley-Rosset M, Florentin I, Kiger N, Schulz J, Mathé G. Restoration of impaired immune functions of aged animals by chronic bestatin treatment. *Immunology*, 38 : 75-83 (1979).
 - Andrade-Mena CE, Orbach-Arbouys S, Mathé G. Aclacinomycin inhibits the development and expression of suppressor cell activity to contact sensitivity, *Immunopharmacology*, 10, 19 (1985).
 - Andrade-Mena CE, Orbach-Arbouys S, Mathé G. Blockage of suppressor T-cell activity by in vitro incubation with aclacinomycin. *IRSC Med. Sci*, 13, 555 (1985)
 - Orbach-Arbouys S, Andrade-Mena CE, Mathé G. Reversal of immunological tolerance by aclacinomycin through inhibition of suppressor cell activity. *Cell Immunol.*, 81, 384 (1983).
 - Orbach-Arbouys S, Mathé G. Immunomodulators and/ or immunoregulators directed to different immune cell or function targets, and their combinations. *Exp. Hematol.*, 16 (6) 535 (1988).

