

Risque nucléaire

&

Seconde partie

radiations ionisantes

En ouvrant le dossier du risque nucléaire à l'occasion du XX^e anniversaire de Tchernobyl évoqué avec **Maurice Tubiana** (AIHP 1946) et **André Aurengo** (AIHP 1976), on ne parlait pas encore de la série d'accidents de surdosage radiothérapeutique d'Épinal ni de la sinistre affaire Litvinenko. Pour cette seconde partie, à la liste annoncée des entretiens accordés par **Thérèse Planiol** (AIHP 1947), le **Prix Nobel Roger Guillemin**, **Georges Mathé** (AIHP 1948), **Alain Laugier** (AIHP 1956), **Gabriel Kalifa** (AIHP 1970) viennent s'ajouter les noms de **François Reboul** (AIHP 1969), Directeur de l'Institut Sainte-Catherine en Avignon, **Pierre Carli** (AIHP 1978), Directeur du Samu de Paris, et **Jean-Marc Cosset** (AIHP 1970), de l'Institut Curie, pour tenter d'approcher le seuil maximal d'exhaustivité d'appréciation du risque lié aux rayonnements ionisants à rapporter à leurs bienfaits irremplaçables aujourd'hui dans le domaine de l'exercice médical au quotidien. *L'Internat de Paris* ne peut pas faire moins qu'Yves Calvi, animateur d'un remarquable C dans l'air (France 5) en pleine campagne du Père Noël 2006 sur un sujet qui préoccupe plus profondément qu'on ne le croit les médecins, leurs malades et le public à ne pas taxer trop vite de parano-hypochondrie irraisonnée. Et **Pierre Godeau** (AIHP 1954), notre référence **ès-médecine interne**, d'introduire académiquement pour lier les deux fascicules...

**Pierre
Godeau
AIHP 1954**

Professeur émérite

Ancien Chef de Service

de Médecine Interne

Hôpital de La Pitié, Paris

De l'Académie Nationale de Médecine

Pierre Godeau, vous êtes le phare de la médecine interne issu de l'école de Fred Siguier (AIHP 1933). Une nouvelle menace pèse sur l'humanité qui oblige tout praticien à connaître l'épidémiologie et les manifestations cliniques de l'exposition aiguë ou chronique aux radiations ionisantes. Comment concilier la nécessité d'utiliser nos outils et naviguer entre sécurité et devoir de précaution sans vivre dans une angoisse irraisonnable et irraisonnée au quotidien ?

Pierre Godeau : Rassembler les éléments d'un dossier consacré aux radiations ionisantes conduit inévitablement à évoquer l'**angoisse existentielle et métaphysique qui se rattache au risque nucléaire**. Enfouie au fond de notre inconscient depuis le cataclysme hautement symbolique d'Hiroshima et de Nagasaki, elle resurgit avec fracas à chaque alerte, amplifiée et potentialisée par la médiatisation. C'est un peu le même processus en négatif que

les injections de rappel qui viennent stimuler les défenses immunitaires établies par la vaccination !

Il est toutefois significatif d'opposer la vaguelette soulevée en France par l'accident de Three Mile Island en Pennsylvanie et le véritable tsunami déclenché par Tchernobyl. Et pourtant, les conséquences du premier accident ont été dramatiques pour les USA puisqu'elles ont abouti au gel de la production d'électricité d'origine nucléaire dont on mesure aujourd'hui l'ineptie.

A l'heure de la mondialisation et du développement exponentiel des moyens de communication, tout nouvel incident, même mineur, risque désormais de déclencher un mouvement de panique universel. L'information, géographiquement limitée il y a une trentaine d'années, est aujourd'hui accessible à tous. **Ceci souligne l'importance de la qualité de la communication** ; sans viser à la transparence totale et à la vulgarisation des incertitudes scien-

Dossier

tifiques susceptibles de générer cet état de panique, elle doit viser à donner en termes simples, compréhensibles par le grand public, toutes les informations utiles encadrant les mesures d'urgence indispensables. On en saisit aujourd'hui l'importance car le reproche adressé vingt ans après aux responsables du SCPRI et débouchant sur un procès met plus en cause une insuffisance d'information qu'un erreur dans la gestion du risque qui n'a été jusqu'ici nullement démontrée. On mesure ici les conséquences fâcheuses de l'état d'esprit ambiant stimulé par le spectre du principe de précaution. Les conséquences désastreuses d'une application irrationnelle et systématique de ce principe dans le domaine de la Santé justifieraient un autre débat.

Quoiqu'il en soit, il ne suffit pas de se voiler la face et de s'isoler dans une tour d'ivoire en laissant s'agiter la foule. **Toute erreur d'information réellement scientifique et contrôlée ouvre en effet la porte aux supputations les plus folles** amplifiées par l'ignorance, la mauvaise foi, les a priori philosophiques ou politiques, la naïveté collective et la candeur des bien-pensants manipulés par quelques leaders d'opinion machiavéliques ou paranoïaques. Mieux vaut établir dès le départ en quelque sorte un "état des lieux" que de tenter de redresser la barre a posteriori avec le risque d'être accusé d'avoir caché la vérité.

De même que le risque zéro n'existe pas et n'est pas plus accessible que la pierre philosophale, **la "vérité vraie" avec un grand V reste une illusion**. Ce que le consensus scientifique enregistre aujourd'hui comme vérité risque d'être totalement remis en question dans les années à venir. Souvenons nous du neurologue portugais Egas Moniz ! Il obtint un Prix Nobel en 1949 pour ses travaux sur la lobotomie préfrontale mais aussi sur l'artériographie carotidienne que réalisait son radiologue dès 1928 avec du *Thorotrast*, c'est-à-dire du thorium radioactif, émetteur de rayons alpha comme le polonium ; il dut être interdit à la vente vingt-cinq ans plus tard à la suite des cancers réticulo-endothéliaux mortels qu'il induisait à long terme. Plus souriante mais aussi témoin de la naïveté enthousiaste qui naquit avec la découverte de la radioactivité artificielle, l'histoire vraie de l'Eau Radioactive qui trônait publicitairement sur les tables de l'auberge familiale de la Chaldette, dans l'Aubrac, en Lozère, il y a cinquante ans ! Qu'en diraient les écologistes d'aujourd'hui quand la station est promue sous le thème du tourisme vert alors que la radioactivité n'a pas changé d'un milliSievert depuis lors ?

En se penchant sur le passé, on analyse mieux l'évolution des esprits en présence de l'innovation scientifique et biotechnologique dont l'étude des radiations ionisantes n'est qu'un exemple privilégié. **Phase d'enthousiasme initial** combien justifié devant l'intelligence, le dynamisme, la qualité humaine et l'abnégation des chercheurs, qu'ils soient ou non récompensés par un Prix Nobel, on reste confondu, un siècle plus tard, et admiratifs de l'action prodigieuse de ces êtres d'exception. Dans un deuxième temps, les applications pratiques de la découverte initiale se multiplient, médias et grand public s'en emparent et c'est peut-être là que **le principe de précaution pourrait trouver une justification partielle**. En effet, l'oubli des risques, éventuellement authentifiés par le nombre de médecins ou physiciens qui ont laissé leur vie au service de leur discipline, peut aboutir à une inflation incontrôlée et à une utilisation abusive des procédés d'exploration.

La grande vague des examens radiologiques inutilement répétés et la diffusion des explorations radiologiques dans toutes les disciplines médicales insuffisamment informées des risques inhérents à ces techniques ont abouti à des abus dont les conséquences ont été longtemps méconnues. Qu'il me suffise de rappeler que l'essor de la cardiologie moderne avait justifié dans la décennie 1955-1965 la pratique d'un examen radioscopique de tout consultant en cardiologie : le R2 s'ajoutait au K12 de l'électrocardiogramme à la nomenclature de la S.S. A côté de ces examens routiniers du cardiologue de base, le développement spectaculaire des modes d'exploration de plus en plus sophistiqués et de la cardiologie interventionnelle a fait prendre également des risques importants à l'élite de ces cliniciens.

Actuellement le désir légitime de limiter les explorations vulnérantes ou agressives aboutit à une multiplication des investissements dans des **investigations dites non invasives**, plus confortables pour les patients mais comportant pour beaucoup d'entre elles une irradiation dont il faut bien apprécier l'intensité. C'est le problème général du rapport bénéfice-risque qui est ici illustré. Tout geste médical, toute intervention thérapeutique doivent être évalués dans cette optique et il faut résister à la tentation d'obtenir une belle image ou un dossier complet si ceci ne débouche pas sur des décisions utiles aux patients ou ne s'inscrit pas dans un programme de recherche prospective rationnellement conçu.

A l'opposé, l'exagération des risques supposés des radiations ionisantes, et en particulier l'application injustifiée aux faibles doses des enseignements fournis par l'étude des doses toxiques, la méconnaissance des systèmes biologiques de résistance ou d'adaptation peuvent limiter l'usage de procédés d'explorations indispensables et faire perdre une chance de guérison à **des patients victimes d'un excès de précaution**. La dernière polémique en cours concernant les risques hypothétiques mais probablement nuls de l'IRM qui fait actuellement l'objet d'une réflexion de l'*Académie Nationale de Médecine*, illustre le malaise général ambiant et la difficulté de l'innovation médicale.

C'est pourquoi l'établissement d'un dossier consacré aux radiations ionisantes où les autorités scientifiques les plus reconnues permettent de fournir à nos collègues AIHP une information objective et certifiée, était une entreprise légitime. Il reste à en souhaiter la diffusion dans un plus large cadre qui ne soit pas limité à un cercle de privilégiés.

Propos recueillis par J-F Moreau - Entretien validé le 29.01.07

Les entretiens se déroulent dans l'ordre suivant : Gabriel Kalifa ; Alain Laugier ; François Reboul ; Pierre Carli ; Jean-Marc Cosset ; Georges Mathé ; Thérèse Planiol ; Roger Guillemain.





Gabriel Kalifa

AIHP 1970

***Chef de Service de Radiopédiatrie
Hôpital St Vincent de Paul
(GHU Ouest)***

Gabriel Kalifa, vous êtes professeur de radiologie et d'imagerie médicale à la nouvellement nommée Université & Faculté de médecine René Descartes (Paris V) et Chef du service de Radiopédiatrie de l'hôpital Saint-Vincent de Paul (SVP, GHU Ouest). Comment devient-on un expert reconnu en matière de radioprotection ?

Gabriel Kalifa : J'avais déjà une formation de pédiatre interniste lorsque j'ai découvert la radiopédiatrie au cours d'un semestre dans le service de Pierre Chaumont, à l'hôpital de Bicêtre. Après un clinicat effectué principalement aux Enfants-Malades chez Jacques Sauvegrain, j'ai été nommé, le 1^{er} janvier 1981, maître de conférences agrégé et adjoint de Jean Bennet dans son service de l'hôpital SVP. Je lui ai succédé en 1989 et n'en ai pas bougé depuis. Voici pour mon parcours général. On pourrait me reprocher de ne pas avoir souscrit à l'obligation de mobilité, si je n'avais bénéficié en 1974 d'une bourse pour passer une année chez Alexander Margulis, le gourou de la radiologie nord-américaine sinon mondiale, au *Moffitt Hospital, University of California, San Francisco*. Je suis venu à la radioprotection par le biais de mes fonctions de Secrétaire Général de l'*EUROPEAN SOCIETY OF PAEDIATRIC RADIOLOGY* pendant sept ans (1986-1994). Autour de l'Allemand

Helmut Fendel s'assembla un groupe de douze radiologues européens connu sous le nom de "*Lake Starnberg*" pour enquêter sur les réalités des mesures prises dans différents services dédiés à la radiopédiatrie à raison d'au moins 50 pour cent de leur activité globale. Il constata des disparités trop grandes d'un lieu à l'autre pour faire fi du problème. Il se réunit tous les ans pour faire le bilan de la progression des améliorations suggérées. Au fil des années, ma réputation d'expert s'est fortifiée et l'on m'a confié la présidence de la *Société Française de RadioProtection* (SFRP) de 2001 à 2003. Je me suis efforcé de la métisser en y incorporant des médecins, des fundamentalistes, des ingénieurs, des industriels concernés pour élargir le cercle des compétences de ses membres.

Les professionnels de l'imagerie médicale s'impliquent-ils effectivement dans la radioprotection ?

Il faut différencier deux aspects dans la radioprotection en médecine : celle des malades et celle des praticiens. La radioprotection est un sujet aride, autrefois très souvent et encore maintenant, le domaine électif des biophysiciens et des radiothérapeutes pour des raisons évidentes. Les radiopédiatres, notamment Jacques Lefebvre (AIHP

1934) et Clément Fauré (AIHP 1946), ont toujours été en pointe dans le domaine de la protection des enfants. Il est vrai que, à l'époque de l'après-guerre, les temps de radioscopie et le nombre de clichés à refaire pour imperfection étaient plus courants que chez les adultes. Un outil comme la roue d'Aimé, mise au point dans cet hôpital en 1950 pour maintenir les nourrissons pendant des examens radiologiques de longue durée, a été un pas très important pour la protection tant des petits enfants que des radiologues... et de leurs parents.

Qui mettriez-vous dans le *Who'sWho* ?

Peu de radiologues sont spontanément portés à s'intéresser à la radioprotection dans le cadre d'une recherche biomédicale valorisante pour leur cursus. Les experts, rares en nombre, sont très sollicités dès que leur réputation est établie. Maurice Tubiana (AIHP 1946) est toujours notre référence. André Aurengo (AIHP 1970), l'actuel président de la SFRP, siège à l'*Académie Nationale de Médecine* après le décès brutal d'André Bonnin (AIHP 1966) en 2004. Il y a un DESS de radioprotection à l'Université de Grenoble. Parmi les autres personnalités qui ont un investissement personnel important, je citerais volontiers Jean-Marc Cosset (AIHP 1970, *Institut Curie*) et Jeannine Lallemant (EDF).

Dossier

Quid des radiologues de l'AP-HP ?

La présidente en exercice du Syndicat des Electroradiologistes des Hôpitaux de Paris, Elisabeth Schouman-Clayès, AIH Strasbourg, ACCA Paris Ouest-Raymond Poincaré, Chef de service à l'hôpital Bichat, vient de réunir informellement une quinzaine de PU-PH pour faire le point sur les risques des radiations ionisantes au quotidien. Les radiologues ne doivent pas dépasser la DOSE MAXIMALE ADMISSIBLE (DMA) générale de 20mSv/an. Sa composante principale est habituellement réduite au seul rayonnement diffusé. Les bons radiologues savent bien s'en protéger. La DMA est calculée à partir de dosifilms constamment portés et correctement placés sur la pochette gauche de leur blouse, sous leur tablier plombé s'ils approchent du faisceau. Il faut toutefois tenir compte de la susceptibilité plus ou moins grande des organes irradiés.

excès d'irradiation professionnelle. Les pionniers sont toujours actifs car la discipline est jeune ! Les interventionnistes disposent de mesures spécifiques, car leurs mains sont trop souvent directement dans le faisceau de rayons X. Ils ont le droit d'utiliser des dosimètres ciblés sur certaines parties du corps plus particulièrement exposées mais tissulairement moins vulnérables : ils fixent des dosifilms dédiés sur l'index de la main opératrice la plus proche du faisceau et la dose manuelle maximale admissible est portée à 500mSv/an, strictement sur ces dosifilms, répétons-le. Or ce chiffre peut être très vite atteint. L'opérateur, trop concentré sur l'acte très minutieux, se détache de la contingence du temps de radioscopie qui peut se compter en heures et non plus en minutes sinon en secondes. Il faut donc dénoncer un effet pervers devenu préoccupant, ciblant les grands spécialistes trop sollicités pour leurs mains expertes : l'abandon

délibéré du port du dosimètre par refus d'arrêt prématuré de leur activité annuelle.

On peut donc "tricher" avec la radioprotection médicale ?

On connaît trois moyens de biaiser le contrôle de la dosimétrie professionnellement obligatoire : 1) par excès, irradier le dosifilm sous un tube ou devant son tablier plombé, 2) par défaut, le porter sur un endroit inapproprié du corps, 3) par négligence ou refus d'obéissance au règlement, l'égarer ou refuser de le porter.

Appartenir au milieu pédiatrique modifie-t'il l'abord du problème ?

Indiscutablement oui, et favorablement pour la défense de la cause de la radioprotection. Les radiopédiatres font de leur mieux depuis des décennies pour limiter les doses, les incidences, les séquences, les expositions des organes sensibles, les gonades notamment. Notez bien qu'il y a aussi des radiopédiatres interventionnistes soumis aux mêmes tourments. Nos collègues médecins et chirurgiens pédiatres s'en préoccupent également. Ils comprennent l'importance de limiter la récurrence des examens trop facilement prescrits pour des suivis de maladies chroniques, mais aussi parfois

des affections aiguës, telle une banale broncho-pneumopathie aiguë qu'ils devraient bien radiographier tous les jours.

Est-ce tellement différent chez les adultes ?

Ça ne devrait pas. Mais nous avons des soucis avec certaines techniques et certaines technologies trop ou pas assez séduisantes, les "modernes" notamment. Le médecin prescripteur devrait davantage tenir compte du nécessaire dialogue interdisciplinaire requis par les bonnes pratiques de l'art médical, avant de prescrire ou d'accepter tout et n'importe quoi. La radiologie générale dite "conventionnelle" est maintenant sécurisée grâce à l'éducation du personnel médical et paramédical, d'une part, à l'imagerie numérisée, d'autre part. On ne devrait plus voir des médecins regarder un cliché à travers une vitre sale ou un négatoscope antédiluvien. Il y a de moins en moins de "clichés nuls, à refaire". Sauf à être très souvent répétée, l'irradiation pour des examens tels une UIV ou un "rachis complet" reste dans des limites des doses très faibles, au plus de l'ordre du milligray (mGy = dose physique) et du millisievert (mSv = dose biologique).

Le CT-scanner est une imagerie numérique par excellence...

...Certes, mais les scanographes multibarettes peuvent délivrer des doses jusqu'à 40 fois supérieures pour des examens sophistiqués en coupes très fines de grandes régions du corps. Au niveau du patient, tout doit se discuter en fonction de l'intérêt de l'indication spécifique dans un cas bien précis. Il n'y a pas de scandale à irradier jusqu'à 40mGy et plus, en une fois ou deux, dans le cadre d'un polytraumatisme grave ou une malformation vasculaire complexe. Il serait regrettable qu'un "scanner céphalo-pédieux" multicoupes fines avec reconstruction 3-D devienne une prescription courante pour une symptomatologie clinique mal étudiée par un interrogatoire et un examen physique bâclés par paresse ou incompetence. Autre exemple, le coloscan est un progrès diagnostique majeur pour le gastroentérologue dont il faut user mais ne pas abuser, pour les mêmes raisons d'irradiation conséquente car cumulative sur l'abdomen et le pelvis.

Vous connaissez bien les heurs et malheurs de la coopération avec l'administration de l'AP-HP, puisque vous avez présidé le syndicat des Electroradiologistes des Hôpitaux de Paris. Comme de nombreux radiologues depuis une quinzaine d'années dans leurs hôpitaux respectifs, vous avez aussi présidé le Conseil Consultatif

Le sujet reçoit deux types de rayonnement lors d'une exposition médicale aux rayons X. 1) La zone couverte et traversée par le rayonnement direct est un volume géométrique cylindrique ou parallélépipédique ; il reçoit 100 pour cent de la dose physique délivrée et exprimée en (milli)gray, d'où l'intérêt de collimater (visée centrale) et de diaphragmer (cadrage) correctement le faisceau et de limiter au strict minimum nécessaire au diagnostic et la prise des clichés et le temps de radioscopie. Selon la zone anatomique traversée, la dose délivrée aux organes de la région variera selon le rendement en profondeur du rayonnement et l'originalité des tissus (les organes génitaux, la moelle osseuse et les cristallins sont les plus vulnérables) et s'exprimera en (milli)sievert. 2) Le rayonnement diffusé provient des chocs du faisceau sur la matière des tissus corporels et des objets sus- ou sous-jacents traversés, notamment la table radiologique sur laquelle s'appuie le client ; les photons divergent... pour être bloqués par le tablier plombé de l'opérateur. Selon que les rayons X seront durs ou mous (kilo-voltage), forts ou faibles (ampérage/seconde), ($e= 1/d^2$), la loi de l'inverse du carré de la distance jouera en blanc ou noir sur l'arrosage du radiologue, de son client (par exemple le nourrisson) et de son entourage immédiat (par exemple la mère qui le tient).

Que faire pour protéger les interventionnistes ?

Dès lors qu'il touche à la radiologie d'intervention le radiologue praticien est aussi préoccupé qu'à l'époque d'Antoine Béclère. Elle impose des temps de radioscopie parfois considérables. Les cardiologues et certains chirurgiens utilisateurs de l'amplificateur de luminance en salle d'opération doivent également en tenir compte. On aime que nos patients soient traités par des opérateurs expérimentés, donc les plus anciennement exposés aux



Médical de St Vincent de Paul. Quels fruits en avez-vous retirés ?

J'ai effectivement tenu ces rôles difficiles pendant huit ans, de 1991 à 1999. L'homogénéité d'un hôpital purement pédiatrique à la taille humaine m'intéressait et me tenait à cœur. Les collègues m'ont accordé leur confiance à deux reprises et ce fut une expérience passionnante. L'arrivée en force des grandes technologies budgétivores n'est pas toujours facile à gérer même si les collègues comprennent l'importance de posséder un scanographe ou une salle de radiologie vasculaire. J'ai bien aimé le dialogue avec l'administration malgré les difficultés.

Une innovation destinée à la fois à optimiser la qualité de l'image radiologique et restreindre l'irradiation vous a amené à coopérer étroitement avec le Prix Nobel de Physique, Georges Charpak. Collègues et AP-HP vous ont-ils aidés ?

Oui et sans réserve. J'ai rencontré Georges Charpak une première fois en 1989 alors qu'il n'était pas encore nobélisé. Il n'était qu'un sympathique et anonyme physicien du CERN d'origine ukrainienne

naturalisé français. Il venait de fonder une start-up, *Biospace Instrument*, à Paris même. Il me proposait d'expérimenter dans mon service un appareil de radiodiagnostic numérique révolutionnaire qu'il avait conçu avec des médecins russes de Novossibirsk, en Sibérie. Il le destinait aux pelvimétries des femmes gravides. Nous avons décidé d'étudier plutôt le squelette osseux notamment rachidien. L'appareil se révéla en effet très performant pour la réduction de la dose de rayons X efficace, mais la qualité de l'image laissait trop à désirer. Cette expérience nous laissa un bon souvenir mutuellement partagé. Quelques années plus tard, alors qu'il avait reçu le Prix Nobel en 1992, il revint me voir avec un second prototype, l'*EOS*. Nous avons continué de le promouvoir pour l'étude ostéologique au plus grand bonheur de nos rhumatologues et nos orthopédistes. Il procure en effet des images remarquables et ce, avec une irradiation dix fois moindre en 2-D, 500 fois moindre en 3-D qu'avec les outils radiodiagnostiques équivalents. Suite à ce succès, il a été adopté par des équipes mixtes "hôpital-ingénieurs" à Bruxelles, Montréal, Bordeaux. Aujourd'hui, l'appareil est en voie de commercialisation. Il reste encore cher et ne peut pas se substituer complètement aux technologies préexistantes. Il faut lui créer une salle spécifique, ce qui crée des soucis à nos administrateurs. La Pitié-Salpêtrière devrait en acquérir un prochainement.

Quelle est votre vision d'avenir des conséquences de la radio-nuisance sur les populations de la planète ?

Il est encore très difficile aujourd'hui d'apprécier objectivement les effets stochastiques des radiations ionisantes. Il faut un suivi effectif sur trois à quatre générations pour apprécier la réalité du risque de mutation génétique dans une fratrie. On reste donc dans le domaine de l'aléatoire pour prédire l'avenir génétique de nos descendants sinon de nous-mêmes devenus sexagénaires. Est-ce à dire d'ailleurs que ces mutations se feraient systématiquement sous un angle négatif ? Maintenant qu'on connaît mieux les capacités de lutte des cellules animales face à une agression ionisante, certains vont jusqu'à penser que certaines mutations auraient des effets eugé-

niques positifs pour l'évolution des espèces ! L'effort de recherche épidémiologique reste à concrétiser dans notre univers politique encore trop velléitaire aujourd'hui.

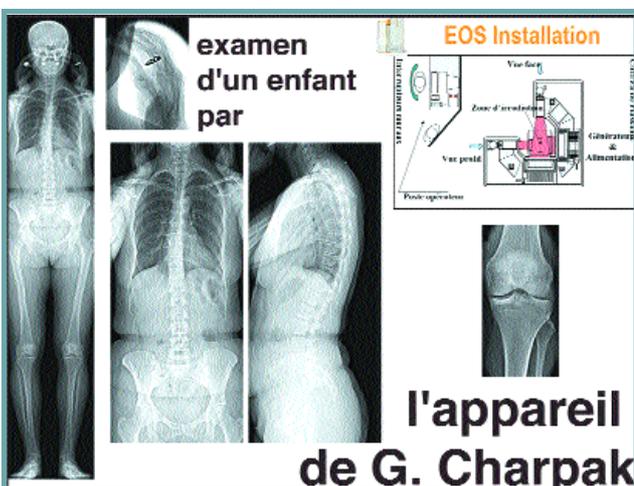
Et si je vous accusais "méchamment" d'appartenir au "lobby du nucléaire" ?

J'ai le plaisir de vous informer de l'évolution de ma position professionnelle depuis qu'un accord original a été passé entre EDF et les autorités hospitalo-universitaires (AP-HP et Paris V) dont je dépends. Je travaille officiellement un quart de mon temps pour EDF depuis 2000. Hubert Curien avait proposé à François Roussey, Président d'EDF, de donner à la radioprotection une place égale à celle de la sûreté. Je travaille donc à l'*Inspection Générale pour la Sûreté Nucléaire* (IGSN) qui sert de "troisième œil" au Président d'EDF pour toutes ces questions.

Et comment vos collègues voient-ils cela ?

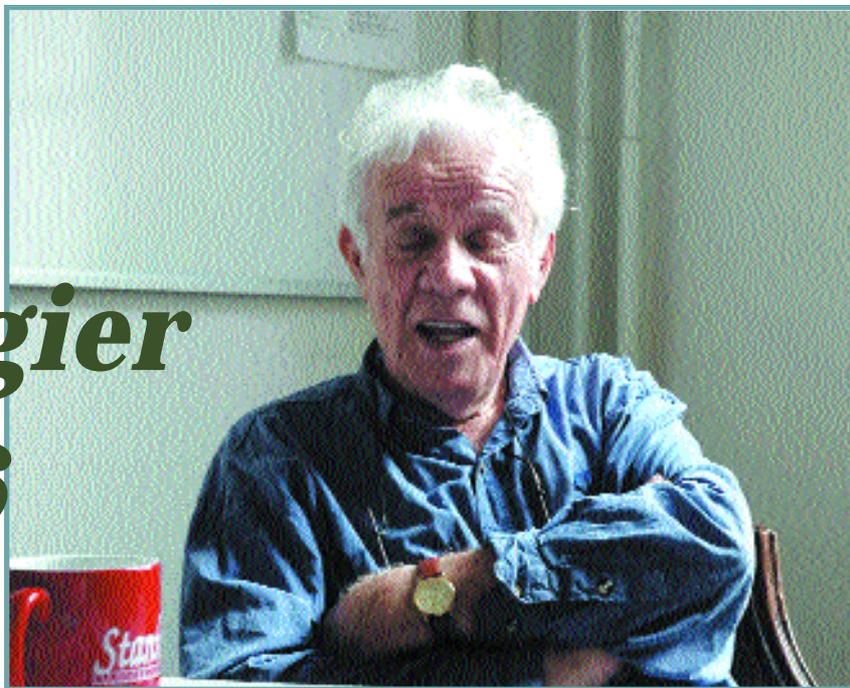
Leur réaction immédiate fut de s'exclamer : "Mais alors, tu es pour le nucléaire !". Ma position est naturellement plus nuancée. La politique énergétique de la France est fondée sur la prééminence du nucléaire. Je n'y peux rien et, reconnaissons-le, elle est efficace. Il y a bien sûr des risques, mais ils tendent à être grossis de manière irrationnelle et polémique. La surveillance des centrales nucléaires est très, et de plus en plus, sévère, fort heureusement. La surveillance internationale est poussée à un très haut niveau de coopération sur le terrain, avec les Américains (INPO), les industriels du WANO, l'AIEA de Vienne... THE WORLD ASSOCIATION OF NUCLEAR OPERATORS (WANO) fut fondé le 5 octobre 1987 pour faire face aux conséquences mondiales de l'explosion de Tchernobyl. L'Iran est en fait partie. Je suis bien sûr en faveur des énergies renouvelables, mais la substitution ne peut pas se faire du jour au lendemain et les besoins sont tels qu'il paraît difficile de se passer du nucléaire à moyen terme. Il faut toujours garder à l'esprit l'approche bénéfique/risque. Il s'agit là d'un véritable débat de société. Je considère que les médecins doivent être très prudents dans ce domaine. N'oublions jamais que nous sommes de très gros consommateurs d'énergie. En témoignent les factures d'électricité de nos hôpitaux.

Propos recueillis par J-F Moreau le 26.06.06 - Entretien validé le 20.09.06



Alain Laugier

AIHP 1956



Professeur émérite (Paris VI)

Ancien Chef de service d'oncologie-radiothérapie de l'hôpital Tenon.

Alain Laugier, vous portez sur votre tête de nombreuses casquettes scientifiques et politiques qui font de vous un personnage hors norme du demi-siècle dernier. Votre dernier exploit fut de conduire l'AP-HP à fêter son cent-cinquantième en 1999, et vous avez fondé l'association *Les Anciens de l'AP* dont le siège est à l'hôtel de Miramion. Mes questions s'adressent à l'ancien PU-PH, Chef du service de radiothérapie de l'hôpital Tenon. Comment enseignez-vous la radiobiologie ?

Alain Laugier : La radiobiologie clinique naquit avec Pierre Curie qui mit une plaque contenant du radium sur son avant-bras. Il observa les stades de lésions cutanées de l'irradiation bien connus des radiothérapeutes : rougeur, puis nécrose superficielle, puis cicatrisation, le tout en 4 à 6 semaines. Les accidents de la radiologie diagnostique débutante concernèrent d'abord les doigts et les mains. Antoinette Béclère ne vit jamais les mains de son père, Antoine, parce qu'il portait toujours des gants à la maison. Il y a quarante-six Français, médecins ou paramédicaux, morts de leucémies ou d'épithéliomas cités en 1946 (A. Dariaux. *Hommage aux victimes de rayons X*. J Radiol Electrol 1946, 27:101-4). Certains, comme le célèbre Bordelais Jean-Alban Bergonié, furent amputés de leur membre supérieur jusqu'à l'épaule, parfois des deux côtés. La reconnaissance internationale du sacrifice de quelque 400 pionniers s'exprime sur une stèle installée au *Allgemeines Krankenhaus St. Georg* de Hambourg, inaugurée en 1936 par Antoine Béclère et Hermann Holthussen, successeur d'Albers-Schönberg mort là d'une leucémie radioinduite. Les situations d'exposition accidentelle à la radioactivité sont l'objet de nombreuses investigations et publications internationales (AIEA de Vienne, *la Commission de l'ONU sur les effets des armes nucléaires* et, plus récemment, les conférences sur Tchernobyl).

Avec Goiânia, l'accent fut mis sur le rôle de la négligence plus ou moins malveillante et nocive dans le maniement de sources radioactives employées dans le monde purement médical. Vingt ans plus tard, une série de surdosages radiothérapeutiques chez des cancéreux a vu le jour à Epinal. Y aurait-il un paradigme applicable à tous les accidents radio-induits, de Bikini à Epinal, en passant par Tchernobyl et Goiânia ?

Les enquêtes évoluent en trois étapes :

1) Constater que les symptômes correspondent à une irradiation accidentelle. Il y a des lésions cutanées, surtout des mains,

des troubles digestifs et hématologiques qui ne ressemblent à rien de spécifique et il faut des semaines parfois des mois pour que l'on pense à rechercher une exposition aux rayonnements. C'est le cas du voleur de source d'iridium pour métallographie sur les chantiers notamment pétroliers, des enfants jouant avec une source de césium radioactif démantelée sur une décharge publique à Goiânia. Également, de certains accidents de la radiothérapie mal dosée constatés plusieurs semaines ou mois après le traitement (le cas récent d'Epinal, sur laquelle la justice est appelée à trancher).

2) Evaluer les doses absorbées par les divers organes, tant la dose totale que son étalement dans le temps, car les conséquences varient selon la dose aussi bien que la chronologie des délivrances. C'est dire que d'un accident à l'autre la comparaison est difficile. Les radiobiologistes expérimentaux préfèrent - pas par paresse, espérons-le ! - étudier une dose unique pour juger les effets cellulaires et tissulaires. Cette situation est loin d'être celle des irradiations fractionnées de la radiothérapie habituelle en médecine humaine.

3) Suivre les populations irradiées. C'est très bien fait au Japon par une organisation nippon-américaine qui suit les survivants de

Goiânia est la capitale d'un Etat brésilien au sud-ouest de Brasília sur le plateau du Matto Grosso. Lorsqu'une épidémie locale de troubles généraux, cutanés et digestifs affecta ses citoyens, il fut naturel que l'on pensât d'abord à une maladie tropicale. En fait, il s'agissait d'un syndrome d'irradiation aiguë liée à la **"perte" d'une source de césium 137** utilisée dans un service de radiothérapie. Ça n'a donc rien à voir avec un accident de centrale nucléaire. Trouvée dans un dépôt d'ordures par des fouineurs, elle circula entre au moins 250 personnes intriguées par la lumière bleue qu'elle émettait. Les irradiés furent soignés à Rio de Janeiro. Cinq moururent des suites d'une irradiation de 4,5 à 6Gy ; trois présentèrent un syndrome sévère et six autres des problèmes hématopoïétiques. Plus de cent mille personnes furent examinés après que l'alarme fut donnée. Il en résulta aussi un certain nombre de troubles psychologiques à type de dépression anxieuse chez les habitants de la ville.

(AR Oliveira et al. *The Goiânia radiological accident*. In : JM Bigot, JF Moreau (eds). *Radiology*. Excerpta Medica, Amsterdam, 1990, pp135-142).

Hiroshima et Nagasaki. Sur l'atoll de Bikini, on a reconstitué les doses pour chaque personne exposée tenant compte de son emplacement par rapport au point d'impact et de la nature des rayonnements. Il y eut davantage de neutrons que de rayons gamma à Nagasaki (bombe A au plutonium) qu'à Hiroshima (bombe A à l'uranium). En Russie, on suit les populations qui ont vécu près des sites contaminés. Les soldats héroïques de l'Armée Rouge aussi quand ils furent mobilisés pour déposer des éléments de radioprotection à tour de rôle pendant quarante secondes chacun sur la centrale de Tchernobyl.

Comment les radiothérapeutes assurent-ils plus précisément la sécurité de leurs malades ?

Le radiothérapeute doit donner la dose suffisante pour une guérison locale des cancers mais insuffisante pour créer des complications notamment tardives. Notre expérience clinique séculaire a montré exactement quelle dose il faut délivrer et de quelle manière chronologique la répartir. Cependant la zone de tolérance est faible entre le sous-dosage qui conduit à la récurrence et le surdosage qui entraîne des complications. Nous sommes moins à l'aise qu'en matière de médicaments dont la marge de tolérance est beaucoup plus vaste dans tous les domaines de la pharmacopée. C'est dire la nécessité reconnue depuis longtemps d'une dosimétrie précise. Cette posologie des rayons est le fait des radiophysiciens associés aux radiothérapeutes. Ils sont l'équivalent des pharmaciens de l'industrie, responsables de la bonne quantité de médicaments contenus dans les ampoules et les comprimés, celui des anesthésistes aux côtés des chirurgiens. L'informatique contribue puissamment à la radiothérapie en fournissant des images tridimensionnelles des organes à irradier se superposant à la répartition de la dose évaluée dans chaque voxel élémentaire du volume anatomique traversé. Les risques d'erreur existent à toutes les étapes de la dosimétrie. C'est ainsi qu'à Épinal une incompréhension de la documentation en anglais des logiciels de calcul et de positionnement a conduit à un surdosage de plusieurs cancers de la prostate aboutissant à des nécroses invalidantes.

Dans votre service de Tenon, et votre successeur Emmanuel Touboul (AIHP 1978) poursuit cette action, vous avez manifesté un intérêt particulièrement attentif à la dosimétrie des femmes enceintes irradiées lors d'examen radiologiques. Comment avez-vous conçu ce service rendu à la collectivité ?

La crainte des rayonnements confine parfois à la psychose, ancrée sur le principe de précaution, avec le risque pour les radiologistes de se voir un jour conduits devant les tribunaux alors qu'ils sont déjà soumis à des mesures de contrôle excessives et coûteuses. S'agissant de la femme enceinte radiographiée alors qu'elle ignorait son état - et que le radiologiste n'a pas pu ou pas dû tenir compte de son état - il y a souvent panique. D'abord de la parturiente débutante et de son conjoint qui veulent un rejeton le plus proche possible de la perfection. Du radiologiste et/ou du gynécologue prescripteur associé ensuite qui craignent le recours au tribunal. On a alors contribué à effectuer des dosimétries exactes à l'embryon : une unité de dosimétrie et un registre national ont été créés à Tenon. Car tout acte de radiodiagnostic est assimilable à un acte de microradiothérapie. Il appartenait à ceux qui connaissent la dosimétrie des rayons X de s'en occuper. A aucun moment, la dose reçue lors d'UIV et/ou de lavement baryté - ni maintenant avec la radiologie numérique, notamment le scanographe - n'a motivé une interruption thérapeutique de la grossesse. Par contre on explique au couple que toute grossesse présente un risque d'avortement spontané et de malformations. Constatées à la naissance - ou avant par l'échographie - elles relè-

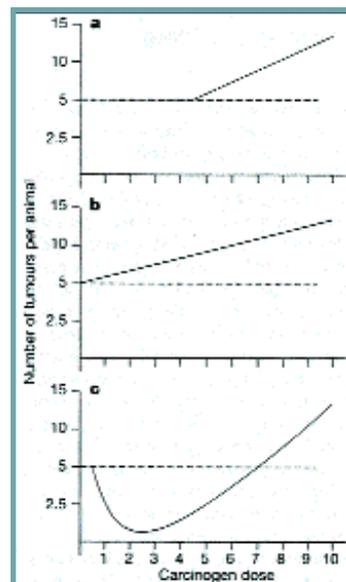


Figure 1 Hypothetical curves depicting (a) threshold, (b) linear non-threshold, and (c) hormetic dose-response models using cancer number of tumours per animal as the endpoint. The reduction in number of tumours per animal at the lower doses (1-6) compared to the number of tumours per animal (5 tumours per animal) in the control indicates a reduced risk of cancer.

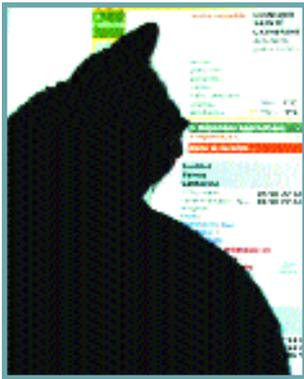
vent d'une coïncidence et non d'une relation de dose à effet avec la radiographie. Le risque stochastique de radioleucémie au troisième âge ne s'exprimera qu'au bout d'une décennie ou deux au plus tôt; il n'y a donc aucune raison de restreindre le recours fréquent à la radiologie chez les porteurs de pathologies multiples quand elle est indispensable. Lorsqu'il s'agit d'adultes, notamment en âge de procréer, on évite bien évidemment autant que faire ce peut de mettre testicules et ovaires dans le faisceau direct. Chez l'enfant, on redouble de précautions, ce qui est la mystique pratique de tous les radiopédiatres inspirés par leur maître Jacques Lefebvre.

Si à chaque chose malheur est bon, faut-il faire une place à l'hormesis en cas d'irradiation ionisante ? Si oui, comment qualifier ses effets ? Comment les quantifier ?

Je préfère le mot d'hormèse, une loi fondamentale de la biologie, connue depuis Mithridate, selon laquelle un toxique a des effets bénéfiques à petite dose. Calabrese vient fort opportunément de lui redonner du lustre (EJ Calabrese, LA Balwin. *Toxicology rethinks its central belief*. Nature 2003 ; 421:691-2). C'est là un champ d'études et de recherches passionnantes pour des jeunes médecins curieux. Avec un PhD de ce calibre, ils délaisseraient moins la radiothérapie alors qu'elle ouvre de grands débouchés d'avenir au sein de la cancérologie, voire au-delà, la médecine aérospatiale par exemple. L'hormèse dérange le politiquement correct "écologique" qui ne veut pas entendre parler de seuil ou de creux quand ça l'arrange. Et pourtant, à petites doses, les rayonnements allongent la durée de vie chez la souris. Le vin, bu avec modération, évidemment aussi, ce sont les Américains qui le disent.

Propos recueillis par J-F Moreau et validé le 17.11.06

**Dossier sur
le dopage
à paraître dans
l'Internat de Paris
n° 49**



François Reboul

AIHP 1969

Oncologie thérapeutique, Clinique Sainte-Catherine, 87000 Avignon

François Reboul, après avoir été coopérant à l'hôpital Avicenne de Rabat, votre vocation de radiologue s'est affirmée chez JR Michel (AIHP 1953) puis orientée vers l'oncologie thérapeutique à la suite d'un stage chez Odile Schweisguth (AIHP 1942), pionnière de la cancérologie pédiatrique, et un séjour à Stanford. Esprit indépendant et libéral, vous avez fait l'impasse sur le clinicat pour rejoindre en 1975 la clinique créée par votre père en Avignon. Elle est devenue *l'Institut Sainte Catherine*, PME qui n'a rien à envier à un CAC public, que vous dirigez avec l'esprit de *la Mayo Clinic* : Patient first mais aussi enseignement et recherche par des médecins ACCA recrutés sur toute la France par appel de candidature sur profil de poste prédéfini. Plusieurs accidents de la radiothérapie survenus en France ces deux dernières années, et plus particulièrement ceux d'Epinal, ébranlent la confiance de la population. Comment informez-vous dans votre établissement ?

François Reboul : Le staff de l'ISC s'enorgueillit d'avoir un excellent physicien, Robin Garcia, qui a organisé le contenu de l'information à délivrer à nos consultants et à nos malades hospitalisés, légitimement inquiets. Il tient compte de la mise au point fournie par *l'Institut de Radioprotection et de Sécurité Nationale (IRSN)* le 13 octobre 2006. La liste chronologique des accidents répertoriés par l'IRSN dans le monde entier montre que la France n'est pas le seul pays développé touché. Les trois accidents de radiothérapie successivement déclarés en France (Grenoble'2003, Lyon'2004, la série d'Epinal'2005) sont des événements issus de conjonctions complexes de sources matérielles et humaines polymorphes. Par une investigation hâtive et opportuniste, la main coupable désignée à la vindicte est celle du dernier en date des nombreux professionnels en charge d'une

partie de la procédure de préparation et de traitement. Toujours identifiable, il ou elle joue trop facilement le rôle du baudet de la fable. La profession, elle, devient bouc-émissaire. La déviance repose sur l'accusation directe de professionnels qui sont paradoxalement connus pour s'investir avec sérieux dans la fonction de soins complexes impliquant une dosimétrie précise. Quand une série de sinistres implique des centres différents dans un même pays, il faut dénoncer d'autres facteurs que la culpabilité singulière des personnes physiques. La réalité française est directement liée à un manque de moyens matériels et humains. Or ce n'est pas à ce jour la version officielle des autorités sanitaires. De très nombreux services fonctionnent avec un nombre insuffisant d'appareils pour des programmes de radiothérapie devant traiter 60 à 80 patients par jour. Assurer la sérénité nécessaire des conditions de travail du personnel devient difficile dans une telle presse. Qui plus est, la saturation des accélérateurs laisse peu de place à la maintenance technique préventive et corrective. En pâtissent également les programmes d'assurance-qualité et l'application des nombreuses mesures nécessaires aux validations des nouvelles procédures de traitements. Les services n'ont actuellement que deux orientations possibles pour gérer une clientèle constamment plus nombreuse et légitimement exigeante. Prendre des risques évidents en acceptant une surcharge exponentielle des programmes quotidiens ? Limiter le nombre de patients par jour et ainsi créer des délais de prise en charge pouvant atteindre six mois actuellement ? Les risques encourus dans cette deuxième option sont reportés sur les patients eux-mêmes puisque certains perdront des chances de guérison.

La radiothérapie n'a-t-elle pas tiré grand

profit de la révolution technique et méthodologique de l'imagerie médicale et de l'informatique ?

Bien sûr, les scanners et l'informatisation de toute la chaîne de préparation et de traitement assurent une meilleure maîtrise des doses et à reproduire des champs dessinés avec précision et constance durant les nombreuses séances de chaque traitement. L'informatique a permis d'éliminer des erreurs inhérentes aux pratiques manuelles dont on ne pouvait d'ailleurs pas établir la traçabilité. En contre-partie, cette sophistication informatisée a créé de nouveaux risques, moins nombreux mais plus graves car ils peuvent apparaître sur l'ensemble d'un traitement spécifique ou sur plusieurs protocoles thérapeutiques. Les ressources humaines qualifiées sont très insuffisantes en nombre pour espérer garantir la sécurité sans faille comme le voudraient les textes officiels. En s'inspirant des méthodes permettant à la plupart des compagnies aériennes d'avoir des avions qui ne tombent jamais, il faudrait multiplier de nombreux postes afin d'appliquer des doubles vérifications sur toutes les nombreuses étapes. Le problème de la radiothérapie est d'être une discipline médicale gérée comme toutes les autres sans que sa spécificité à haut risque ait été prise en compte.

La solution sécuritaire ne passe-t-elle pas par de grands cancéropoles ?

Les déclarations les plus incohérentes aujourd'hui sont celles qui minimisent la situation en comparant le nombre de morts par accidents de radiothérapie avec le nombre annuel de traitements par centre. Ces déclarations ne laissent ensuite aucune place à l'analyse des causes et à l'apport de solutions. Tous les profession-

nels de la radiothérapie savent aujourd'hui qu'un accident peut apparaître dans n'importe quel service français, petit ou gros, privé ou public, universitaire ou non. L'expérience du scandale du sang contaminé a rendu les administrations très réactives mais seulement par voie réglementaire, sans apporter les ressources correspon-

dantes qui permettraient d'appliquer les principes de sécurisation qu'elles promeuvent. Le seul résultat actuel est d'avoir mis la pression sur les professionnels qui risquent de se décourager plus encore à chaque nouvel événement. Toutes les administrations nous disent qu'elles n'ont pas la mission d'apporter des ressources

supplémentaires. Alors qu'il y a crise de vocation, nous devenons otages d'un système aberrant qui nous oblige, malgré nous, à entrer en contestation.

Propos recueillis par courriel
par J-F Moreau le 4.01.07



Pierre Carli

AIHP 1978

Professeur d'Anesthésiologie et Réanimation

Directeur du Samu de Paris

hôpital Necker

Vous dirigez le Département d'Anesthésiologie & Réanimation Chirurgicale du Groupe Hospitalier Necker-Enfants Malades et le Samu de Paris. Vous avez récemment effectué des exercices destinés à simuler l'action à entreprendre en cas d'explosion à Paris d'une **bombe "sale" d'origine terroriste**. Comment sériiez-vous les phases d'intervention du Samu de Paris ?

Pierre Carli : Necker est un hôpital référent de l'AP-HP pour tous les risques NBC. Il faut se préparer à affronter le pire que le plan antiterrorisme Vigipirate, par exemple, s'efforce de prévenir. La **"dirty bomb"** cumule les trois dégâts recherchés par le terrorisme :

a) corporels chirurgicaux par **effet souffle (blast)** que le Samu connaît bien depuis l'attentat du RER en 1995,

b) tissulaires de la **radioactivité** mieux connus des militaires et des radiothérapeutes,

c) les redoutables troubles psychosociaux liés à la **panique** et la **désorganisation** sur lesquels on ne peut que conjecturer en mode majeur. La radioactivité terrifie encore plus que la vue du sang. L'exercice R*73 coordonné par le Samu de Paris a mobilisé toutes les ressources à la disposition de Paris à l'annonce de l'explosion d'une bombe sale à ses Portes (AP-HP, Samus de l'Île-de-France, Forces de l'ordre, Sapeurs Pompiers, Croix-Rouge, IRSN...) sur le campus de Necker face au Palais du Rein.

Qu'en conclure ?

Dans un premier temps, aucune victime ne doit être prise en charge tant que l'unité matérielle mobile n'est pas entièrement déployée. Deux circuits sont individualisés. Le circuit A accueille les personnes valides dans un Poste de Rassemblement des Victimes (PRV). On trie au Geiger les victimes à décontaminer dans des sas étanches avant d'être admis dans le Poste Médical Avancé (PMA). Y accèdent directement les victimes indemnes de trace d'isotopes radioactifs. Le PMA comporte du matériel de petite chirurgie et de réanimation et une cellule d'aide psychologique.

Dossier

Le circuit B privilégie les blessés à admettre directement en urgence au bloc chirurgical ; la décontamination passe au second plan, mais il faut éviter la contamination de l'environnement immédiat, personnel inclus qui doit porter des masques. Cette première alerte simulée en live démontre l'importance de l'instructions de toutes les catégories de personnels par des modules spécifiques de plusieurs heures et la répétition de tels exercices. Si on veut évi-

ter la panique de la population, il faut que les cellules d'urgence soient elles-mêmes parfaitement entraînées et coordonnées. Nous nous y employons.

Propos recueillis par J-F Moreau et validé le 31.01.07



Jean-Marc Cosset

AIHP 1970

*Professeur et Chef de département honoraire
Oncologie-Radiothérapie, Institut Curie, Paris*

Vous êtes radiothérapeute à l'Institut Curie et vous siégez à l'**International Commission of Radiation Protection** (ICRP) depuis 1997. En novembre 2006, la mort à Londres de l'espion russe **Alexandre Litvinenko** a inauguré une nouvelle forme de criminalité fondée sur l'intoxication aiguë par des doses infinitésimales d'isotopes radioactifs. Comment parvient-on au diagnostic étiologique d'une telle pathologie ?

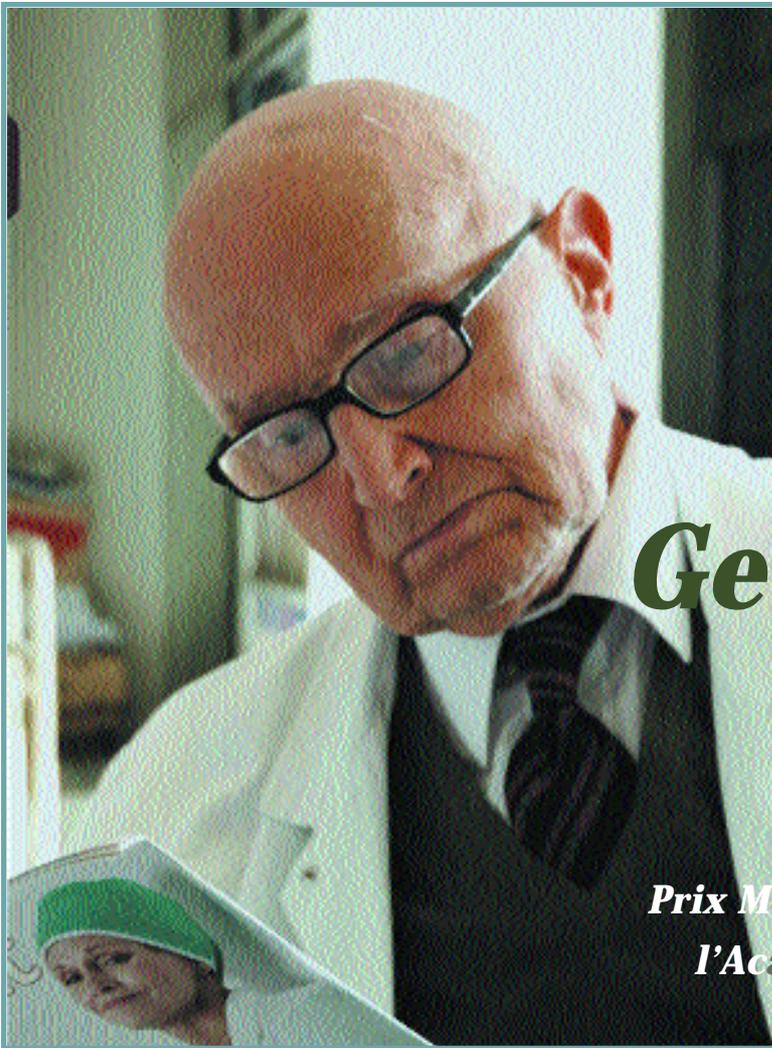
Jean-Marc Cosset : Laissons à part le côté policier de l'affaire Litvinenko qui n'a pas fini de faire couler l'encre dans les médias. Le monde médical a été plongé dans la stupéfaction devant une nouvelle forme d'intoxication criminelle à partir du polonium, un métal lourd découvert par Marie Curie en 1898 avant même le radium. Le radon est son précurseur.

Instable, il se convertit en plomb. Sa demi-vie est de 138,4 jours et son activité spécifique est colossale (1,66.10¹⁴Bq/g). De ce fait, le Po 210 est extrêmement toxique, même à doses infinitésimales ; nous entrons dans la nanopathologie! La DL50 se situe à 18 ng/kg de poids corporel chez la souris, le lapin, le chat et le chien, et de 9ng/kg chez le rat. Quelques microgrammes ingérés dans un bar de Londres ont suffi à tuer le Russe, mais le diagnostic, certes difficile, a longtemps erré. Le Po210 émet quasi uniquement des rayons alpha, très peu pénétrants et agressifs seulement sur une très faible épaisseur de tissus de l'organisme. Aucune radioactivité n'était donc détectable de "l'extérieur"; L'homme est contaminé principalement par ingestion ou inhalation, avec une radionécrose des muqueuses. A ceci s'ajoutent un syn-

drome d'hépatonéphrite toxique aiguë caractéristique des métaux lourds, une alopecie précoce liée à la radioactivité et enfin une pancytopenie sanguine quasi totale. L'identification du Po210 exige surtout qu'on y pense ; elle repose sur la spectroscopie résonance magnétique des urines. La mort par pancytopenie et collapsus cardiovasculaire survient rapidement – 23 jours d'agonie pour Litvinenko, décédé le 23 novembre 2006. Le traitement associe les chélateurs type BAL et une réanimation sophistiquée, mais a peu de chances d'être efficace en cas de contamination massive.

Propos recueillis par J-F Moreau
et validé le 26.01.07

**Retrouvez la première partie du dossier
Risque nucléaire ainsi que l'ensemble
des dossiers de l'Internat de Paris sur :
www.aaihp.fr**



Georges Mathé

AIHP 1948

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

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

Georges Mathé, rappelons que vous fûtes nommé à votre premier concours d'internat en 1948, puis médaille d'or chez Robert Debré. Vous aviez très vite compris que le jeune médecin doit être plein-temps dès l'internat, l'après-midi devant être dédié au laboratoire et à la paillasse, entre la visite du matin et la contre-visite du soir. Vous aviez travaillé chez Bernard Halpern, vous attirant notamment la sympathie de Beruj Benacerraf et de Jean Hamburger que vous aviez suivi après votre passage chez Pasteur Valléry-Radot, avant de rejoindre Jean Bernard dont vous créez le premier laboratoire dans quelques baraques de l'hôpital Saint-Louis. Votre célébrité internationale était déjà grande dans le monde de l'immunologie hématologique lorsqu'éclata la nouvelle à la une des journaux de votre prise en charge des savants atomistes yougoslaves irradiés le 15 octobre 1958 dans la centrale nucléaire serbe de Vinca. Elle vous fit connaître du grand public du monde entier en quelques semaines. Pourquoi vous ?

Georges Mathé : Mes travaux originaux sur la moelle osseuse de la souris irradiée par les rayons X étaient effectivement connus des spécialistes à la recherche de la compréhension des mécanismes de l'hématopoïèse, de la biocompatibilité cellulaire et de la carcinogénèse. L'idée m'en était venue à la suite de mon année sabbatique passée au *Sloane-Kettering Institute* et au *Memorial Hospital* de New-York en 1955. L'irradiation ionisante est une technique de cyto-ablation. Elle détruit les cellules hématopoïétiques donc les lymphocytes leucémogènes et l'immunosuppression qui en résulte permet d'éviter le rejet de l'allogreffe de moelle osseuse. Beaucoup de spécialistes s'étaient formés dans mon laboratoire, notamment l'un des physiciens nucléaires de

Vinca. Jusques-là, tous les humains irradiés à des doses létales (DL100 800rems = 50grays) étaient morts, quoiqu'on fit, par aplasie médullaire. Les sauver par des greffes de moelle était la seule source d'espoir. Les Yougoslaves le savaient et m'envoyèrent les irradiés. Dans le cas de Vinca, le dispositif de mesure des rayonnements avait été déconnecté du système d'alarme et de la commande de chute automatique des barres de contrôle. Des huit personnes irradiées, je reçus cinq survivants en état d'irradiation totale aiguë. Hospitalisés à la *Fondation Curie* pour des raisons de proximité d'experts sûrs en radiocancérologie, ils furent placés en chambre stérile et traités par des greffes de moelle, une première thérapeutique qui focalisa tous les regards, par presse interposée.

Comment les avez-vous traités ?

Il fallut d'abord évaluer avec la plus grande précision possible les doses d'irradiation différemment subies par les cinq physiciens. Les calculs dosimétriques varièrent selon les trois centres, yougoslave, français et américain auxquels il furent confiés. En fait, la dosimétrie hématologique correspondit davantage aux états cliniques que les trois dosimétries physiques. Cela tenait un peu du roman policier à la Sherlock Holmes. La dose du patient qui décéda peu après l'irradiation pouvait être estimée à 800rems, dose dite 100% létale, un autre pouvait avoir reçu une dose que nous estimions non létale, inférieure à 400rems. Les doses des quatre autres physiciens nous parurent intermédiaires, autour de 600rems, dose généralement considérée comme 50% létale. Le décès du plus irradié nous avait avertis sur le risque que nous aurions encouru, si nous ne faisons rien, de laisser mourir un ou

Dossier

plusieurs des irradiés à ces DL50. Ces quatre irradiés qui ont guéri ont présenté un **chimérisme mixte**, leur sang provenant pour moitié du donneur, pour moitié du receveur. Ce phénomène ne sera confirmé que lorsque Thomas Starzl - vingt ans plus tard ! - se mit aux transplantations hépatiques et les réussit. Son grand intérêt est qu'il s'accompagne d'une tolérance immunitaire. Notez bien d'ailleurs que la DL100 de 800rems fut retenue par Küss (AIHP 1938) et Legrain (AIHP 1947) comme dose de conditionnement de la transplantation rénale non parentale, une première mondiale elle aussi.

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

Bien entendu, les retombées ont été immédiatement réjouissantes pour la recherche française et internationale. J'ai reçu en 2002 un *Prix Medawar* partagé avec deux chirurgiens, René Küss et Joseph Murray. Passons sur le développement des greffes de moelle osseuse qui devinrent quasiment routinières pour le traitement des leucoses. Je voudrais insister sur l'impact de cette découverte sur le développement de la greffe du rein chez l'humain. Vos lecteurs connaissent le rôle essentiel joué par Küss à la lumière de l'éloge écrit par notre collègue Alain Haertig (AIHP 1972) dans

L'Internat de Paris n° 46. C'est lui qui décrit la technique chirurgicale de la transplantation rénale dans la fosse iliaque à laquelle tous se réfèrent encore aujourd'hui. Dans les mois qui suivirent Vinca, de nombreuses inhibitions cédèrent à la place aux initiatives qui propulsèrent John P Merrill et Jean Hamburger vers de nouvelles tentatives de greffes rénales, en stand-by depuis l'échec de la greffe de Marius Renard en 1952. En ce qui me concerne, j'ai contribué à la préparation des greffés tant que l'immunosuppression médicamenteuse ne supplanta pas l'irradiation corporelle totale à 800rems. Il fallait un radiothérapeute capable de maîtriser cette technique de cyto-ablation risquée : Maurice Tubiana fut la référence nationale et il doit en être félicité car il traita tous les protocoles de façon égale pour tous les centres de greffe.

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

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

Propos recueillis par J-F Moreau et validé le 3.11.06



Thérèse Planiol AIHP 1947

*Professeur et Chef de service honoraire de biophysique,
Université François Rabelais, Tours,
George von Hevesy Prize for Nuclear Medicine 1982*

Thérèse Planiol, vous êtes née Dupeyron et c'est sous ce nom que l'on vous trouve en lanterne rouge de la promotion du concours 1947 de l'Internat des hôpitaux de Paris. Votre exceptionnelle carrière illustre l'adage selon lequel les derniers seront les premiers et ce, en ce qui vous concerne, bien avant l'heure du jugement dernier auquel d'ailleurs vous ne croyez pas, vous l'avez écrit dans une autobiographie (*Thérèse Planiol. Une femme, un destin*. Éditions Rive Droite, 1995). A tort, certains collègues sont convaincus que ce livre est une fiction romanesque qui décrirait votre vie comme l'aurait fait Hector Malot dans un remake de *Sans Famille*. Née le 25 décembre 1914, abandonnée à l'Assistance Publique à Paris quand vous aviez trois mois, vous fûtes élevée avec un frère de lait dans la campagne auvergnate chez de braves gens, impécunieux mais aimants, que vous reconnaissez être votre vraie famille. Vous obtiendrez le certif, le brevet élémentaire, une bourse parce que vous êtes jugée brillante, le bac et une licence de physique. Aviez-vous réagi à la découverte de la radioactivité artificielle par Frédéric et Irène Joliot-Curie en 1934 ?

Thérèse Planiol : Je m'en souviens très bien. J'étais en vacances chez mes parents à Sauxillanges dans le Puy-de-Dôme. La nouvelle d'une découverte scientifique française capitale diffusa sur la TSF et atteignit les quelque 150 personnes réunies par la rumeur à la mairie pour préciser tout cela. J'avais vingt ans et j'étais physicienne. Je fus de suite éblouie par cette vision éclatée de l'atome, de ces nouveaux corps chimiques dynamiques émetteurs de particules radioactives. J'eus la conviction que je m'y lancerais certainement, dans un avenir pourtant plus qu'hypothétique. A onze ans déjà, j'avais refusé de devenir bonne à tout faire à la campagne et passé avec succès le concours des bourses avec pour perspective officielle de devenir institutrice. Une vocation médicale irrédentiste s'imposa à moi l'année d'après. Je pratiquai les soins prescrits par un médecin pessimiste à ma grand-mère adoptive la personne que j'aimais le plus au monde, alors à l'agonie ; elle revécut en 48 heures grâce à mes piqûres et j'en fus transformée : on pouvait soigner et guérir et j'y avais contribué ! Moi ! Une fois bachelière à 17 ans, la profession médicale m'était fermée du fait de la longueur des études et ma condition féminine. J'obtins en trois ans une licence de physique-chimie-mathématiques à la Faculté des Sciences de Clermont-Ferrand. L'AP s'occupait remarquablement bien de ses pupilles durant toute leur jeunesse. Mais brutalement, du jour au lendemain, elle rompait tout lien à

l'orée de leurs vingt ans, sans doute parce que c'était l'âge pour les garçons de remplir leurs obligations militaires. Moi, j'étais femme et je devais gagner ma vie. Louis Mourier, un bienveillant Directeur Général l'AP, me recruta comme comptable salariée. Il aurait préféré m'orienter vers une licence de droit et une direction d'hôpital plutôt que me voir médecin.

Vous assouvissez enfin votre rêve d'enfance en y menant parallèlement vos études de médecine durant la dernière guerre mondiale. Serge Gas, nouveau Directeur Général, présentant une difficile adaptation de l'AP à l'occupation allemande et au régime de Vichy, vous mute dans le service administratif des Enfants abandonnés... Et vous en toute illégalité d'identifier dans votre dossier vos parents par le sang, un peintre provençal réputé mort pour la France en 1914 et son modèle. Par l'externat commencé en 1942, puis l'internat auquel vous avez accédé à trente-trois ans, vous acquérez une culture très vaste qui aurait dû vous porter vers la neuropsychiatrie ou la pédiatrie. Mais durant votre dernière année aux Enfants-Malades, R Debré, qui vous épaulera toute sa vie, vous confie à son chef de clinique, M Tubiana, pour vous faire découvrir la médecine nucléaire.

Ma vie est une succession de miracles. Ma rencontre avec la médecine nucléaire est le fruit de plusieurs coïncidences :

1) l'ouverture d'esprit de Robert Debré à toutes les disciplines scientifiques applicables à la médecine,

2) le recrutement exceptionnel de la Clinique Médicale Infantile qu'il dirigeait entouré de nombreux assistants valeureux dont Jean Bernard,

3) l'installation du laboratoire d'isotopes de Maurice Tubiana aux Enfants-Malades à son retour de Berkeley. La méningite tuberculeuse tuait alors pratiquement tous les enfants atteints. Ils venaient de la France entière chez Debré car, avec la streptomycine découverte en 1943, se profilait un espoir de guérison. Tubiana me proposa de dédier ma thèse à l'étude de la perméabilité méningée par le sodium radioactif. Pendant deux ans, j'étudiai 130 enfants hospitalisés pour méningite et je fis les ponctions lombaires étagées que nécessitaient les fréquents cloisonnements inflammatoires. Cela aboutit à un test de diagnostic précoce et de pronostic qui me valut une médaille d'argent de la Faculté et une publication à un congrès qui m'apporta une réputation débutante de chercheuse. J'eus toutefois le courage de refuser le poste de recherche clinique en médecine nucléaire que Jean Coursaget

me proposait d'ouvrir à l'hôpital d'Orsay. Trop loin de Paris, c'était incompatible avec ma vie de jeune mariée. Il ne m'en fit jamais grief.

Votre nom ne figure pas parmi les médecins pédiatres de l'école Debré titularisés aux Enfants-Malades. M Tubiana ne tarda pas à quitter cet hôpital pour mener une brillante carrière à Villejuif. N'auriez-vous pu prétendre à sa succession *in situ* au poste qu'ouvrira Gabriel Vallée (AIHP 1952) dans la Clinique Chirurgicale Infantile ?

Pour être très franche, je n'aimais pas soigner les nourrissons. J'ai toujours eu besoin de converser avec les malades. J'ai abandonné cette orientation pour me lancer dans l'aventure de la médecine nucléaire avec un autre projet, lui, totalement personnel. Je suis à l'origine et du terme et de la technique de la *gamma-encéphalographie* (GEG) appliquée au diagnostic des lésions cérébrales (Th Planiol. *Diagnostic des lésions intra-craniennes par les radio-isotopes (gamma-encéphalographie*. Masson Ed. Paris, 1959). Mon idée était d'étudier la diffusion spatio-temporelle du radio-isotope sur plusieurs jours et d'enregistrer les signaux par comptage externe. J'avais pu construire un premier prototype, bricolé avec l'aide de mon mari, René Planiol, un savant ingénieur X-Mines spécialiste de l'acier. J'étais installée dans le réduit d'un laboratoire du Collège de France, au sous-sol de l'immeuble de l'Académie de Médecine, rue Bonaparte, et dirigé par le doyen de la Faculté de médecine de Paris, le neurophysiologiste Beaudouin. Ce n'était pas suffisant pour réaliser une étude clinique consistante. Je la mènerai à la Pitié, d'abord dans le service de radiologie du titulaire de la chaire de physique médicale, Henri Desgrez, auprès duquel Théophile Alajouanine (AIHP 1914) m'avait introduite. Le neurochirurgien Denis Petit-Dutaillis (AIHP 1911) me recruta ensuite comme attachée d'électro-encéphalographie. Nous étions en pleine illégalité car, à l'insu de l'AP, nous faisons transiter par taxi les serum-albumines marquées à l'iode 131 fournies par Coursaget... et les malades externes à examiner !

Comment êtes-vous passée sous la férule du neuroradiologue Hermann Fishgold ?

Fishgold, comme la charmante neurochirurgienne pédiatre Judith Lepintre, faisait partie des médecins roumains qui émigrèrent en France parce qu'il y avait une équivalence des diplômes de doctorat en médecine obtenus à Bucarest. Venu à Paris

Dossier

en 1929, il avait commencé par être l'électroencéphalographiste de Clovis Vincent (AIHP 1905). Peu à peu, il avait réussi à créer un service complet de neuroradiologie, intégré dans la Clinique neurochirurgicale de la Pitié, au milieu du rez-de-chaussée et dans le sous-sol sous-jacent. Il m'y installa en 1960, assez sournoisement, en me convainquant que je ne m'entendrais pas - à tort, la suite l'infirmiera - avec le nouveau neurochirurgien, Marcel David (AIHP 1925). Il ne me pardonnera pas avant longtemps de l'avoir alors traité de "moins mauvais choix !". J'étais néanmoins au sein d'un milieu très brillant. D'un côté, l'équipe neurochirurgicale de David avec Bernard Pertuiset (AIHP 1944), José Aboulker (AIHP 1949), Jean-François Hirsch (AIHP 1953)... De l'autre, la pépinière neuroradiologique du service de Fishgold était féconde. Rappelez vous, Jacqueline Vignaud et Dominique Doyon (AIHP 1960) entre autres en sont issus. Jean Metzger, son adjoint qui maîtrisait bien l'artériographie cérébrale, et moi avec la GEG menions en permanence un duel spectaculaire pour affirmer nos performances respectives. L'émulation était forte à une époque où, il faut bien insister, il n'y avait pas de scanographe et encore moins d'IRM. J'en ai publié les résultats dans un second livre (Th Planiol. *Radio-isotopes et affections du système nerveux central*. Masson Ed, 1965). Mon ambition était de créer un laboratoire d'exploration fonctionnelle ambulatoire - l'adjectif noninvasif viendra plus tard - qui permettrait d'éviter les méthodes "barbares" qu'étaient alors l'encéphalographie gazeuse et l'artériographie carotidienne ou translobaire selon Moniz et Dos Santos, c'est-à-dire de l'avant-Seldinger.

Comment ressentait-on alors le recours médical à la radioactivité ?

Avec beaucoup de scepticisme, à cause de l'insuffisance qualitative de l'imagerie obtenue avant l'apparition de la gamma-caméra. On avait du mal à se procurer les isotopes radioactifs nécessaires. Avec méfiance aussi, car le risque biologique était encore mal connu. La demi-vie de I131 était très longue et il fallut du temps pour disposer d'isotopes d'action rapide et courte, comme aujourd'hui le TI201 et le Tc99m.

Avec des états de service pareils, je suppose que la terre entière s'est agenouillée pour vous promouvoir le plus tôt possible avec une chaire dans son nouveau panthéon hospitalo-universitaire plein-temps. Votre condition féminine fut-elle un atout supplémentaire pour l'aboutissement de votre carrière ?



Vous voulez plaisanter ! À Paris, trouver une position qui me donne à la fois un salaire et des moyens de travail se traduit par des avatars rétrospectivement amusants, mais durs à vivre dans l'instant présent. J'aurais plutôt gagné la réputation d'empoisonneuse au mauvais caractère garanti ! L'affection que me portait mon mari m'a permis de faire face aux difficultés quotidiennes. J'ai été chercheuse à l'Institut National d'Hygiène, attachée d'EEG à la Pitié, chef de travaux de biophysique à la Faculté de Médecine. J'ai vécu toutes les manies de l'époque des chaires omnipotentes empêtrées dans leurs manipulations. De fausses promesses en vrais coups tordus, j'ai fini, grâce à Tubiana qui lui non plus n'accéda jamais au Bureau central, par comprendre qu'il fallait que je passe le concours d'agrégation de biophysique et que je devienne - mais quand ? - Chef de service hospitalier. Je me suis présentée deux fois à ce concours qui comportait plusieurs épreuves dont l'une était une leçon de 24 heures qui mériterait à elle seule tout un chapitre. J'ai été nommée au concours de 1967 et occupé un poste à Rouen pendant un an. Il n'y avait rien de palpable à l'horizon parisien. Toujours grâce à l'appui moral de mon mari, du doyen de Clermont-Ferrand, Gaston Meyniel, et de Debré, j'ai choisi le poste du tout nouveau CHU de Tours qui, je dois le dire, m'a accueillie les bras ouverts en 1968. C'était une création *ex nihilo*. Je savais qu'il fallait obtenir de suite des crédits d'équipement pour démarrer avec des chances de succès rapide. Il n'y en avait aucun. J'ai alors spontanément écrit une lettre au Président Charles de Gaulle expliquant ma situation et les raisons de ma demande. J'ai obtenu et les crédits et, localement, une considération pour la femme de pouvoir que j'étais censée être devenue. Très vite j'ai créé un service d'explorations fon-

ctionnelles à l'hôpital Bretonneau, dont j'ai confié une partie de la gestion à mes adjoints. Je me suis très bien entendue avec le Chef du service de cardiologie, Mireille Brochier, ACCA du CHU d'Alger rapatriée après l'indépendance de l'Algérie. J'ai développé avec elle l'exploration fonctionnelle du cœur et des vaisseaux par la gamma-caméra, mais aussi par l'échographie ultrasonore grâce à Léandre Pourcelot,

Vous êtes une des très rares stars de la biophysique, voire la seule de votre génération, à avoir acquis des réputations égales aux sommets de la reconnaissance internationale à la fois en médecine nucléaire et en ultrasonographie. Vous avez reçu le *George von Hevesy Prize for Nuclear Medicine* 1982 attribué par la *World Federation for Nuclear Medicine & Biology* tous les quatre ans. Vous avez fondé la *Société Française pour l'Application des Ultrasons à la Médecine et à la Biologie* en 1973. Le pari engagé de faire de l'ingénieur Léandre Pourcelot un médecin n'était pas gagné d'avance. Il y en eut bien d'autres, techniciens ou paramédicaux, moins connus mais tout aussi efficaces pour assurer vos objectifs. En fin de compte, votre succès à Tours ne tient-il pas en très grande part à votre capacité d'absorber dans votre équipe des personnalités sans qualification médicale initiale qui y feront florès au contact des médecins et des malades ?

Je me suis intéressée à l'échographie ultrasonore dès que j'eus compris que l'écho-A permettrait d'étudier la boîte crânienne. J'étais alors à la Pitié. J'ai fait fabriquer le premier échographe par M. Alvar, fabricant d'électroencéphalographes. Cette technique simple a rendu de grands services dans la recherche des épanchements sanguins intracrâniens d'origine traumatique. Je le répète, il n'y avait pas de scanographe et la mortalité par hématome extradural était encore fréquente faute de diagnostic précoce lorsque l'on ne disposait pas d'artériographie carotidienne en urgence sur place. À Tours, j'ai pu créer un Laboratoire de Biophysique dans les locaux de la Faculté. Le recrutement de Léandre Pourcelot, ingénieur acousticien sorti de l'école de Lyon, a pu se faire par ce biais. Il a suivi le cycle régulier des études jusqu'au doctorat en médecine obtenu en 1979. Avec lui, j'ai progressé dans la recherche technologique et clinique sur l'échographie B, le *doppler* et l'analyse spectrale. Il est un des pionniers des transducteurs linéaires à barrettes et il a construit avec un prototype d'échographe en temps réel, *Usabel*, que la CGR fut incapable de commercialiser, laissant aux Japonais et aux Américains un ter-

rain vierge pour leur expansion commerciale. Il a mené ses protocoles de recherche jusqu'à la coopération spatiale avec les Russes de Baïkonour puis les Américains de la Nasa pour mieux connaître l'hémodynamique des astronautes. Je voudrais également rappeler que je n'ai jamais oublié les leçons de mes expériences d'assistante parisienne. Je me suis toujours comportée avec mes collaborateurs des deux sexes comme j'aurais aimé qu'on me traitât à Paris avant de devenir patronne à Tours.

Vous avez apporté une contribution exemplaire à la défense et l'illustration de la femme dans la médecine. La nomination en 1936 d'Irène Joliot-Curie à un Secrétariat d'État à la Recherche Scientifique dans le gouvernement du Front Populaire de Léon Blum vous fit-elle également réagir alors que vous veniez d'avoir vingt-et-un ans mais, comme elle et toutes les Françaises majeures, pas le droit de vote ?

Je pense m'être exprimée très clairement dans le livre que j'ai consacré aux

parcours féminins en médecine (Thérèse Planiol. *Herbes folles hier, femmes médecins aujourd'hui*. Editions Cheminements 2000). Relisez-le pour comprendre comment le monde contemporain se comporte face à l'histoire récente de la condition féminine en général. Etudiante à Clermont-Ferrand, ce qui se passait à Paris en politique ne m'atteignit pas; même la promotion fugitive d'Irène me passa inaperçue. Mon parcours ultérieur s'est abstrait d'un engagement politique partisan. C'est sans aucune hésitation ni état d'âme que j'ai fait partie du Conseil d'administration de l'EDF dans les années 80.

Avez-vous l'impression d'avoir achevé votre vie au sens latin du terme repris par les Anglo-Saxons avec le mot *achievement* qui tient du couronnement d'un chef-d'œuvre ?

Vous me demandez s'il y a une cerise sur le gâteau d'une existence dont j'ai déjà dit tenir du miracle. La réponse est, je l'espère, dans l'essor de la **FONDATION THÉRÈSE & RENÉ PLA -**

NIOL créée en 2005 (<http://www.fondation-planiol.fr/index.html>). Elle veut honorer mes deux amours de femme comblée, mon mari et la neurologie, en donnant des moyens matériels et moraux de recherche sur le cerveau, gérés par mes élèves et successeurs. Notre collègue neurologue de Lariboisières, Marie-Germaine Bousser (AIHP 1967), préside son conseil scientifique.

Vos admirateurs espèrent que vous serez la première AIHP centenaire en 2014.

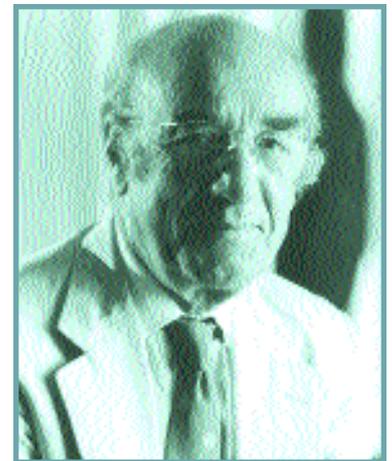
Tant que je pourrai lire, écrire et écouter de la musique !

Propos recueillis par J-F Moreau le 17.07.06 et validé le 14.11.06

Roger Guillemin

Prix Nobel 1977

Salk Institute, La Jolla, Ca, USA.



Roger Guillemin, vous avez partagé le Prix Nobel de médecine et de physiologie 1977 avec Rosalyn Yalow et Andrew Schally, tous trois physiologistes endocrinologues. Qu'a représenté pour vous la mise à la disposition des laboratoires de physiologie de la technique du dosage radioimmunologique (RIA) ?

Roger Guillemin : Permettez-moi d'abord de rappeler que le premier des facteurs hypothalamiques isolé par l'équipe que je dirigeais l'a été en utilisant uniquement un bioétalonnage simple que j'avais mis au point pendant la brève expérience que j'ai menée au Collège de France, de 1960 à 1963, avec Edouard Sakiz et Eichi Yamazaki, chez Robert Courrier, restée sans suite faute d'opportunités locales (E Yamazaki, E Sakiz, R Guillemin. *An in vivo bioassay for TSH-releasing factor* (TRF). *Experientia* 19, 480-483, 1963). Je suis docteur en médecine de la Faculté de médecine

de Lyon, mais c'est à Dijon que j'avais commencé à m'intéresser à l'endocrinologie chez Pierre Étienne-Martin et Jacques Charpy. Toutefois, c'est à Montréal, chez Hans Selye, que j'ai appris mon métier de neurophysiologiste avec un travail original l'étude de l'hypertension élicitee par l'acétate de désoxycorticostérone (DCA). Quatre ans plus tard je me suis fixé pour vingt ans au *Baylor Medical College* de Houston. J'y ai recruté Andrew Schally, un biochimiste formé chez Murray Saffran à *McGill*, pour résoudre le problème de la structure du *corticotropin-releasing factor* (CRF). J'ai continué mes travaux à San Diego, au *Salk Institute* à partir de 1970 en y créant les *Laboratories for Neuroendocrinology*. C'est là que j'ai décrit le *luteinizing hormone releasing factor* (LHRF), la *somatostatine* et les *endorphines*, sans oublier l'*hypothalamic releasing factor* (TRF) découvert au *Baylor*, qui m'ont valu le Prix Nobel en 1977 (*Peptides in the*

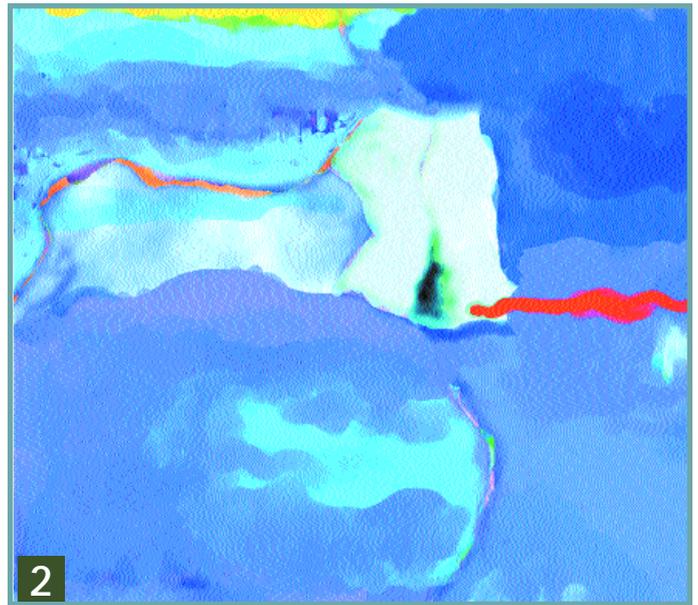
Dossier

brain. *The new endocrinology of the neuron*. Nobel Lecture, 8 December, 1977).

Un autre quart de ce *Nobel* alla à Andrew Schally. Comment expliquez-vous que Rosalyn Yalow ait reçu l'autre moitié du quatre-quart ?

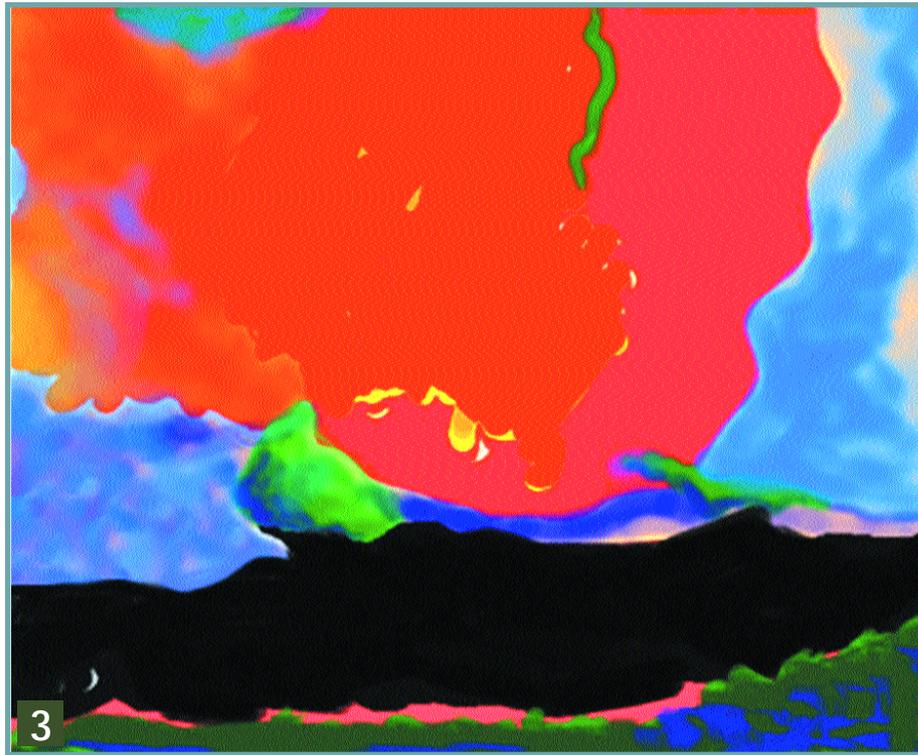
L'idée de la radioimmunologie vient en réalité de Solomon Berson, un remarquable interniste avec qui la physicienne Rosalyn Yalow travailla pendant une vingtaine d'années. Elle lui apporta la liaison technique avec la médecine nucléaire pour marquer les peptides avec des isotopes radioactifs (*Radioimmunoassay : A Probe for Fine Structure of Biologic Systems*. Nobel Lecture, 8 December, 1977). Le principe des RIAs publié par Sol Berson et Rose Yalow était tellement séduisant que j'y ai vu de suite un outil magnifique pour les manipulations à faire dans mes protocoles de recherche. Je me suis inscrit au premier cours public pratique organisé par Berson à la fin de l'année 1964 dans son laboratoire au *VA Hospital* du Bronx. Cet homme remarquable, médecin et musicien que j'ai bien connu après ce cours initiateur, décéda d'accidents vasculaires cérébraux à répétition en 1972, malheureusement trop tôt pour être nobélisé en même temps que nous trois. Dans sa présentation à Stockholm, Rose Yalow explique comment la biographie de Marie Curie écrite par sa fille Eve fut à la base de son choix professionnel vers la physique nucléaire appliquée à la médecine et à la physiologie. Elle regrette qu'on n'incite pas davantage les enfants des écoles à lire de telle biographies! Mais revenons à votre question : TOUS les autres Releasing Factors plus la somatostatine ont été découverts et isolés en utilisant les RIAs. Rappelez vous l'épisode de Schally croyant découvrir le GRF (*Growth Hormone Releasing Factor*) en utilisant un bioétalonnage classique, lequel GRF s'est révélé être en fait un fragment d'hémoglobine (*Aspect of hypothalamic regulation of the pituitary gland with major emphasis on its implications for the control of reproductive processes*. Nobel Lecture, 8 December, 1977) ! Mon laboratoire a finalement isolé le vrai GRF d'une tumeur du pancréas développée chez un acromégale que m'avait procurée Geneviève Sassolas à Lyon en 1981. Nous avons montré plus tard l'identité avec la molécule de l'hypothalamus grâce à quatre cerveaux humains donnés par Rolf Gaillard de Lausanne, le tout évidemment suivi par RIA de la découverte de l'hormone de croissance mise au point dans mes laboratoires du *Salk Institute*. J'ai rendu hommage au RIA dans le discours que j'ai prononcé il y a quelques semaines à l'occasion du départ en retraite de Wylie Vale... que j'avais recruté alors qu'il était un résident plein d'avenir !

Une seule bombe expérimentale de 21kT explosa à Alamogordo avant celles qui furent larguées sur les villes japonaises. La ville est actuellement essentiellement dédiée à la recherche spatiale. **Los Alamos National Laboratory (LANL)** est le plus gros laboratoire de recherche nucléaire des USA. Sa mission est la sûreté nucléaire américaine. Jusqu'en 2005, il fut géré en partenariat exclusif avec **University of California**, Berkeley. Plusieurs scandales ont conduit à une réforme en cours d'application avec une coopération avec l'industriel Bechtel et deux autres partenaires. Le directeur du LANL, le Dr Michael Anastasio, est également Directeur du **Lawrence Livermore National Laboratory** à UCB (<http://www.lanl.gov/natlsecurity/nuclear/current/> et <http://llnslc.com/index.html/>). Le site <http://www.inkstain.net/nukebeat/> se veut neutre. Le site <http://whirlview.typepad.com/whirlview/2006/09/index.html/> est documenté et interactif.



Rosalyn Yalow, une physicienne new-yorkaise qui, après avoir étudié dans l'Illinois, s'installe dans le Bronx pour n'en plus bouger. Andrew Schally, un biochimiste polonais d'origine franco-austro-hongroise, sauvé de la *Shoah* en Roumanie, formé en Suède et amené par vous de Montréal à Houston, s'autonomise en Louisiane. Vous-même, un Dijonnais passé par Lyon, Montréal, Houston, pour devenir un Américain de San Diego et qui recrutez une équipe internationale pluridisciplinaire élargie et brillante. Pourquoi l'expérience tentée au *Collège de France* a-t-elle été déçue ? Auriez-vous eu plus de chances de réussite dans votre pays natal aujourd'hui que jadis ?

Lisez avec attention le chapitre autobiographique dans lequel je relate, en 1976, comment je me suis lancé dans l'aventure pionnière de la neuroendocrinologie juste après la deuxième guerre mondiale (R Guillemin. *Pionering in neuroendocrinology 1952-1969*. In : J Meites, BT Donovan, SM McCann. *Pioneers in neuroendocrinology II*. Plenum Publishing Corporation. 1978, chap. 14, pp221-239). Lisez également les notes biographiques sur le site NobelPrize (http://nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/1977.html). Vous y comprendrez à quel point l'état de la médecine française était désespérant pour un jeune étudiant en médecine bourguignon à peine sorti de l'occupation nazie et seulement capable de pressentir que, sauf à devenir un médecin de campagne au milieu des vignobles, il devait pour s'accomplir pleinement sortir de la médecine clinique primitive que l'on y enseignait encore. J'ai appris par hasard qu'un cardiologue de la Pitié-Salpêtrière, Camille Lian (AIHP 1905), avait l'habitude d'inviter des conférenciers étrangers de passage à Paris pour faire des conférences "*d'avant-garde*" dans son service. C'est ainsi que j'ai pris le train pour aller écouter Hans Selye parler du stress et du syndrome d'adaptation dans un parfait français. J'ai ressenti comme une illumination et je suis allé converser avec lui à la fin de sa conférence. Il m'a offert une bourse de 120 dollars par mois pour aller travailler à Montréal dans son laboratoire à condition d'y rester au moins un an. J'y ai découvert des potentiels à la fois matériels et intellectuels d'une envergure insoupçonnable et mon séjour s'est prolongé quatre ans. Ceci étant dit, Selye n'était pas un pédagogue et son libéralisme laissait beaucoup de champs au jeune boursier qui trouva en Claude Fortier un meilleur guide scientifique pour un débutant. Il y avait des *Claude Bernard Lectures* pour les "*étrangers*" de passage à Montréal. L'Anglais



ner au Japon pour étudier le bouddhisme. Ce fut aussi la découverte à Galveston, un port texan proche sur la côte du Golfe du Mexique, du laboratoire de Charles Pomeroy où il dominait la culture tissulaire. Et l'énorme travail ingrat passé à récolter des hypothalamus de bovins dans les abattoirs du Middle West. Mais, au Texas, il y avait aussi et enfin cette indispensable ouverture sur l'art et la culture indiens et latino-américains jointe à un cadre de vie plus attractif que celui du Connecticut. J'en collectionne de nombreuses œuvres qui mériteraient sans doute un opuscule consacrant leur juste valeur. C'était plus important pour ma femme qui est musicienne, comme pour moi et nos futurs six enfants, que les exploits sportifs de la *Ivy League*. Vous savez que je consacre une partie importante de mon activité de senior à des créations artistiques utilisant les logiciels de création graphique tel *Photoshop* (www.holborngallery.com/harwood.html). Quoi dire d'autre ? L'axe hypothalamo-hypophysaire n'est que l'appendice du cerveau supérieur qui nourrit l'intelligence de l'être humain à partir d'un environnement gratifiant que j'ai trouvé au mieux dans le Sud-Ouest américain, sans renier pour autant ce que je dois à la Bourgogne comme aux arpentés de neige du Québec pour stimuler mes inspirations !

Geoffrey Harris me fit comprendre qu'il y avait un avenir dans l'étude du contrôle hypothalamique de l'antéhypophyse. Je réfléchis alors à l'idée d'adapter au stress non spécifique des protocoles d'étude des effets de drogues excitatrices d'autres effets pharmacologiques très spécifiques, comme les antihistaminiques. Pourquoi ? Parce que deux autres *Claude Bernard Lecturers*, Bernard Halpern et Jean Hamburger, vinrent exposer les bienfaits de la prométhazine. Ce n'est qu'après cela qu'une série de phénomènes en cascade tantôt logiques tantôt aléatoires me conduisit à devenir l'un des pionniers de la neuroendocrinologie, de Montréal à San Diego, par Houston et, ne l'oublions pas, Paris, comme l'attestent mes nombreuses communications à l'*Académie des Sciences*, au début de mes découvertes.

Une rencontre avec une femme de tête comme Thérèse Planiol, experte en médecine nucléaire et en neurologie mais également malheureuse à Paris, aurait-elle pu changer le cours de vos destinées respectives en faisant de vous des nobélisés français ?

Je suis frappé de devoir constater, dans vos carrières françaises comme celle de Thérèse Planiol dont je ne connaissais pas les détails romanesques, le rôle joué par les arrangements et les agréments de patrons locaux et puissants plutôt que refuser de donner immédiatement les responsabilités correspondant aux idées, résultats, etc... C'est une façon de faire et de vivre que je n'ai JAMAIS eu à affronter dans ce pays d'Amérique. Après un seul entretien, Hebbel Hoff (LA Geddes. *The Elegant Record : dedicated to Hebbel E Hoff*. The Physiologist. 1982 25 : 448-9) et Michael DeBakey m'ont donné à Houston une fonction et des moyens nettement supérieurs à ceux que m'offrait Yale pour réaliser mon projet qui était initialement la recherche sur le CRF dont je pressentais l'existence. J'y aurais débuté au bas de l'échelle comme assistant professeur. Aurais-je pu y recruter aussi vite la même équipe de gens exceptionnels qui m'ont rejoint au *Baylor*, tels Andrew Schally, Roger Burgus, Wylie Vale, Edouard Sakiz ... ? Yamazaki serait venu également s'il n'avait brusquement décidé de retour-

Très tôt dans votre vie texane, vous avez acquis une résidence secondaire dans le Nouveau-Mexique, à Truchas, un village situé près de Los Alamos où vous passez depuis tous vos étés. Vous établir près du lieu des premiers essais nucléaires du *Projet Manhattan* fut-il une décision facile à prendre ?

Los Alamos ? Je ne peux pas écrire ou prononcer ce nom sans éprouver un "*sens de participation*" à ce qui s'y est passé, comme nos Anciens devaient évoquer les grands Mythes. Avec en plus notre connaissance que ce qui s'y passa était dans le réel. Le 16 juillet 1945, la première bombe atomique explosa à Alamogordo, à 300 kilomètres de Los Alamos, où il n'y avait qu'une dizaine de locaux dans les 25-50 miles alentour. Il y a une dizaine d'années, le gouvernement américain mit en branle une campagne pour que tous les anciens employés des laboratoires de Los Alamos ainsi que les mineurs des mines d'uranium avoisinantes de Grants bénéficient d'une visite médicale complète. Un traitement leur était garanti si des problèmes étaient découverts et, dans ce cas, des pensions adéquates leur seraient allouées. Pratiquement tous les hommes de Truchas y ont participé et les cancers attendus ont été trouvés chez certains. Aujourd'hui encore beaucoup travaillent toujours at the Lab, mais sont maintenant suivis correctement. Il y a chaque année toutes sortes de démonstrations antinucléaires à Los Alamos. Vous en trouverez certainement trace par Google, pour en contacter l'un ou l'autre. Je suis personnellement en faveur bien évidemment de l'énergie nucléaire... Je termine là pour ne pas vous faire concurrence !

**Propos recueillis par courriels
par J-F Moreau le 17.11.06**

Remerciements. Les illustrations ont été gracieusement offertes par le Pr Roger Guillemin. Le portrait photographique de Roger Guillemin provient du *Salk Institute, La Jolla, California, USA*. Les figures 2 (*room with a view*) et 3 (*matter mythology*) sont des œuvres personnelles de Roger Guillemin, en éditions originales limitées exposées au *Harwood Museum, Taos, New Mexico, USA, 2005*. (www.holborngallery.com/harwood.html)