

A. GERNEZ

# LA CARCINOGENÈSE

Mécanisme et prévention

*Essai sur la dynamique  
des populations cellulaires*

Editions de « La Vie Claire »

Périgny-sur-Yerres

94520 MANDRES-LES-ROSES

Au Docteur J. COURTIAL,  
Directeur de la Fondation Curie.  
*In memoriam.*

Au Docteur M. CATHERINE,  
mon ami.  
*In memoriam.*

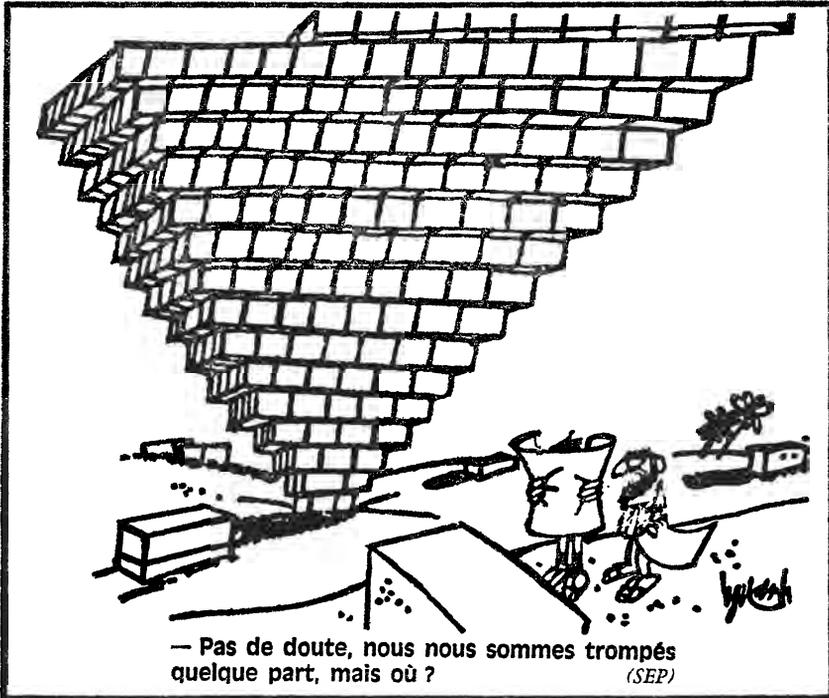
Nous remercions les lecteurs qui ont eu la bienveillance de témoigner leur intérêt aux *Néopostulats biologiques et pathogéniques*.

Notre gratitude va particulièrement aux membres de l'Académie des Sciences et de l'Académie de Médecine. Nous savons combien il est difficile d'admettre la révision de notions dogmatiques et même de l'envisager comme possible. Lorsque l'on atteint les sommets de l'érudition et de la connaissance, que l'on a participé à les étayer par ses propres travaux, l'acceptation simple d'une telle remise en question témoigne d'une objectivité et d'une neutralité de jugement singulières. Ne risquerait-on plus le bûcher à prétendre, qu'en dépit des apparences, c'est la terre qui tourne autour du soleil ? C'est la traduction la plus heureuse des « variances biométriques contemporaines ».

Remercions aussi ceux qui, révisant leur vision du problème angoissant de la carcinogénèse, ont bien voulu paraphraser les fondements biologiques invoqués. Leur compétence va au crédit de la réalité de ces concepts et de l'intérêt de la biologie fondamentale.

L'artisan, même le plus modeste, a droit à la reconnaissance de son travail, mais une élémentaire probité l'oblige à le présenter à ses maîtres et à en accepter le jugement. Nous le faisons avec confiance, mais humilité. « Ceux qui ne se rétractent jamais s'aiment plus que la vérité » (Joubert). Si ce jugement rejoint notre conviction de la réalité des lignes directrices que définit cet exposé sur la Carcinogénèse et sa prévention, nous aborderons la Cancérisation et le fondement biologique de son éradication.





Observons ce dessin évocateur de la carcinogénèse. Les matériaux sont abondants et solides, leur apport permanent (3.000 rapports au Congrès de Tokyo), mais chacun accroît l'instabilité de la pyramide. On peut la remettre sur sa base biologique, c'est-à-dire respecter les lois fondamentales de Cl. Bernard. On doit alors admettre que la carcinogénèse est un mécanisme biologique orthodoxe, une modalité de l'hyperplasie compensatrice, celle « du pauvre ».

On peut aussi persister à la considérer comme « un fait absolument unique, sans analogie avec ce que nous connaissons actuellement de l'évolution des maladies humaines ou animales » (Lecène). Dans ce cas, « son secret est bien gardé et constitue un problème qui ne sera jamais résolu puisqu'il dépasse les capacités du cerveau humain » (Nicolle, 1932). On continuera d'essayer d'étayer la pyramide sur son sommet et, pour ce faire, on sera amené à invoquer des mécanismes déconcertants.

Le dernier en date est la « facilitation immunologique » : l'immunisation préalable de l'animal lui ferait produire des anticorps qui, en se combinant à l'antigène cellulaire, le couvrent et bloquent toute autre réaction immunitaire (Moller), de très petites quantités d'antigène étant suffisantes (Gorer).

Si ce mécanisme avait une portée générale, il conviendrait d'interdire d'urgence toute vaccination.

En fait, on tire des conclusions viciées d'un matériel expérimental qui l'est encore plus. Kaliss s'adresse à des souches isogéniques « in bred » de souris, dont l'hybridation est équivalente à celle du rejeton humain d'une lignée qui serait consanguine depuis le Cro-Magnon. On admettrait aisément quelques insuffisances biologiques, même immunitaires, chez un tel sujet, si tant est qu'il soit encore viable. Autant chercher à préciser la force du triceps sural en choisissant un phocomèle comme sujet d'expérience.

La simple observation de la courbe de cancérisation montre d'ailleurs que son ascension ne correspond nullement à une période de vie de fléchissement immunitaire. Tout au contraire, elle débute à l'âge où l'organisme a accumulé les moyens d'immuno-défense et se situe à plusieurs décades de l'immuno-dépresseion de la sénescence. Il serait paradoxal en particulier que l'effet des virus soit majoré au fur et à mesure que les chances d'infestation se sont accumulées et que les anticorps spécifiques augmentent.

En réalité, la cancérisation est un mécanisme de défense homéostasique. Il serait inconséquent que l'organisme déclenche une réaction de défense contre une autre réaction de défense. Les mécanismes biologiques peuvent être viciés ou excessifs. Ils ne sont jamais absurdes.

La carcinogénèse, ce désespérant cul-de-sac biologique, doit sortir de cette sensation d'étouffement et d'inanité qui constitue le filigrane des innombrables travaux qui lui sont consacrés et qui contraste avec l'optimisme de convention présenté à un public angoissé. En fait : si « l'on considère qu'une méthode thérapeutique est justifiée en cancérologie, dès lors qu'elle améliore le pourcentage des survies au bout de cinq ans, de 5 à 10 % » (Park, Lees), où se situe le lourd tribut des formes gastriques et bronchiques ?



Cette modeste étude est faite avec conscience et espoir ; si ses fondements sont inexacts, elle constitue une nouvelle voie stérile, mais utile à considérer ; si, comme nous en convainc la cohérence de diverses corrélations biologiques, elle repose sur des bases réelles, elle est encourageante.

Mais « mon dessein n'est pas d'enseigner ici la méthode que chacun doit suivre pour bien conduire sa raison, mais seulement de faire voir en quelle sorte j'ai tâché de conduire la mienne. Ceux qui se mêlent de donner des préceptes se doivent estimer

plus habiles que ceux auxquels ils les donnent ; et s'ils manquent en la moindre chose, ils sont blâmables.

Mais, ne proposant cet écrit que comme une histoire, ou si vous l'aimez mieux comme une fable en laquelle, parmi quelques exemples qu'on peut imiter, on en trouvera peut-être aussi plusieurs autres qu'on aura raison de ne pas suivre, j'espère qu'il sera utile à quelques-uns, sans être nuisible à personne, et que tous me sauront gré de ma franchise » (Descartes, *Discours de la Méthode*).

*On est un peu las, en médecine, peut-être plus qu'ailleurs, de constater tous les jours la légèreté sur laquelle sont fondées la plupart de nos connaissances. Celles-ci ressemblent un peu à une fresque dont mille peintres auraient assuré l'exécution, respectant l'ensemble et créant la confusion dans le détail.*

A. CUENOT.

Nous avons observé une colonie cellulaire dans divers états de sa dynamique. Nous proposons, in fine, son examen dans la modalité où sa lignée dysplasique, qui est permanente mais généralement sans promotion, s'imposait à la lignée orthoplasique et réalisait le destin exceptionnel d'un mutant qui réussit.

Rappelons les caractères fondamentaux de ce mécanisme développé page 29.

## EXTRAIT DES NEOPOSTULATS BIOLOGIQUES ET PATHOGENIQUES

*Nombre de clones dysplasiques présentent une cytopoïèse incontrôlée et constituent des greffes autoplastiques envahissantes : c'est le cancer.*

*Par quel mécanisme ? — Examinons le schéma qui soit le plus cohérent avec les multiples données de l'observation et de l'expérimentation.*

*Les colonies cellulaires à potentiel mitotique disposent d'un patrimoine génétiquement déterminé et rigoureusement défini de cellules génératrices. Lorsque leur maturation adulte est effectuée, ce stock cellulaire se compose :*

*— de cellules en phase de division, donnant naissance à des cellules filles fonctionnelles ;*

*— de cellules en phase de repos mitotique constituant une réserve quiescente.*

*Le stock des cellules génératrices est nanti d'un potentiel mitotique qui n'est pas indéfini mais limité ; de 50 à 100 divisions (Bourlière). La fixation d'hydrogène radio-actif (tritium) sur les composants de l'ADN cellulaire vient d'apporter une confirmation de la fonction exclusivement génératrice ou fonctionnelle de la cellule. Cette méthode d'autoradiographie démontre*

« qu'en processus normal, une cellule-mère se divise en deux cellules-filles dont une seule pourra se diviser par la suite ». (R.V., Presse Médicale, 12-10-68.)

Notons de plus que « grâce à cette méthode, il a été possible de constater que dans un tissu cancéreux les cellules se divisent toutes. On en a ainsi conclu que l'on pouvait différencier un tissu cancéreux d'un tissu normal par la fertilité anormale des cellules du premier nommé et non pas comme on le pensait auparavant par un accroissement de la vitesse de division cellulaire ».

Toutes les agressions : infectieuses, toxiques, physiques provoquent la destruction d'un certain nombre de cellules génératrices. La réduction de leur nombre est compensée par la mise en activité des cellules en phase de repos mitotique de la réserve quiescente et l'équilibre homéostatique est ainsi rétabli par l'apport de cellules fonctionnelles infécondes. Cette réserve s'épuise progressivement et l'involution numérique réelle, irréversible, de la colonie survient, se traduisant essentiellement par un appauvrissement des parenchymes. C'est le fait de la sénescence qui cumule toutes les agressions et est accéléré par les éventuelles affections chroniques.

La cellule étant « l'unité physiologique en même temps qu'anatomique » et la « fonction d'un tissu étant, en gros, la sommation de la fonction de ses constituants cellulaires », lorsque l'appauvrissement est tel que la colonie est incapable d'assumer le métabolisme ou la fonction qui lui est dévolue, elle a recours pour assurer son équilibre homéostatique à des éléments cellulaires altérés qui, dans des conditions normales, n'ont aucune chance de survie. »

Parmi ceux-ci, les cellules dont le contrôle de la mitose est lésé par une mutation portant sur la cinétide constituent des éléments compensateurs les plus favorables en raison de la rapidité de suppléance qui s'attache à leur pouvoir prolifératif.

Par analogie, la colonie cellulaire se comporte comme une armée usée par les combats, ayant épuisé ses réserves, mobilisant, pour survivre et assumer son rôle, des sujets jeunes peu différenciés qui seraient réformés dans des conditions normales mais comblent les vides par leur nombre. Inadaptée à la discipline et au commandement régulateur, cette « levée en masse » se termine souvent par l'anarchie au sein de l'armée et la spoliation des territoires sur lesquels elle sévit.

Il s'agit là d'une des « adaptations fort diverses qui constitue un cas spécial du phénomène général d'adaptation régulatrice ou homéostasie. La constance du milieu interne intéresse à la fois les matériaux et le fonctionnement des organes et chaque changement du milieu interne ou externe suscite une réaction homéostatique rétablissant l'équilibre humoral ». La promotion de la cellule cancéreuse participe au maintien de l'homéostasie par la suppléance qu'elle apporte à une colonie cellulaire défaillante.

Cette obstination du groupement cellulaire pour assumer son rôle homéostatique se résoud à la simple hyperplasie compensatrice des individus les plus féconds de l'ethnie, orthoplasiques quand leur nombre est suffisant, dysplasiques quand l'appauvrissement de la colonie, réel, ou virtuel par surcharge métabolique, est tel que cette réserve orthoplasique a disparu ou que même sa mobilisation ne permet pas d'assumer la fonction homéostatique de l'ethnie.

Ce schéma liminaire se heurte dès l'abord à la conception irréductible du caractère fondamentalement agressif de la carcinogénèse.

A. — RÉVISION DU POSTULAT D'AGRESSIVITÉ  
ET RAPPEL DU PRINCIPE FONDAMENTAL DE CL. BERNARD.

La base actuelle de toutes les théories pathogéniques de la carcinogénèse est celle d'un parasitisme agressif. « Les cellules néoplasiques se développent pour leur propre compte et indéfiniment, sans utilité biologique, étrangères à l'organisme et se comportent à son égard comme de véritables parasites » (Bord).

Cette base pathogénique est en contradiction avec le principe fondamental de Cl. Bernard : « Tous les mécanismes vitaux, quelque variés qu'ils soient, n'ont toujours qu'un but, celui de maintenir l'unité des conditions de vie dans le milieu intérieur », ou, en termes plus modernes, l'homéostasie de Cannon.

Toute explication qui ne respecte pas cette loi fondamentale de la biologie est nécessairement erronée et stérile. La carcinogénèse n'échappe pas à cette règle.

D'ailleurs, le fait qu'un processus aussi fréquent que la cancérisation puisse présenter un caractère d'agressivité systématique n'a pas laissé d'étonner tous les biologistes. Lecène traduit l'opinion générale : « C'est un fait absolument unique, sans analogue avec tout ce que nous connaissons actuellement de l'évolution des maladies humaines ou animales. »

Il est indispensable d'aborder le problème sans la pétition de principe quasi invincible postulant que le cancer, parce qu'il tue annuellement deux millions d'individus, est nécessairement démuné de toute finalité biologique et fondamentalement nuisible. Ce qui est réel pour l'ensemble du soma ne l'est pas pour l'ethnie cellulaire, qui ne connaît de cet ensemble que ce que lui transmettent ses tactismes nécessairement limités, et auxquels elle répond aveuglément. Comme toujours, c'est l'échelle d'observation qui crée le phénomène. L'analyste indifférent, appliquant à ce problème les principes fondamentaux de la biologie, récuserait toutes les conceptions actuelles de la pathogénie cancéreuse parce qu'à des degrés divers elles sont entachées d'un contresens biologique dont l'acceptation a pourtant toujours paru d'une évidente nécessité.

Il est en effet surprenant que la finalité constante qui régit toutes les réactions biologiques ait permis l'acceptation d'emblée d'une notion d'agressivité. Considère-t-on que la multiplication d'un autre groupement d'unicellulaires, comme une ethnie pneumococcique, soit un processus nocif pour la simple raison que cette multiplication tue l'ethnie en même temps que le porteur infesté ? — Certes pas, et la finalité de la multiplication est la pérennité de l'espèce et non l'agression envers un hôte, même si celle-ci est inéluctable.

Cet abord du problème s'est révélé stérile, sanction de l'inobservance des principes fondamentaux. « De toute manière, il convient d'avouer que les recherches en cancérologie se trouvent aujourd'hui dans une impasse ; et ceci malgré quelques succès plus spectaculaires que réels » (Rudali). Cette stérilité se traduit par la pluralité de théories pathogéniques contradictoires, l'absence de dénominateur commun reliant les arguments réels servant de bases à chacune, et le caractère empirique des règles thérapeutiques.

Ce qui explique la conclusion désabusée : « les fundamentalistes, qui considèrent volontiers qu'il est trop tôt pour que démarre la recherche appliquée au cancer, puisqu'ils n'ont pas encore découvert tous les mécanismes intimes du fonctionnement cellulaire, n'ont pas encore permis, par leurs

travaux, de guérir un seul cancéreux » (G. Mathé, 1968) (1). Peut-on avancer que ces mécanismes sont parfaitement définis depuis Cl. Bernard ?

Certes les réactions de défense peuvent être excessives, dépasser leur objectif et devenir nuisibles, mais fondamentalement et essentiellement toutes les réactions sont favorables à l'organisme. Cette finalité permanente n'est jamais en défaut, mais peut être abusive.

La carcinogénèse rentre dans le cadre de ces réactions de défense. Elle ne devient pathogène que lorsqu'elle dépasse son objectif et tend à assumer, seule et sans contrôle, une homéostasie qu'elle était appelée à aider.

## B. — L'APPAUVRISSMENT CELLULAIRE INDUCTEUR DE LA SUPPLÉANCE CANCÉREUSE.

L'organisme est composé de colonies cellulaires coexistantes. La maturation, la sénescence et l'extinction de ces colonies s'effectuent d'une manière hétérochronique. C'est ainsi que le thymus est involué lorsque les colonies chondrocytaires conjugales arrivent à la maturation, et elles-mêmes ont disparu depuis des décennies lorsque les gonadiques se résorbent. L'extinction de la colonie s'effectue par la réduction progressive du nombre de ses cellules génératrices.

1. — Toute agression, toxique, physique, bactérienne, ou simplement l'usure métabolique, entraînent une réduction du stock cellulaire. La sénescence, combinaison de ces facteurs, est variable pour chaque colonie. A l'âge de 18 ans les cellules métaphysaires ont la même sénilité que les colonies génito-germinales à la ménopause. C'est au moment où la colonie appauvrie ne peut plus avoir recours à une réserve quiescente que la participation de cellules dysplasiques est sollicitée et induite pour maintenir obstinément la fonction homéostatique de l'ethnie.

Ce qui explique que le cancer, processus de présénescence, puisse survenir chez le sujet jeune et que certaines formes, comme l'ostéosarcome lui soient réservées. En réalité il ne s'agit pas de la sénescence somatique globale mais de l'appauvrissement particulier à chaque groupement cellulaire : la suppléance qui induit le processus de cancérisation est spécifique de chaque colonie parce que « *Omnis cellula e cellula ejusdem naturae* ».

2. — Tous les facteurs agressifs sont cytolitiques et le temps ne fait que traduire la sommation de leurs effets. Mais on peut accélérer cet appauvrissement et provoquer ainsi une sénescence prématurée favorisant le processus cancéreux. La clinique a d'ailleurs retenu la valeur d'états précancéreux de toutes les affections chroniques, ou prolongées, ou dues aux rayonnements ionisants.

C'est pourquoi il importe que l'involution des diverses colonies somatiques se fasse isochroniquement. La déficience prématurée d'un groupe cellulaire par rapport aux autres le surcharge dans son potentiel fonctionnel

---

(1) Il est satisfaisant de constater que s'est produite une heureuse révision de l'intérêt porté à la biologie fondamentale : « Dès maintenant la recherche sur le cancer se concentre sur le mécanisme qui le produit » (G. Mathé, V. du N., 6-2-69).

Le fait que le cancer accède enfin à son rôle de maladie « naturelle » est encourageant parce qu'il permet d'envisager une procédure préventive plus spécifique et plus élective que « l'hygiène et le respect des règles sanitaires générales » (V. du N., 6-2-69).

et favorise la promotion de cellules dysplasiques supplétives pour maintenir l'équilibre homéostatique.

3. — On retrouve constamment cette notion de masse cellulaire, donc de potentiel physiologique. « Une expérience me frappe : le temps de latence entre une irradiation par rayonnement ionisant et l'apparition d'un cancer varie — selon les espèces — en fonction de la longévité. Il semble donc qu'un lien puisse être établi » (M. Marois). Cette constatation est en effet remarquable à un double point de vue. Elle constate que la masse cellulaire étant variable suivant les espèces permet un appauvrissement plus important chez les espèces favorisées ; elle met en évidence le lien qui unit la longévité, fonction de la masse cellulaire, et la période des nécessités supplétives et de la cancérisation.

4. — La pauvreté est une notion relative : elle est fonction des besoins. Une colonie cellulaire peut être submergée dans sa fonction métabolique par un apport d'anabolites dépassant sa réceptivité. Même si la masse cellulaire est suffisante dans des conditions normales, elle peut être déficiente pour assurer une telle surcharge fonctionnelle : elle est alors réellement pauvre en éléments cellulaires puisque leur nombre est insuffisant, la cellule étant l'unité physiologique en même temps qu'anatomique.

Cet état se produit avec prédilection lorsque l'involution de deux organes aux corrélations humorales étroites se produit avec déphasage. Une période est élective pour accentuer un tel déséquilibre, c'est celle de l'involution des colonies génitales. La sécrétion stimulo-hypophysaire, frustrée de ces récepteurs, devient disponible et provoque une poussée hyperplasique des colonies somatiques déjà appauvries par l'âge. Elle favorise de ce fait la promotion supplétive de mutants dysplasiques des ethnies les plus appauvries et les plus défaillantes.

5. — Si la sollicitation fonctionnelle qui déborde le potentiel physiologique de la colonie est très temporaire (déphasage simple dans l'isochronisme de sénescence de colonies corrélatives), transitoire (surcharge métabolique, injections hormonales ou médicamenteuses abusives), itérative (métabolismes endocriniens exagérés mais cycliques), le besoin de suppléance est lui-même inconstant. Tant qu'il existe, il favorise la promotion de cellules dysplasiques. Lorsqu'il disparaît, l'incitation au développement néoplasique est freinée et la colonie saine peut prévaloir dans sa compétition avec le clone altéré qui disparaît alors ou reste quiescent.

C'est dans ces conditions que l'on observe des formes de néoplasmes quiescents dont le développement s'équilibre avec les besoins de suppléance. Par exemple, la thyroïse métastatique bénigne peut être observée alors que les cellules dysplasiques originelles intraglandulaires ont disparu. Elle est découverte fréquemment par hasard et ne s'accompagne d'aucune traduction clinique alors que ses caractères histologiques de malignité ne font aucun doute (Grigourouf). Il en est ainsi de l'endométriome, des aberrances parathyroïdiennes, de certains infiltrats pulmonaires métastatiques à résorption spontanée du chorio-épithéliome, de multiples tumeurs cliniquement bénignes se révélant histologiquement malignes. Toutes ces formes constituent en fait les fondements de la théorie carcinogénétique des inclusions embryonnaires et l'on se souvient de la fréquence de leur découverte lorsqu'elles furent systématiquement recherchées.

La rareté des altérations nucléaires de ces formes rend d'ailleurs leur détermination histologique souvent incertaine, ce qui s'explique précisément par leur quiescence.

En fait, n'est connu que le cancer qui réussit ; lorsqu'il reste paucicellulaire, il est totalement méconnu. Les biopsies systématiques chez le vieillard nous éclairent sur l'extrême fréquence de ces formes commensales. Dans le cas qui est celui des colonies cellulaires à vocation endocrinienne, où la régulation humorale par *feed-back* est directe, ce commensalisme

devient symbiotique et nous verrons par exemple que ce mécanisme explique les aberrances parathyroïdiennes.

L'explosion évolutive que l'on observe souvent dans ces formes quiescentes, après des délais extrêmement prolongés, résulte de ce qu'avec le temps le stock cellulaire sain de la colonie s'appauvrit, la sollicitation supplétive envers les cellules dysplasiques augmente et la compétition cellulaire bascule alors en leur faveur.

### C. — L'ALTÉRATION CELLULAIRE.

Il n'existe aucune différence structurale entre la cellule somatique et la cellule germinale. L'identité est complète lorsque l'état diploïde est reconstitué dans l'œuf fécondé. Leur morphologie, leurs constituants, leur biochimie sont identiques. En particulier les filaments chromatiques sont constitués des mêmes acides désoxyribo-nucléiques et ribo-nucléiques, l'enchaînement infiniment variable de ces molécules expliquant la différence des caractères qui leur sont attachés.

Cette identité complète structurale et chromosomique entre les cellules germinales, embryonnaires et somatiques découle d'ailleurs nécessairement de leurs rapports de filiation qui sont parthénogénétiques. De plus, elle conditionne la possibilité des métaplasies. Le renforcement électif, préférentiel, des gènes ou allèles par la sphère neuro-vasculaire inductrice conditionne la différenciation, mais « la structure précise de la race, de l'espèce, du génotype particulier à l'individu est inscrite jusque dans l'intime détail dans toutes les cellules de l'organisme » (Caulley).

Les mêmes facteurs sont susceptibles d'altérer la structure chromosomique de la cellule germinale ou somatique : rayonnements ionisants, carbures, colchicine, virus, toxines parasitaires, plus de deux mille corps chimiques. Lorsque les altérations chromosomiques sont transmissibles, elles constituent des mutations modifiant la descendance de la cellule.

L'analyse de ces mutations est beaucoup facilitée en ce qui concerne les cellules germinales car les différenciations successives aboutissent à des anomalies macroscopiques, voire monstrueuses.

Mais la structure du génome étant identique dans toute cellule, qu'elle soit germinale, embryonnaire ou somatique adulte, les mêmes lois régissent ses mutations. On peut les résumer ainsi : Les mutations apparaissent brusquement, sont totales d'emblée et héréditaires. Les mutants surgissent au hasard parmi des milliers d'individus soumis aux mêmes conditions. Les mutations sont d'amplitude quelconque, peuvent affecter toutes les colonies cellulaires et dans tous les sens.

### D. — FRÉQUENCE DES MUTATIONS.

Environ un billion de cellules meurent et sont remplacées au cours d'une journée. L'homme vivant en moyenne 25.000 jours, on peut connaître avec une précision relative le nombre de mitoses cellulaires qu'accomplit un organisme au cours de sa vie.

Par ailleurs, tenant compte de l'identité de la structure chromosomique, le taux mutatif est similaire pour toutes les cellules, la traduction en étant évidemment variable avec l'indice caryocinétique. On peut le fixer à 1 pour 1.000, les taux extrêmes étant de 1 pour 100 et 1 pour 10.000. Il s'agit là du taux spontané, naturel, constant.

Ce taux, pratiquement constant dans des conditions normales, ne peut être notablement réduit. Même si l'on excluait tous les facteurs mutagènes chimiques et biologiques, on ne pourrait éliminer le facteur physique qui intervient constamment sur l'organisme : rayonnements cosmiques (la surface corporelle est mitraillée à chaque seconde par les 10.000 particules par mètre carré du rayonnement cosmique), telluriques, absorption et fixation de corps radio-actifs comme le potassium, de radio-isotopes comme le carbone 14.

Et même si l'on se place dans des conditions expérimentales excluant l'action de l'environnement, la dyschromosomie apparaît comme un état normal de la cellule génératrice à sa période de léthalité. C'est ainsi que « les cellules diploïdes humaines en culture de tissu ont une vie finie. Le déclin de la culture aboutit, quoi qu'on fasse, à la mort des cellules caractérisée par une augmentation de l'aneuploïdie, un accroissement des cellules tétraploïdes et une diminution de l'indice mitotique ». Le biotope de la cellule n'intervient donc que pour accentuer un processus normal.

Le résultat est que, sur le billion de cellules qui naissent et meurent chaque jour, le nombre des mutants est de plusieurs millions. L'immense majorité de ces mutants, tarés dans leur structure, disparaît immédiatement ou après quelques divisions, le caractère essentiel de la mutation étant d'être léthale.

Parmi les variétés infinies de mutations, celles qui altèrent la division sont multiples. Elles portent sur le nombre de chromosomes (tétra, octo, polyploïdie), sur l'arrangement chromatique (soudures, ruptures, translocations, inversion, perte, répétition, duplication d'un segment chromosomique) et sur la régulation de la mitose par altération de l'organisateur centrosomique : fuseaux irréguliers, divisions multinucléées, figures multipolaires, avec prolifération accélérée en culture. Les remarquables études récentes sur les caryotypes confirment que l'on peut mettre en évidence des anomalies chromosomiques dans pratiquement toutes les néoplasies.

Elles mettent aussi en évidence le fait qu'une anomalie congénitale fragilise la structure du génome et favorise le mutant dans sa compétition avec les lignées orthoplasiques : « C'est ainsi que les chances de devenir leucémique sont beaucoup plus élevées pour le jumeau homozygote d'un leucémique que pour un sujet quelconque, que les mongoliens ont 20 fois plus de chances que les enfants normaux d'être atteints de leucémie, que la fréquence de celle-ci est particulièrement élevée chez les mongoliens porteurs de la trisomie 21 », que « l'immense majorité des leucémies myéloïdes chroniques présente une anomalie du chromosome 21, que les enfants atteints de tumeur de Wilm présentent de fréquentes anomalies congénitales ». Schaffer insiste sur le rapport des altérations chromosomiques ou la présence de gènes défectueux avec l'apparition des tumeurs malignes.

Ces altérations du génome interviennent en favorisant l'induction de mutants. Mais, de toute manière, celle-ci est permanente si l'on tient compte qu'une ethnie cellulaire présente un nombre d'individus excédant celui d'une espèce zoologique. Elles interviennent surtout du fait que la viciation de son génome exclut la cellule du clan orthoplasique dont le potentiel de compétition avec le clone dysplasique est affaibli par la disparition de cet individu.

Ces aberrations chromosomiques sont le résultat d'un accident dû à des facteurs d'environnement ou se situent au moment de la meiose des cellules germinales.

Mais, même naturellement, « le vieillissement de l'individu favorise aussi les aberrations chromosomiques » (Turpin). Elles surviennent nécessairement à la phase léthale de la culture de cellules diploïdes humaines comme facteur et mode d'extinction du potentiel cinétique du clone. Ainsi, le temps

et la sénescence apportent leur lot de mutations affectant la réceptivité de la lignée saine.

La mutation constitue un processus biologique permanent qui est permissif et inducteur, mais non causal, de la carcinogénèse.

#### E. — CONDITIONS DE DOMINANCE DU MUTANT.

A chaque seconde, des cellules somatiques génératrices sont tuées ou blessées et le stock cellulaire générateur quiescent de la colonie s'appauvrit progressivement avec le temps. Cette destruction s'institue précocement, dès le stade même de l'organogénèse embryonnaire. Elle se poursuit au cours de la maturation adulte. C'est ainsi que le nombre des follicules primitifs de l'ovaire a déjà régressé à la naissance.

A ce processus s'ajoute une altération qualitative de la colonie car la proportion relative de cellules dont la descendance est altérée augmente.

Ainsi, trois processus se conjuguent :

- l'appauvrissement du stock des cellules-mères,
- la réduction et l'épuisement de la réserve quiescente, provoquant le besoin de suppléance,
- l'augmentation du nombre des mutants, dont les plus remarquables sont ceux dont la régulation mitotique est altérée.

Quelles sont les conditions qui permettent la survie, la dominance et l'extension d'un mutant ? Elles sont biologiquement bien définies et répondent à des règles générales.

Tout d'abord, le devenir normal d'un mutant est de disparaître. Pour survivre, il doit répondre à ces conditions :

1° Il faut au moins qu'un individu muté apparaisse.

Nous savons qu'à chaque instant un nombre considérable de mutants sont induits et nous pouvons en déterminer le taux approximatif par rapport au nombre de divisions cellulaires.

Parmi toutes ces mutations, certaines altèrent la régulation de la cinèse, et chaque jour voit apparaître des milliers de cellules dysmitotiques dont le devenir normal est de disparaître après quelques divisions.

Si l'on tient compte que chaque ethnie cellulaire différenciée comporte un nombre de cellules comparable et même supérieur à la totalité des individus d'une espèce animale, on conçoit que la néoplasie soit permanente et la cancérisation exceptionnelle.

2° Le mutant doit rencontrer des conditions physico-chimiques acceptables.

In vivo, celles-ci existent toujours puisque le mutant fait partie intégrante de la colonie cellulaire.

3° Le mutant doit être compétitif, et non la victime d'un concurrent mieux adapté.

Cette nécessité provoque la disparition de l'immense majorité des mutants, la cellule différenciée orthoplasique étant parfaitement adaptée à son rôle métabolique. Pour que l'association, de « fermée » devienne « ouverte », il faut qu'une déficience de la colonie soit assez profonde et prolongée pour infléchir la compétition en faveur du mutant en dépit du fait qu'il est fondamentalement un taré fragile.

4° Il faut qu'il ait une « place à prendre » et la « dimension des populations est l'un des facteurs dominants dont dépendent les chances de fixation d'une mutation ». Il est constaté que « dans les populations réduites, la sélection est moins efficace » (Simpson) ; la compétition s'affaiblit et la symbiose des deux lignées est favorisée.

De même, dans les ethnies cellulaires, la réduction de la population constitue un facteur promotionnel essentiel pour le mutant, quelle que soit l'origine de cette raréfaction : amputation, cytolyse physique, sénescence, affection chronique ou surcharge métabolique équivalant à un appauvrissement virtuel. Dans ce dernier cas, un excès brutal d'apports métaboliques dépassant, même temporairement, les possibilités fonctionnelles de la colonie constitue en fait un apport anabolique pour le mutant.

Cette symbiose comporte de la part du mutant sa participation fonctionnelle au même titre que son rôle de vicariance numérique, « la cellule étant l'unité physiologique en même temps qu'anatomique ».

Tant que sa prolifération est limitée, la néoplasie est bénigne et biologiquement utile, ayant la valeur d'une hyperplasie compensatrice. Mais si le besoin de suppléance persiste, l'éradication du nouveau clone dysplasique ne se produit pas en dépit de la fragilité essentielle qui reste attachée à son caractère mutatif. Il survit et acquiert une dominance par sa fécondité.

5° La substitution d'un peuplement par une nouvelle espèce plus féconde s'impose progressivement.

« La mutation est dominante parce que plus fertile et supplantant peu à peu la forme primitive. La concurrence pour vivre est avant tout une concurrence de la fécondité » (Tetry).

In vitro, la prédominance des cellules malignes est confirmée par l'observation des cultures de tissus : « Dans une culture contenant les deux tissus, normal et malin, ce dernier envahit et supprime le premier, quel qu'il soit ; au bout de quelques repiquages, on ne retrouve dans la culture que des cellules cancéreuses ».

6° Enfin, des « mutations neutres ou désavantageuses peuvent être mises en réserve et peuvent devenir ultérieurement avantageuses s'il se produit un changement dans la nature de la sélection » (Simpson).

Ce phénomène est à la base de l'explosion évolutive des formes longtemps quiescentes et torpides, ayant été promues à l'occasion d'un besoin temporaire de suppléance, puis dominées par la lignée saine et ne trouvant que tardivement les conditions d'une prolifération, lorsque la lignée orthoplasique s'appauvrit avec le temps.

D'ailleurs, la caryotypie apporte la preuve de cette compétition entre les deux clones. Ainsi « la présence du chromosome Ph 1 », variant commun « au cours de la leucémie myéloïde, a été maintes fois vérifiée et sa fréquence augmente au cours des poussées, diminue au cours des rémissions » (Turpin).

## F. — MUTATIONS AFFECTANT LA CINÉTIDE.

Parmi tous les mutants, ceux dont l'altération porte sur la régulation mitotique sont les plus remarquables en ce qui concerne la cinétique cellulaire.

La cinétide, élément dynamique de la cellule, permanente dans les cellules douées de potentiel mitotique, inexistante dans celles qui sont akinétiques, est constituée de deux éléments ayant les mêmes réactions de coloration, la même nature : le centrosome et le centromère ou cinétochore chromosomique.

Elle constitue un gène spécial, privé d'A.D.N. (Darlington), de nature ARN, responsable des irrégularités des divisions cellulaires.

Comme n'importe quel autre gène, la cinétide peut être altérée par de multiples agresseurs mutagènes, mais les épidémies de type infectieux des leucémies africaines sont suggestives d'une induction virale avec prolifération présentant tous les caractères de transmissibilité et de syndrome infectieux.

Les remarquables travaux sur la caryotypie ont déjà mis en évidence une anomalie chromosomique dans 40 % environ des cancers. Mais, « la prospection chromosomique actuelle néglige certainement beaucoup plus de formes latentes qu'elle n'en dépiste parmi les aberrations de structure. Les autres sont inaccessibles à l'analyse caryotypique » (Turpin).

Parmi ces dernières, on peut présumer que la plus remarquable, en ce qui concerne la perte du contrôle de la régulation mitotique, est l'altération de la cinétide, qui est létale ou confère un avantage immédiat dans la compétition du mutant avec la lignée orthoplasique.

#### SCHÉMATISATION DE LA CARCINOGENÈSE.

##### 1° Induction de la néoplasie.

A chaque instant, il se produit au sein de chaque colonie cellulaire des altérations de la structure chromatique induites par de multiples facteurs. La cellule agressée meurt, guérit ou (dans une proportion de 1 pour 1.000) subit une lésion transmissible qui constitue un mutant.

Parmi ces mutations, celles qui altèrent la cinétide régulatrice des mitoses s'accompagnent des stigmates cellulaires d'une maturation insuffisante.

Le devenir de ces mutants est dans l'immense majorité des cas l'extinction et la disparition de la lignée. On admet qu'un cancer évolutif sur 90.000 disparaît spontanément. Au stade mono ou paucicellulaire, la règle peut être inversée et les chances de promotion d'un mutant sont infimes.

Chaque jour voit naître ainsi des milliers de néoplasies ; ces « cinèses anormales, multipolaires, finissant par disparaître » (Beylot). Les études caryotypiques actuelles révèlent l'aneuploidie habituelle des cellules cancéreuses, sa fréquence dans les atypies histologiquement considérées comme bénignes précancéreuses, et son existence dans les colonies de cellules saines.

##### 2° Commensalisme de la néoplasie.

Pour que survive le mutant, en dépit de sa fragilité inhérente à l'agression qui l'a lésé dans sa structure chromatique, il convient qu'il se trouve dans un biotope bien défini.

Parmi les facteurs de survie du mutant, la « dimension de la population » cellulaire est dominante, quoique non exclusive : les chances de survie de la cellule mutée sont « majorées dans les populations réduites », donc dans les groupements cellulaires numériquement appauvris et de ce fait fonctionnellement déficients.

S'il y a ainsi une « place à prendre », la compétition avec la lignée orthoplasique s'estompe et une symbiose biologiquement favorable s'organise entre les deux clones. « Les fonctions d'un groupement cellulaire étant les multiples du fonctionnement de ses éléments », l'homéostasie tend ainsi à être maintenue grâce à l'apport numérique et fonctionnel des nouveaux éléments cellulaires. La colonie cellulaire n'a pas de point de vue anthropomorphique ; son équivalent thalamique se réduit aux données de ses tactismes auxquelles elle répond aveuglément par un processus d'hyperplasie des individus dont elle dispose, orthoplasiques quiescents, ou dysplasiques si néces-

saire ; même si le résultat est une viciation de l'équilibre homéostasique recherché.

### 3° Symbiose.

*Jusqu'à ce stade la néoplasie est biologiquement favorable ; elle constitue un processus d'hyperplasie compensatrice, de vicariance anatomique et de suppléance métabolique. Il n'en reste pas moins que la nouvelle lignée est fragile du fait de la lésion mutative qui la caractérise et de l'absence de maturation cellulaire qu'entraîne l'accélération des divisions, qui diminue son pouvoir fonctionnel et donc compétitif avec la cellule saine.*

*A ce stade, la néoplasie court encore tous les risques de s'éteindre après un développement paucicellulaire. Elle est en effet d'une fragilité extrême et tous les facteurs l'agressant (rayonnements, cytotoxiques chimiques) ou favorisant les lignées normales (pyrexie, hyperoxie tissulaire, diminution des apports métaboliques, enrichissement en éléments catalyseurs comme le cytochrome C ou le magnésium favorisant les divisions des lignées orthoplasiques) agissent dans la compétition cellulaire au détriment de la survie de la lignée mutée.*

### 4° Promotion de la néoplasie.

*Au stade suivant, la néoplasie, normalement récessive, acquiert sa promotion et devient dominante. Elle « supplante peu à peu la forme primitive ». Plus féconde, elle se développe numériquement et assume de plus en plus le rôle homéostasique de la colonie, compensant par le nombre la maturation imparfaite de ses éléments. Elle se substitue ainsi physiologiquement, même d'une manière viciée, à la forme primitive. De supplétive et symbiotique, la nouvelle lignée devient substitutive ; elle réalise alors le destin exceptionnel d'un mutant qui s'impose.*

*Jusqu'à ce stade l'action supplétive du nouveau clone reste biologiquement utile. Encore localisé, il répond aux cycles, rythmes et régulation de la sphère neuro-vasculaire de l'organe et constitue une néoformation symbiotique.*

*C'est la phase du « commensalisme », forme d'association où les individus vivent en étroite communauté sans réactions marquées entre eux.*

*La compétition avec le clone orthoplasique reste ouverte et si la nécessité de vicariance disparaît, elle s'effectuera encore en faveur de la lignée cellulaire saine.*

### 5° Dominance de la néoplasie.

*A cette phase de développement de la lignée dysplasique, deux effets complémentaires apparaissent :*

*— une incitation mitotique moindre pour les clones cellulaires sains ainsi suppléés, et consécutivement une diminution de leur stimulation cytopoïétique. Cette carence progressive favorise la lignée néoplasique ;*

*— une réponse plus rapide du clone dysplasique à l'incitation mitotique. En effet, la lignée néoplasique favorisée par sa rapidité mitotique répond avec priorité. Elle rétablit rapidement un taux humoral normal tout en freinant ainsi prématurément les mitoses des clones cellulaires sains, ce qui concourt à accentuer progressivement leur déficit physiologique.*

*L'association de ces deux effets simultanés se résoud à une variation des masses proportionnelles ortho et dysplasiques.*

*S'il réussit à atteindre un stade de développement massif suffisant, le clone néoplasique fait basculer à son profit la compétition cellulaire en dépit de sa fragilité fondamentale. De symbiotique, il tend à devenir exclusif, prend progressivement en charge la réponse au feed-back et le maintien de l'homéostasie.*

## 6° Prévalence de la néoplasie. — Cancérisation.

*Le clone dysplasique a dépassé alors la finalité supplétive, est devenu substitutif au lieu de complémentaire. Il devient alors envahissant et physiologiquement parasite pour les clones sains qui perdent progressivement leur incitation mitotique.*

*La notion de masse intervenant dans la compétition entre le clone dysplasique et l'orthoplasique explique la régression du cancer succédant à des exérèses partielles de la tumeur : « les exemples en sont nombreux et variés, même si nous mettons de côté les sympathoblastomes » (Fauvet).*

*En fait, tous les cancers extirpés le sont partiellement, si l'on tient compte de la précocité de la septicémie néoplasique.*

*L'équilibre biologique fondamental de l'économie s'est ainsi maintenu par le recours à des individus cellulaires dont la moindre qualité fonctionnelle, due à une maturation moindre, est compensée par le pouvoir de proliférer dans des conditions moins rigoureuses des points de vue anatomique, catalytique et d'oxygénation.*

## 7° Essaimage métastatique.

*Le réseau lymphatique et veineux draine les cadavres cellulaires, qui ne peuvent desquamers à l'extérieur des épithéliums ou dans les lumières glandulaires.*

*La rupture de l'assise basilaire est un phénomène banal, que tout facteur mécanique peut déterminer : section, attrition, ulcération, nécrose.*

*La nouvelle prolifération cellulaire distend, elle aussi, et rompt cette basale, mais seule la cellule néoplasique est capable de maintenir béante la discontinuité. En effet seule elle peut survivre et se diviser en hypoxie.*

*C'est cette faculté qui lui est propre qui permet sa survie et sa prolifération dans une localisation sous-basale.*

## 8° Précocité de l'ensemencement métastatique.

*La métastase est considérée comme une complication, un stade évolutif du processus cancéreux.*

*Dans la réalité, elle est contemporaine de la rupture de la basale. Tous les éléments cellulaires recueillis alors par les voies de drainage lympho-veineux sont susceptibles de survivre du fait de leur résistance à l'hypoxie.*

*La septicémie cellulaire est très précoce, elle survient dès l'extrême début de l'apparition du nouveau clone cellulaire. Ces cellules néoplasiques sont drainées au même titre que les cellules filles fonctionnelles et amitotiques des clones sains qui ont terminé leur cycle.*

## 9° Promotion et fixation de l'ensemencement métastatique.

*La cellule essaïmant se trouve dans des conditions de survie moins favorables que celles de la première cellule néoplasique génératrice pour plusieurs raisons : la suppléance homéostatique que réalise la tumeur primitive est déjà assurée. Ce facteur supplétif, favorable au développement d'une nouvelle colonie, n'existe donc pas.*

*De plus, le foyer primitif déjà évolutif capte d'une manière privilégiée et prioritaire les stimulines nécessaires à toute cytopoïèse active. Il en frustre donc les colonies secondaires.*

*Si la septicémie néoplasique est pratiquement immédiate, la fixation et le développement d'une cellule métastatique requièrent donc des conditions qui ne sont pas remplies d'emblée.*

## 10° Biologie de la métastase fixée.

*Lorsqu'une cellule septicémique s'est fixée, fait souche et donne naissance à une colonie, un stade majeur de l'évolution cancéreuse est franchi.*

a) En effet, tant que la tumeur primitive reste localisée dans la sphère neuro-vasculaire de l'organe, elle en suit les cycles et rythmes métaboliques. La colonie lointaine n'est plus sujette à un tel contrôle. Elle se comporte comme une simple culture de tissu dans des conditions thermiques et nutritives les meilleures. Elle est insensible à la régulation nerveuse et vasculaire de l'organe originel et n'est susceptible de répondre qu'aux incitations humorales.

La gravité fondamentale de la métastase lointaine est cette libération vis-à-vis des systèmes de contrôle les plus rigoureux. « L'accord entre les cellules s'établissant par la voie humorale est moins sûr. Les messages chimiques ne représentent pas un système idéal de transmission ; des retards sont inévitables et aussi des erreurs avec des réponses trop lentes, ou hors de propos, ou qui dépassent le but. »

Amputée de la colonie-mère, la métastase perd toute sujétion, évolue par elle-même, modifie ses caractères. On retrouve le phénomène général de la biologie expérimentale : « Une amputation libère les éléments voisins de la section d'une sorte de contrainte métabolique résultant de leur intégration dans le champ morphogénétique. A cette libération correspondent les phénomènes de différenciation et d'activation » (Abeloos), ce qui explique les constatations anatomo-pathologiques fréquentes de simplification et d'hypercinèse cellulaire de la métastase par rapport à la tumeur primitive.

b) La nouvelle colonie, se développant comme une culture cellulaire artificielle isolée, répond tout d'abord à la fonction supplétive qui a conditionné son développement s'il s'agit d'une ethnie à rôle endocrine. Si cette utilité métabolique disparaît, elle peut se stabiliser et devenir quiescente. Cet état de repos peut être définitif ou très prolongé, durant des années, jusqu'à ce que survienne une poussée d'activation stimulée par un nouvel état de besoin de l'ethnie concernée, souvent induite par l'appauvrissement cellulaire dû au temps. C'est le cas de la thyroïdose métastatique dite bénigne.

c) Le seul facteur régulateur de la métastase est l'effet du feed-back. La métastase freine elle-même son développement par ses propres déchets métaboliques ou cellulaires comme dans les cultures de tissu dont elle est un cas particulier.

Ces déchets constituent des nécrohormones, dont la concentration sérique équilibre l'incitation mitotique de la lignée saine ou dysplasique.

Cet équilibre est toutefois fragile, temporaire, parce que la régulation par feed-back sans contrôle nerveux est insuffisante et instable. L'évolution se produit par poussées avec phases de quiescence.

d) Le caractère particulier de ces cultures métastatiques aberrantes est leur absence de tendance spontanée à la résorption. Toujours placées dans des conditions physico-chimiques idéales, elles peuvent être inhibées dans leur développement et passer à la quiescence, mais n'ont aucune raison biologique de résorption et de disparition (si l'on exclut le chorio-épithéliome qui est une greffe homoplastique). Leur devenir est donc une extension obligatoire, au mieux une stabilisation plus ou moins prolongée, mais ne peut être une involution à moins qu'elle ne soit provoquée artificiellement.

e) La métastase, colonie cellulaire aberrante, possède le caractère de glande endocrine. Ses produits métaboliques et ses propres déchets cellulaires passent dans la circulation sanguine.

Deux cas se présentent alors :

— Le cancer concerne une colonie cellulaire ayant normalement une fonction endocrine. Or, « l'imprégnation de l'organisme par les hormones n'est pas permanente ; il se produit des bouffées de sécrétion par lesquelles les phénomènes sont lancés et peuvent, pendant un certain temps, se poursuivre

de façon quasi autonome » (Bounhiol). Lorsque les métastases, libérées du « champ métabolique » et du contrôle régulateur nerveux normaux, participent à la fonction ou l'assument, ces bouffées sont remplacées par une sécrétion permanente, de niveau de plus en plus élevé au fur et à mesure du développement massif des métastases. Elle est épuisante pour les autres colonies cellulaires corrélatives qui doivent équilibrer leur métabolisme pour maintenir l'équilibre homéostatique général, la « constance du milieu interne ».

Cet épuisement s'étend progressivement à l'ensemble de l'organisme par le jeu des corrélations humorales et le marasme biologique s'installe avec absence paradoxale, étonnante mais normale, de traduction sérique spécifique.

— Le cancer concerne une colonie cellulaire n'ayant pas de fonction endocrine.

Dans ce cas, aux phénomènes prédateurs dus au développement des métastases, s'ajoute un processus de toxicose par injection constante dans la circulation de déchets cellulaires ou métaboliques anormaux, aboutissant à la mort du soma, « d'autant plus difficile à expliquer dans le cas où l'organe atteint est précisément le plus inutile à la vie et à la santé de l'individu (sein) » (Imbert).

Cette diversité d'action se traduit cliniquement dans les modalités évolutives, et la pathologie abonde en formes cliniques saisies à ces divers stades.

#### 11° Rupture de l'homéostasie.

Toutes les dyssynergies vont alors s'accroître et provoquer la rupture létale de l'homéostasie.

Outre les complications mécaniques, compressives, érosives et les localisations métastatiques affectant des organes vitaux, cette phase se caractérise par l'association d'une :

— élévation progressive des niveaux homéostatiques de chaque ethnie cellulaire, dans le but de maintenir leur équilibre (comme l'hyperéosinophilie des néoplasies viscérales) ;

— prédation, abusive ou exclusive, des anabolites spécifiques de chaque colonie, par le clone vicié en cytopoïèse indéfinie ;

— dérivation privilégiée puis exclusive des stimulines hypophysaires par la dysplasie, participant à induire l'hypoplasie somatique globale et le déficit fonctionnel qui lui est corollaire ;

— captation et catabolisme abusif des autres hormones stimulatrices ou de leurs précurseurs, comme dans le cancer mammaire ;

— stimulation anormale d'ethnies cellulaires orthoplasiques sans corrélation avec l'ethnie cancérisée, mais dont l'hypercytopoïèse est induite par les reliquats de la chaîne polypeptidique que constitue l'hormone hypophysostimulatrice, après captation du site actif par la dysplasie (états paranéoplasiques) ;

— viciation métabolique tenant au fait que la dysplasie acquiert une fonction endocrine alors que la colonie-mère est nantie d'un rôle exclusivement exocrine.

## ETATS PARANEOPLASIQUES

Observons les états paranéoplasiques dont la liste commence à s'allonger. Quelques exemples :

— l'hyperthyroïdie des sujets de plus de 60 ans s'accompagne dans 1/6 des cas d'un cancer viscéral. « L'opinion actuelle en ce qui concerne ces hyperthyroïdies révélatrices fait jouer un rôle prépondérant à des substances hormonales sécrétées par les cellules tumorales et de type TSH ou LATS, comme cela a été prouvé pour de nombreux autres syndromes paranéoplasiques ».

— 10 % des carcinomes bronchiques, dans une série récente, se compliquent de syndromes endocriniens » ( J.-P. Raymond). On trouve la présence dans les tissus de ces cancers bronchiques primitifs à forme endocrinienne d'une hormone ayant les propriétés biologiques ou immunologiques de l'ACTH, de la MSH, de la TSH, de l'ADH ou de la parathormone (J.-P. Raymond).

— N'épuisons pas la liste de ces états paranéoplasiques dont la traduction clinique est polymorphe et paraît intéresser une quantité d'ethnies cellulaires différentes : mammaires, cutanées (acanthosis nigricans, états ichtyosiformes aigus, dermatomyosites).

— Ces états n'ont pas uniquement une traduction morphologique mais aussi fonctionnelle : les hypoglycémies tumorales extra-pancréatiques en sont un exemple. Celles-ci s'aggravent et évoluent avec les phases évolutives de la tumeur et avec des particularités sur lesquelles nous reviendrons.

Or, « la pathogénie de ces états nous échappe : aussi les théories ne manquent-elles pas pour l'expliquer. Bariety, Coury et Rublière en dénombrent huit : théorie toxique, allergique, virale, carencielle, anoxique, endocrinienne, théorie de la résonance biologique, théorie de l'origine commune. La neuvième et dernière en date n'est pas la plus limpide : le syndrome paranéoplasique ne serait pas secondaire au cancer, mais au contraire le cancer secondaire au syndrome paranéoplasique qui prendrait ainsi la valeur d'un état précancéreux. Reste à savoir comment tant de cancers peuvent se développer en l'absence d'états paranéoplasiques » (Fréour, Lacoste).

Peut-on suggérer, quitte à allonger la liste de ces hypothèses pathogéniques et en espérant la clore, que les états paranéoplasiques ne sont que la traduction de la simple prédation du site actif, spécifique de l'ethnie cancérisée, de la sécrétine hypophysaire. Le cancer évolutif, en cytopoïèse indéfinie « pompe » abusivement la sécrétion stimulatrice, capte et catabolyse le « site actif », et le reliquat de la chaîne stimule tout aussi abusivement et au prorata de l'évolutivité du cancer d'autres ethnies dont la physiologie normale est d'être stimulée par le fragment résiduel après catabolisme du site actif, le leur situant dans un autre fragment de la chaîne.

En effet :

a) « On conçoit mal pourquoi les syndromes paranéoplasiques se répartissent selon les formes histologiques » (Raymond). Parce qu'il ne peut en être autrement. Le site actif catabolisé par l'ethnie cancéreuse varie pour chacune suivant son type histologique ; le reliquat de la chaîne varie donc nécessairement et active des ethnies orthoplasiques selon leur réceptivité normale pour tel ou tel fragment résiduel de la chaîne.

b) « Deux explications s'offrent à l'expert : ou bien l'hormone est sécrétée de façon anormale au niveau de l'axe hypothalamo-hypophysaire, ou bien la tumeur elle-même sécrète cette hormone ou, tout au moins, un principe proche de cette hormone ». On ne peut concevoir raisonnablement que « le cancer réalise la synthèse de molécules complexes et fort éloignées les unes des autres ». Comment une cellule cancéreuse, a priori simplifiée dans sa structure qui est parfois de type embryonnaire, altérée dans sa fonction, ne serait-ce que par son active cytopoïèse, serait-elle capable d'élaborer et de synthétiser un produit d'une complexité inouïe, probablement le plus différencié de l'organisme, que la moindre variance moléculaire inactive, et ceci, sans aucun rapport avec le métabolisme ou la fonction de l'éthnie mère du cancer ? Un tel mécanisme ne saurait être retenu : « Qu'une seule variété de cancer puisse sécréter des principes aussi divers est surprenant ; il est d'ailleurs très étonnant qu'une cellule aussi anormale que la cellule cancéreuse puisse sécréter un produit très différencié, identique ou analogue à une substance hormonale. »

c) « C'est pourquoi certains auteurs acceptent une explication originale faisant appel, non à la sécrétion, mais au stockage par la tumeur de l'hormone physiologique ; le tissu cancéreux thésauriserait la substance active et la lâcherait dans la circulation lors des remaniements, des phénomènes de nécrose partielle de la tumeur. » Cette explication « toute séduisante qu'elle soit » est une approche du mécanisme réel mais ne l'éclaire pas et reste erronée.

Où sont les inclusions caractéristiques d'une telle rétention ? « Comment expliquer les cas où la substance à action hormonale est libérée en permanence, à un taux élevé ? » Ces deux caractères sont dirimants. Il faut, il est nécessaire que l'élaboration soit permanente : seule l'hypophyse en est capable. En outre, le taux élevé signe la particulière avidité du récepteur néoplasique en cytopoïèse active, indéfinie souvent, dérivant la stimuline à son profit exclusif.

L'expérimentation critère, et nous n'en avons pas trouvé trace dans la littérature pourtant si riche en travaux analytiques, consisterait à établir si ces états paranéoplasiques subsistent après hyperphysectomie. On peut présumer qu'il n'en sera rien.

d) « Ces molécules hormonales (complexes et fort éloignées les unes des autres) paraissent même, fait statistiquement extraordinaire, être exceptionnellement synthétisées ensemble chez le même patient, puisque l'association des syndromes endocriniens reste tout à fait rare » (Raymond).

On ne peut mieux rendre compte de la dislocation et de la fragmentation de la chaîne longue et complexe que constitue la sécrétion hypophysaire, avec en outre les stigmates de l'anarchie mitotique et de la dysrégulation fonctionnelle de la cellule cancéreuse : la protéine hormonale cancéreuse présente souvent une structure pathologique, d'où « les actions dissociées ou paradoxales de l'hormone cancéreuse ACTH-like ou ADH-like, la présence de composés intermédiaires ou anormaux » (Raymond).

Ainsi, lorsque le récepteur néoplasique a utilisé le site actif qui lui est spécifique, les reliquats de la chaîne ressemblent souvent à des débris.

e) Le processus de dérivation de la stimuline hypophysaire vers une masse dysplasique en cytopoïèse active est encore plus précis lorsque la traduction clinique en est fonctionnelle. C'est le cas des hypoglycémies accompagnant les tumeurs extra-pancréatiques. Dans ces cas, la captation de la stimuline par une masse cellulaire néoplasique toujours importante (de l'ordre de plusieurs kilogrammes, le poids moyen étant de 2,4 kg) s'accroît aux phases évolutives, quand la cytopoïèse augmente la réceptivité de la néoplasie. Cette captation abusive est dérivatrice de toute la stimuline hypophysaire, avec en conséquence réduction ou inhibition de la modulation en hormones hyperglycémiantes : somathormone, ACTH. Il en résulte l'équi-

valent d'un hypopituitarisme sélectif, altérant le système hyperglycémiant contra-insulinique, par captation privilégiée ou exclusive du site actif spécifique de la masse mésenchymateuse anarchique, qui bloque la sécrétion hypophysostimulatrice dans une modalité qui lui est propre, au détriment des autres.

Pourquoi cet équivalent d'hypopituitarisme n'a-t-il qu'une traduction limitée? Il est probable que tel n'est pas le cas, et que la carence stimulative se traduit sur nombre d'autres ethnies.

Il est prévisible que lorsqu'on cessera de considérer la cachexie néoplasique terminale comme une entité d'intérêt réduit, parce qu'intriquant à l'extrême des dysrégulations variées et parce que de terminaison connue et inéluctable, on se rendra compte qu'elle fourmille de données biologiques intéressantes et, en particulier, de traductions de ces dérivations stimulatrices différenciées pour chaque ethnie.

Si ces mécanismes physio-pathogéniques sont réels, ils ne peuvent être supportés que par une totipotentialité biochimique, l'unicité du support histologique et la sécabilité de la chaîne polypeptidique du sécrétat stimulateur préhypophysaire.

On peut arguer que la cellule préhypophysaire est capable de différencier sa chromatophobie fondamentale en se granulant de manières variées, adaptées aux diverses sécrétions spécifiques, et qu'elle peut, de ce fait, assurer des élaborats différents et successifs. Mais,

— il n'est pas d'exemple d'une cellule différenciée se préparant à assumer simultanément diverses fonctions. Son activité est alors cyclique mais totale pour la fonction du moment ;

— si les inclusions différenciatrices variaient suivant la sollicitation, le délai de leur organisation histologique serait discordant avec la rapidité constatée de la réponse glandulaire qui n'implique aucune latence notable après commande thalamique (gravidité par exemple).

— les états paranéoplasiques ne s'expliquent d'une manière plausible que par le caractère sécable de la chaîne. Il est plus simple et plus convaincant d'admettre un sécrétat homogène dans sa structure que l'agglomérat de fragments multiples, mais néanmoins sécables, supportés par des îlots histologiquement divers alors que fondamentalement identiques.

— les constatations d'une chromatophilie variée ne mettent en évidence que la prévalence du moment pour une certaine modulation sécrétoire de la cellule sans qu'on puisse en inférer qu'elle est exclusive.

Quoi qu'il en soit d'une électivité particulière de certains îlots préhypophysaires pour une différenciation sécrétoire déterminée, ou du potentiel de chaque cellule glandulaire de répondre à toutes les spécificités sécrétoires ; quoi qu'il en soit du support histologique de la variabilité fonctionnelle, il reste que la glande est limitée dans son potentiel sécrétoire et qu'une prévalence réduit ou inhibe les autres modalités.

*Pour l'organisme, toute variation équivaut à une agression, en ce sens qu'elle provoque une compensation.*

PARROT.

## LE CANCER, C'EST L'HYPERPLASIE COMPENSATRICE DU PAUVRE

A chaque instant, des cellules génératrices subissent une agression altérant leur génome. Le résultat en est la mort de la cellule, ou sa stérilisation, ou encore, d'emblée, une mutation transmissible qui fragilise la descendance cellulaire dont le devenir est de ce fait la rapide extinction.

Pour que le mutant survive, il doit trouver dans son biotope des conditions favorables, parfaitement définies par les règles de biologie générale, dont la principale est que plus la population cellulaire est réduite, plus s'ouvre l'association, normalement « fermée », avec les individus sains, et plus grandes sont les chances de fixation du mutant.

La colonie cellulaire, différenciée est totalement assimilable aux populations d'unicellulaires ou de métazoaires et répond aux mêmes lois fondamentales qui régissent tous les groupements biologiques.

Or, « la cellule est l'unité physiologique en même temps que l'unité anatomique », et « le potentiel physiologique est, en gros, la sommation du potentiel physiologique des individus cellulaires constitutifs d'une colonie » ; tout appauvrissement fonctionnel, et partant numérique, favorise donc la fixation du mutant.

Ainsi le mutant néoplasique, individu altéré et fragile, ne trouve les conditions d'une survie que lorsque celle-ci est biologiquement justifiée. Et cette justification implique que la population cellulaire soit défaillante et incapable d'assumer la fonction homéostatique qui lui est spécifique. Ce qui se produit essentiellement lorsque la colonie, ayant mobilisé les individus orthoplasiques de la réserve quiescente de cellules en interphase dont elle dispose, a recours à ses éléments dysplasiques, non viables dans des conditions normales de compétition cellulaire.

Dans cet état particulier de carence ils constituent alors des éléments supplétifs, compensateurs, biologiquement utiles.

Que la pierre qu'ils apportent à l'édifice soit parfois le pavé de l'ours est accessoire. La colonie cellulaire n'a aucune vue anthropomorphique, parce qu'elle ne connaît de son environnement que ce que lui en transmet sa sensibilité. Et celle-ci est limitée aux tactismes auxquels elle répond aveuglément parce que telle est sa fonction.

C'est d'ailleurs pourquoi, même exclue de l'organisme et cultivée artificiellement, la colonie survit et cette survie est parfaitement indépendante de toute corrélation avec d'autres colonies cellulaires.

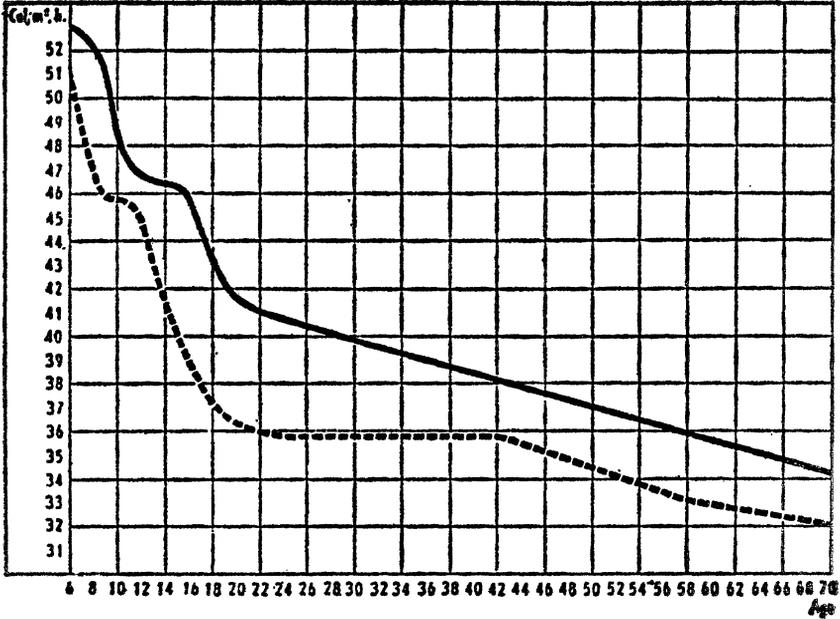
Seule sa fonction, et donc sa cytopoïèse, varie et, lorsqu'elle est en équilibre avec ses propres métabolites, elle entre dans une quiescence dont elle ne sort que par lavages et repiquages rompant cet équilibre.

En bref, la colonie cellulaire doit assurer une fonction et elle l'assume par tous ses moyens. Ceux-ci se limitent à la mobilisation de ses individus constitutifs, ortho ou dysplasiques. Ces derniers, viciés dans leur structure, leur différenciation et leurs aptitudes, n'interviennent qu'en cas d'une carence qui supprime la compétition avec les cellules saines. C'est pourquoi si la néogénèse est permanente, la cancérisation est exceptionnelle : elle réalise le rare destin d'un mutant qui réussit à survivre, à se fixer et parfois à dominer la lignée normale. C'est un sort rare, tant dans les populations de métazoaires que d'unicellulaires.

Chez l'homme, agglomérat composite d'ethnies cellulaires corrélatives, l'involution numérique de chaque groupement est avec le temps inéluctable, puisque le nombre de ses individus est limité. Cette raréfaction des parenchymes est normalement isochronique et le vieillard, s'éteignant après une longévité submaximale, représente une masse de collagène dans laquelle des populations cellulaires appauvries maintiennent l'équilibre homéostasique spécifique de l'espèce. L'extinction survient quand cet appauvrissement devient incompatible avec le maintien d'une fonction fondamentale.

Dans le cas idéal d'une raréfaction isochronique des diverses populations cellulaires, le métabolisme basal traduit fidèlement cette réduction de l'activité métabolique globale. La courbe est régulière et présente même l'accident caractéristique de la maturation des nouvelles colonies génitales à la puberté. Avec le temps, elle atteint le niveau, correspondant à l'hypothermie des âges avancés, incompatible avec le maintien de l'homéothermie caractéristique de tous les mammifères et indispensable aux fonctions enzymatiques essentielles.

Adultes (moyenne)  $MB = H = 39 \text{ cal/m}^2/\text{h}$   
 $F = .37 \text{ cal/m}^2/\text{h}$



Métabolisme basal suivant l'âge  
(d'après BOOTHBY, BERKSON et DUNN)

Mais si un groupement cellulaire est défaillant, soit parce que son appauvrissement est prématuré, soit parce que la charge anabolique excède son potentiel de réceptivité, il a recours à tous les individus dont il dispose dans sa réserve quiescente de cellules en interphase : orthoplasiques en priorité ou dysplasiques, nonobstant leur précarité, si la compétition cellulaire s'effondre.

Il s'agit là d'un mécanisme réflexe, impératif, aveugle. Il n'est pas singulier mais constitue un mécanisme de défense, même si l'aboutissement à long terme est la mort de la colonie que provoque celle de son porteur. La justification biologique de l'existence et de la survie d'un groupement cellulaire est sa fonction, et ce rôle est assuré par tout le potentiel cellulaire. La cellule ne calcule pas, pas plus que le leucocyte qui s'immole dans l'attaque d'un agresseur microbien, pas plus qu'une guêpe ouvrière qui se précipite pour apporter son fardeau ou son message dans l'orifice mis à feu de son nid.

Il n'y a là aucun phénomène d'agressivité. Tout au contraire. Il s'agit d'un mécanisme biologiquement fondé, essentiellement normal, et observé dans sa plénitude. Même si la traduction terminale n'est pas à terme nécessairement bénéfique à l'ensemble somatique. « La nature n'est pas intéressée à la survie des individus, ni même à celle des différents groupes animaux, mais seulement à la continuité de la vie elle-même » (Carrington).

En aucune manière la mobilisation d'éléments, même viciés, n'est biologiquement illicite, aberrant, anormal. Le groupement cellulaire, telle la plus belle fille du monde, ne peut donner que ce qu'il a, mais il le donne complètement.

On ne peut concevoir qu'il perçoive et intègre des données de son environnement pour lesquelles son système d'information, limité aux tactismes, n'est pas conditionné. Il assume sa fonction jusqu'à l'épuisement, mais ne peut assurer d'autres rôles pour lesquels il n'est pas différencié et qui sortent de sa spécialisation. L'oreille interne ne perçoit pas les ultra-sons ni les ondes hertziennes, les bâtonnets oculaires sont insensibles au rayonnement röntgen parce qu'ils ne sont pas adaptés à la perception de ces fréquences. Le groupement cellulaire ne reconnaît que le déséquilibre homéostatique qui lui est propre et il le corrige obstinément, au maximum de son potentiel physiologique et donc histologique, la cellule étant « l'unité physiologique en même temps qu'anatomique ». En fait, aucune réaction biologique n'est absurde dans sa motivation.

Abandonnant toute prévention de principe qui vicie l'examen du processus de la carcinogénèse, observons plutôt avec compréhension les efforts tenaces, opiniâtres, obstinés, d'un groupement cellulaire pour remplir sa fonction dans des conditions difficiles ; avec les yeux d'un Fabre constatant que lorsque l'abeille-reine commence à vieillir, des ouvrières peuvent pondre à sa place.

*Le plus difficile est de dire en y pensant  
ce que tout le monde dit sans y penser.*

ALAIN.

## NAISSANCE D'UNE NEOPLASIE

Prenons l'exemple d'un groupement cellulaire bien défini anatomiquement, de métabolisme exclusif, de contrôle biologique facile et précis : la thyroïde.

Retenons le bilan concis de Cappelaere de nos connaissances actuelles sur sa cancérisation :

1° « L'analyse des multiples protocoles d'expérience conduit à découvrir dans tous les cas une suppression ou une réduction prolongée de la sécrétion thyroïdienne.

Celle-ci est obtenue :

- par un régime alimentaire carencé en iode,
- par des antithyroïdiens de synthèse,
- par l'iode 131 ou l'irradiation externe de la thyroïde (1),
- par thyroïdectomie, même partielle. »

Le caractère commun de ces diverses conditions est la surcharge fonctionnelle imposée à la colonie cellulaire. Qu'il s'agisse de la nécessité d'élaborer plus de substance colloïde inactive pour capter et mettre en réserve les molécules iodiques (carence), de compenser l'action inhibitrice médicamenteuse (antithyroïdiens), de suppléer à une cytolysé directe (iode 131, irradiations, amputation), toutes ces modalités d'action se réduisent à imposer aux cellules résiduelles encore actives une surcharge métabolique. Elles se résument à un appauvrissement de la colonie cellulaire, que celui-ci soit réel par raréfaction numé-

---

(1) La corrélation entre l'irradiation de la glande et le cancer thyroïdien est bien définie. L'incidence s'établit à 44 %. 72 % chez des sujets de moins de 17 ans et 16 % au-dessus de 17 ans (Wilson, Asper). L'enquête de Pincus sur 2.878 sujets ayant reçu une irradiation thymique dans la première enfance permet de fixer le risque de goitre nodulaire à 30 % et à 4,3 % le risque de cancer thyroïdien.

rique de ses individus, ou virtuel par disparité entre les besoins et les moyens.

Cette carence induite n'est pas indéfiniment compensable par une hyperplasie épithéliale, la masse de cellules génératrices étant génotypiquement finie et limitée. La promotion, la fixation et le développement d'une lignée mutée constitue dans ces cas le seul mécanisme biologique possible de vicariance. Et c'est ce qui se produit.

2° La stimulation excessive, directe et non réflexe de la cytopoièse de la colonie, sans agression, provoque le même résultat.

« L'hypersécrétion de TSH conduit régulièrement chez l'animal d'expérience, et à condition qu'elle soit suffisamment prolongée, à une hyperplasie simple de la thyroïde, puis au développement d'adénomes et de cancer. »

Cette constatation traduit clairement la mobilisation de la réserve quiescente, puis celle de cellules altérées non dysplasiques, et le recours final aux individus générateurs viciés. La stimulation imposée à la glande lui fait mettre en jeu tout son potentiel cellulaire, avec mobilisation successive bien définie de ses individus constitutifs qui est, en raccourci dans le temps, le schéma habituel observé en pathologie.

3° On a pu penser que les facteurs provoquant l'arrêt ou la diminution de la sécrétion thyroïdienne développaient une hypersécrétion de TSH. Ils peuvent certes induire par feed-back une stimulation préhypophysaire tendant à rétablir l'équilibre homéostasique de la glande.

De là à reconnaître à cette hypersécrétion la responsabilité essentielle de la néogénèse, plutôt qu'à l'appauvrissement ou la surcharge de la colonie, il n'y avait qu'un pas d'autant plus aisé à franchir que les phénomènes sont concomitants.

Mais :

- « la preuve fondamentale du rôle de l'hypersécrétion de TSH, dont le dosage par les méthodes biologiques est délicat, n'a pu être apporté jusqu'à présent » ;
- de plus, dans ces procédures, « la synthèse des hormones thyroïdiennes paraît qualitativement normale et, aux explorations, aboutit à une fonction thyroïdienne globale dans les limites de la normale ».

Ainsi, rien ne prouve que la stimulation réflexe de TSH soit le *primum movens* de la néogénèse, mais par contre l'appauvrissement cellulaire en reste le facteur fondamental permanent.

4° En pathologie, les états prédisposants incontestables sont ceux qui sollicitent avec excès la cytopoièse de la colonie. Par quel mécanisme ?

La glande thyroïde « suit un cycle sécrétoire comprenant une période de mise en charge suivie d'une période d'excrétion. Dans la période de mise en charge, les vésicules thyroïdiennes, dont l'épithélium est cubique ou cylindrique, sont le siège d'une accumulation rapide de substance colloïde. Dans la période d'excrétion, la colloïde disparaît progressivement ; à la fin de cette période, la vésicule est vide et son épithélium est plat et d'aspect inactif ».

Ainsi la phase cytopoïétique active correspond à la mise en charge. On comprend que la mobilisation cellulaire soit d'autant plus intense que l'apport iodique est faible. Quand le poisson est rare, le pêcheur dispose plus de filets pour assurer une pêche suffisante. Cette phase de stockage est dominante du point de vue mitotique à ce point qu' « on n'a pas pu encore préciser si, au cours de la résorption de la colloïde, les cellules thyroïdiennes interviennent activement ou demeurent passives » (Beylot).

Si l'appauvrissement cellulaire est réel, on comprend aisément que les cellules résiduelles soient sollicitées avec excès, que leur cinétique soit majorée, avec le risque de recours aux éléments dysplasiques.

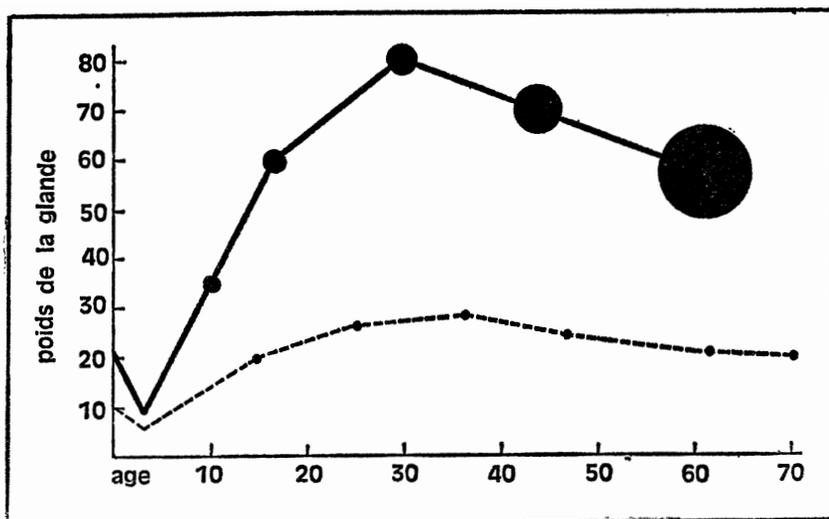
Si la colonie est numériquement normale, la carence en apports iodiques provoque par le même mécanisme une mobilisation cellulaire ayant pour objectif de permettre un stockage iodique suffisant dans la colloïde. C'est le goitre.

Les temps biologiquement privilégiés où la prophylaxie antigoitreuse (Suisse, Autriche notamment) n'était pas instaurée ont permis l'établissement de vastes statistiques et l'on observe un goitre précurseur du cancer dans 90 % des cas (Graham, 1927). Le cancer apparaît électivement à 40 ans, au début de l'involution sénile, et sa fréquence augmente régulièrement jusqu'à 60 ans.

L'examen des courbes traduit clairement l'importance du facteur massique, d'autant mieux qu'il est majoré par les inclusions colloïdes vésiculaires.

Ainsi, lorsque, dans des conditions de carence, l'ethnie cellulaire est amenée à développer tout son potentiel captateur et fixateur de l'anabolite iodé, on retrouve le processus habituel : mobilisation successive de la réserve quiescente orthoplasique, puis des clones altérés ou de cytopoïèse privilégiée, et enfin des mutants dysplasiques incontrôlés.

Cet assujettissement à maintenir obstinément l'équilibre homéostasique iodique se traduit en fin de compte par l'hyperplasie, compensatrice de l'insuffisance des éléments orthoplasiques, de tous les individus de la population, dont les plus vicés.



*Courbes de poids du corps thyroïde, suivant l'âge, et des foyers adénomateux dans les régions goitrigènes (trait plein) et dans les régions indemnes de goitres (trait pointillé) (d'après ASCHOFF).*

*Ce graphique montre que la courbe de poids du corps thyroïde, suivant l'âge, dans les régions goitrigènes est semblable à celle des corps thyroïdes normaux, mais elle est à un niveau nettement supérieur et les variations périodiques y sont beaucoup plus accusées.*

*Les foyers d'adénomes (présentés sous forme de points) restent stationnaires dans le corps thyroïde normal, ils se développent dans les corps thyroïdes des régions goitrigènes où ils gagnent d'importance au fur et à mesure que le sujet avance en âge ; d'où la prédominance du goitre nodulaire chez les sujets âgés et du goitre parenchymateux chez les sujets jeunes.*

5° On s'est étonné que l'hyperfonction ne provoquât pas une telle néogénèse. « Le cancer thyroïdien est rarement associé à une thyro-toxicose » (Cappelaere).

Elle n'aurait dans ce cas aucune justification biologique et c'est pourquoi « l'association avec des signes d'hyperthyroïdie est exceptionnelle ». Il est d'ailleurs probable que, lorsqu'on observe cette rare hyperthyroïdie concomitante, elle est plus la traduction de l'apport métabolique excédentaire et incontrôlé dû au cancer, que la cause de son induction.

6° Mais bien plus. Quand le cancer a pu s'établir à l'occasion d'une déficience temporaire, son évolution va refléter cette motivation supplétive.

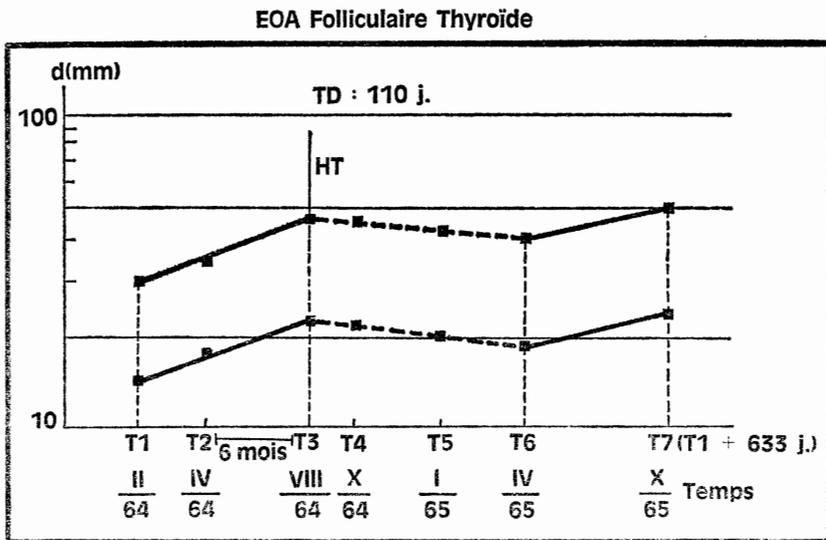
Plus la masse orthoplasique saine est active, moins le clone dysplasique compensateur est évolutif : « L'évolution très curieuse de certains cancers n'a pas manqué de surprendre les cliniciens. Pour eux, les états d'activation thyroïdienne accrue dans des conditions normales ou pathologiques constituent un

élément de pronostic favorable. Cette évolution longtems favorable est habituelle aux cancers de l'enfant, même dotés de métastases, fréquente chez la femme, ou en cas d'association exceptionnelle avec des signes d'hyperthyroïdie. »

7° Au contraire, dans les cas où le potentiel fonctionnel orthoplasique est réduit, où le besoin supplétif est donc aigu, cette évolution favorable est rare : « chez le vieillard et le myxœdémateux ».

C'est pourquoi « l'étude du pronostic de l'ensemble des cancers thyroïdiens en fonction de l'âge montre qu'il est d'autant plus favorable que le sujet est plus jeune : le pourcentage des guérisons est 3 à 4 fois plus élevé entre 20 et 30 ans qu'entre 50 et 60 ans » (A.S. Till).

8° Pour la même raison, « la suppression du tissu normal augmente dans des proportions importantes la fixation d'iode dans les métastases (facteur de 20 à 30 au moins) ».



*Courbe de croissance des métastases pulmonaires d'un épithéliome folliculaire de la thyroïde, peu radiosensible à l'iode marqué administré après thyroïdectomie. Sous tri-iodothyronine, on observe une décroissance. Après arrêt de l'hormonothérapie, l'accroissement reprend avec le même rythme.*

9° Ce mécanisme supplétif homéostasique se reflète même dans l'évolution sous traitement :

« Les extraits thyroïdiens ou l'hormone thyroïdienne ont un effet largement bénéfique dans les cancers, alors que les anti-

thyroïdiens de synthèse administrés seuls pour un nodule cancéreux au début ont un effet déplorable » (Cappelaere).

Ainsi, à l'évidence, en instituant artificiellement un apport d'hormone thyroïdienne, on provoque une quiescence du groupement cellulaire, et singulièrement de sa population dysplasique. Corollairement, en freinant l'activité de la colonie cellulaire par des antithyroïdiens de synthèse, on accroît le besoin de suppléance et l'on stimule de ce fait l'hyperplasie de sa population viciée.

10° La suppléance due à la néogénèse peut être telle qu'elle conduit à une véritable symbiose, réalisation optima du mécanisme compensateur que constitue le cancer et :

- Eiselberg assiste à la guérison d'un myxœdème post-thyroïdectomique par une métastase de cancer thyroïdien ;
- la « métastase est assez souvent unique et d'évolution prolongée ». — Parce qu'elle suffit à assurer la compensation et qu'elle freine longtemps par feed-back l'explosion évolutive d'autres îlots. Même si cette suppléance est viciée et peu efficace, « 46 % des cancers thyroïdiens fixent des quantités décelables d'iode » (Dargent, Berger). Les métastases en fixent très peu, mais après thyroïdectomie totale, l'injection d'hormone thyrotrope augmente cette fixation ;
- le processus symbiotique peut même se parfaire jusqu'à prendre les apparences histologiques de l'orthoplasie. — « La redifférenciation de certaines métastases de cancers thyroïdiens peut être surprenante et le type de ces colonies secondaires peut être devenu à ce point orthoplasique qu'on le croirait répondre à du tissu normal » (Dargent) ;
- on comprend qu'on ait pu constituer une entité de cancers induits à l'occasion d'un besoin temporaire, rentrés en quiescence dès qu'il a été compensé, et poursuivant une commensalité symbiotique avec l'hôte sans aucune traduction clinique : c'est la thyroïdectomie métastatique bénigne (Grigourrof). Dans ce cas, leur découverte est le fait du hasard, à l'occasion d'une affection intercurrente.

L'explosion évolutive qui peut survenir dans ces cas après des décades procède de la même finalité. Lorsque avec le temps la colonie orthoplasique s'appauvrit, le relais homéostasique est repris par cet îlot aberrant qui trouve dans cette charge fonctionnelle la justification biologique d'une stimulation. On peut penser sans paradoxe qu'il est des cas de commensalité, de symbiose, entre le cancer et l'hôte, dans lesquels ce dernier serait mort plus rapidement du fait de la défaillance de l'organe si le processus cancéreux ne s'était pas installé.

Ainsi la cancérisation constitue un simple processus d'hyperplasie compensatrice développée à partir de rebuts de la colonie cellulaire quand celle-ci ne dispose plus de réserve d'individus sains ou est surchargée dans sa fonction.

Ce mécanisme biologique n'est ni agressif ni absurde. Il rentre dans le cadre des défenses de l'organisme comme tous les autres. Qu'il ne soit pas reconnu comme tel tient à l'aberration que constituent les dogmes du double cycle cellulaire et de l'impossible différenciation prémitotique (*Néopostulats*, p. 17). Si l'évidence ne suffit pas pour qu'ils soient récusés, il convient de se soumettre aux constatations expérimentales : l'autoradiographie cellulaire après fixation de tritium (Patrick J. Fitzgerald) montre que dans une colonie cellulaire, « en processus normal, une cellule-mère se divise en deux cellules-filles dont une seule pourra se diviser par la suite ». Preuve que la masse des individus générateurs de la colonie est nécessairement limitée et incapable de régénération, alors que par la même méthode il est démontré que « dans un tissu cancéreux les cellules se divisent toutes ».

Le mécanisme supplétif qui conditionne la néogénèse de la thyroïde peut être constaté pour n'importe quelle autre colonie cellulaire :

— soit en pathologie par l'observation de l'état d'appauvrissement précurseur que constituent les états précancéreux ;

— soit expérimentalement par l'examen de la cytolysse qui est constante dans toutes les inductions cancérogènes, quelle qu'en soit la modalité (virale, chimique, physique, amputation partielle) ;

— soit par la constatation de l'appauvrissement virtuel que constituent surcharge fonctionnelle (hormonale, chimique), stimulation directe de la cytopoïèse de l'effecteur (hormonale, hypophysostimulatrice), actions combinées (1).

Il est intéressant d'examiner la traduction de ce processus supplétif. Tous les niveaux de commensalisme de l'hôte et de la tumeur sont observables, depuis la symbiose la plus parfaite, telle que la dysplasie échappe même au diagnostic de cancer aberrance parathyroïdienne), jusqu'au parasitisme le plus immédiat, tel qu'il se traduit avant même que le cancer soit décelable (cancer glandulaire gastrique), en passant par ces formes intermédiaires infracliniques (comme les « adénomes » langerhansiens en situation ectopique extra-pancréatique).

---

(1) 1° Peut-on fixer le taux de surcharge anabolique inducteur de la cancérisation ? — Il doit être proche de 40 % si cette surcharge est prolongée. Nous avons vu (*Néopostulats*, p. 23) que les sondages sur diverses colonies aisément testables étaient cohérents et indiquaient qu'une colonie cellulaire à potentiel cinétique vivait notablement « en dessous de ses moyens », dans une proportion de l'ordre de 40 %. Si l'on admet que ce taux est généralisable, c'est à partir de lui que l'état permissif de cancérisation se situe. Ce qui revient à dire qu'un apport anabolique excédant l'apport normal dans une proportion de 40 %, d'une manière prolongée, constitue le seuil d'induction de la néogénèse. Ou encore qu'en cas de cytolysse réelle, excédant la possible compensation par les clones orthoplasiques résiduels, le taux d'induction est du même ordre.

2° N'ayant pas de possibilité de contrôle, extrapolons le problème à un phénomène statistiquement définissable. L'homme, acromégale par rapport à la femme, présente une organogénèse plus complète à la maturation adulte du soma et, de ce fait, dispose d'une réserve quiescente globale des colonies somatiques minorée par rapport aux féminines. Dans quelles proportions ? Celle de la variance biométrique générale que l'on retrouve entre le phénotype des deux sexes. Il est de l'ordre de 7 %. On peut donc envisager que le risque de cancérisation global établi sur des statistiques générales, et nonobstant que les organes génitaux ont des masses cellulaires et des fonctions différentes nécessitant une pondération du taux, doit s'établir mondialement autour de 7 % ; pour la même raison que la surlongévité féminine est du même ordre, ainsi que le métabolisme basal, le nombre d'hématies, la morbidité pour une affection identique au même âge, etc. Ce qui ressort des statistiques : Décès pour 100.000 habitants en 1958 : hommes : 222 ; femmes : 205.

3° On peut aussi prévoir que l'augmentation du nombre de cancers, qui depuis 1950 affecte uniquement les hommes, sévira dans l'autre sexe avec une tendance au retour à ce taux différentiel. « L'augmentation de la mortalité par cancer concerne uniquement les hommes. Les taux de mortalité, pour 100.000 habitants, sont, pour les hommes, en progression constante d'une année à l'autre, et cela, depuis 1950 ; alors que chez les femmes, le taux de 1966 est très légèrement plus faible que celui de 1950 et, entre ces deux dates, il n'a que très peu varié d'une année à l'autre » (AFIMEC, 1968). Cette progression est due avant tout au fait que le nombre de cancers bronchiques chez l'homme a quadruplé en 10 ans. De 2.624 en 1950, il passait à 5.218 en 1957 et près de 10.000 en 1961. Mais cette progression se réduira et deviendra étale. La courbe fléchit déjà et le taux d'accroissement s'est réduit de 50 % aux Etats-Unis entre 1930 et 1958. Le taux maximal devrait être atteint en 1983 (G. Decroix).

On retrouvera alors un retour oscillatoire au taux différentiel de 7 % qui existe entre les sexes et qui se perpétuera parce qu'il répond à une constante biométrique. Cette notion peut être étendue à toutes les espèces, parce que son conditionnement est en rapport direct avec la différence d'organogénèse. Prenons un exemple : Hunter prélève un ergot à un certain nombre de jeunes coqs, les greffe à des poules et s'aperçoit qu'ils se développent beaucoup plus lentement que les ergots demeurés à l'autre patte des « donneurs ». En revanche, des ergots de poulettes, transplantés à des coqs, poussent presque aussi vite et deviennent presque aussi grands que l'authentique éperon voisin. Cette démonstration éclaire le fait que le patrimoine cellulaire est identique dans les deux sexes ; que la réserve quiescente est plus importante dans le sexe féminin dont le développement morphologique est comparativement involutionnel ; qu'ainsi les nécessités de suppléance, et singulièrement la néogénèse, sont minorées dans le sexe féminin.

*Quand vous avez éliminé l'impossible, ce qui reste, même improbable, doit être la vérité.*

Sir C. DOYLE.

## LE CANCER SYMBIOTIQUE OU L'ABERRANCE PARATHYROIDIENNE

Avant de résoudre un problème, encore faut-il qu'il soit posé. La colonie parathyroïdienne offre l'exemple très curieux de dysplasies dont la réussite est si totale qu'elles sont promues au rang de clones normaux. Ces parvenues réussissent même à s'incorporer à l'aristocratie des formations anatomiques sans que qui-conque suspecte leur basse origine : ce sont les parathyroïdes aberrantes.

L'observateur reste perplexe devant la longanimité qu'ont consentie anatomistes et cytologistes aux fantaisies topographiques et numériques des parathyroïdes : « Il existe fréquemment, et peut-être de façon constante, un nombre variable et parfois élevé d'îlots parathyroïdiens accessoires disséminés dans le corps thyroïde et même dans le thymus » (Beylot).

En fait, la colonie parathyroïdienne est constituée d'une masse cellulaire de 8 à 12 centigrammes chez l'homme, distribuée en quatre glandules, externes par rapport à la thyroïde, dont les inférieures ont un poids moyen de 3 à 4 centigrammes. On admet classiquement :

- que « des anomalies de nombre et de situation (intrathyroïdienne, retro-œsophagienne, médiastinale) sont fréquentes » ;
- que « sa cancérisation est exceptionnelle ».

Peut-on suggérer que les deux phénomènes sont liés et interdépendants, que les îlots aberrants sont des métastases en symbiose avec l'hôte, par un processus similaire à la thyroïde métastatique bénigne, et que la cancérisation des parathyroïdes est rare parce que non reconnue.

Observons quelques évidences :

1° Dans des conditions normales de métabolisme parathyroïdien, la localisation anatomique est rigoureuse.

La généralisation des thyroïdectomies intracapsulaires a éliminé pratiquement les syndromes parathyroïdoprives post-opératoires : un seul cas sur plus de 3.000 opérations thyroïdiennes (Mayo Clinic).

2° Il n'y a aucune justification organogénétique à ce que cette aberrance augmente de fréquence avec l'âge.

Or, c'est chez l'adulte qu'elle est reconnue. « A côté des parathyroïdes, il existe chez l'adulte une série de parathyroïdes accessoires, qui revêtent l'aspect de cordons épithéliaux » (Branca, Verne). Cette progression, avec l'âge, de l'aberrance ne peut s'expliquer que par une néogénèse. Sa fréquence, qui a provoqué sa promotion au rang de formation anatomique normale, procède du recrutement du matériel nécropsique des anatomistes qui comporte électivement des individus âgés.

3° Il n'y a aucune justification embryologique à nombre de ces aberrances.

Certaines localisations atypiques d'adénome, comme la topographie rétro-césophagienne, sont inexplicables. « Il est difficile d'imaginer comment une parathyroïde pourrait se loger, au cours de l'embryogénèse, dans cet espace » (Chigot). « Nombre (de ces aberrances) ne respectent pas les lignes directrices de l'embryogénèse et des inclusions possibles. »

On ne peut concevoir une formation anatomique normale ne respectant ni l'embryogénèse normale ni même ses déviations.

4° Il n'y a aucune justification pathologique à ce que plus de 15 % des adénomes aient une localisation atypique (Courvoisier, Jeanrenaud).

5° A l'expérience chirurgicale, « les positions aberrantes peuvent faire l'objet d'une découverte à l'occasion d'une intervention secondaire après une exploration négative » (Chigot). La fréquence de ce phénomène implique qu'avec le temps de nouveaux îlots sont découverts parce qu'ils se sont constitués ou se sont hyperplasiés ; on ne peut retenir en effet une variabilité dans l'examen quand celui-ci est pratiqué par le même opérateur.

6° Il n'y a pas de critère histologique absolu dans nombre de cas et « la malignité à l'examen anatomo-pathologique est souvent difficile à établir » (Albeaux-Fernet). Elle l'est d'autant plus que « les métastases dans un ganglion peuvent se "redifférencier", surtout quand l'évolutivité en est réduite.

7° L'identification per-opératoire, in vivo, des parathyroïdes, à l'aide de la coloration par le bleu de Toluidine (R.T. Hurvitz) aurait dû permettre la confirmation d'une telle fréquence des aberrances dans des conditions normales de métabolisme parathyroïdien. Il n'en fut rien.

C'est pourquoi « le cancer des parathyroïdes est extrêmement rare » (Albeaux-Fernet).

Il l'est d'autant plus qu'il n'est pas reconnu comme tel. On admet comme normales une variance anatomique, qui serait singulière et unique, une variabilité topographique qui serait progressive avec l'âge, la fantaisie d'hypothétiques inclusions qui ne suivraient pas les lignes directrices embryologiques et une variabilité dans l'observation par les mêmes opérateurs.

Il paraît plus simple et plus cohérent de considérer :

- que les parathyroïdes procèdent de la même rigueur anatomique que tout autre organe ;
- que les aberrances sont généralement des îlots métastatiques ;
- qu'elles sont bénignes en raison de la suppléance qu'elles apportent à l'équilibre homéostatique spécifique du parenchyme parathyroïdien ;
- qu'elles sont quiescentes parce que le feed-back limite directement et étroitement leur prolifération. En cela elles répondent à la règle suivant laquelle les formations néoplasiques de populations cellulaires endocrines sont rares cliniquement, et fréquentes aux constats systématiques nécropsiques ;
- que la richesse des syndromes séniles dans lesquels la dysparathyroïdie est suspectée permet de supposer que l'hôte et l'aberrance font généralement de « bons vieux ménages ».

L'aberrance parathyroïdienne constitue un cas de symbiose telle qu'elle leurre l'observateur, qui la promeut au rang de formation anatomique normale.

Un tel commensalisme, s'il est privilégié, n'est pas unique et les fameuses théories pathogéniques de Conheim (théorie des inclusions embryonnaires, 1882) et de Ribbert (théorie des inclusions acquises, 1904), démontrèrent sa fréquence lors des travaux entrepris alors pour tenter d'étayer la réalité de ces mécanismes.

Mais ce commensalisme peut émerger dans le cadre de la pathologie. Prenons-en un exemple.

Les tumeurs des îlots de Langerhans sont reconnues quand elles ont une traduction pathologique. Or, dans ce cas, « il faut noter d'emblée un fait capital pour le chirurgien comme pour le pathologiste : 1 % seulement des N (nesidioblastomes) sont ectopiques, 20 % des N ulcérigènes sont

situés en dehors du pancréas » (Floquet). « Ectopique, la tumeur sera aisément confondue avec un ganglion ».

Mais n'existe-t-il pas de critère histologique absolu ? — Comme pour d'autres tumeurs endocrines, les critères cytologiques de malignité sont souvent inutilisables » (Floquet, Laurent, Florentin). « Finalement, la présence de métastases constitue la seule preuve évidente de malignité... » « Cette difficulté dans l'établissement d'un pronostic d'après l'étude histologique a conduit certains auteurs à définir un groupe de " tumeurs suspectes ". Cette notion est âprement discutée. »

En fait, on retrouve le caractère de manque de différenciation dû à une cytopoièse dérégulée. « D'une manière générale, les cellules tumorales contiennent des grains dont les caractères morphologiques sont ceux de grains fréquemment immatures. »

*Il se pourrait que la vérité soit triste.*

RENAN.

## LE CANCER PARASITE D'EMBLEE OU LE CANCER GASTRIQUE

A l'opposé de la forme précédente, l'épithélioma glandulaire gastrique se traduit par des effets dévastateurs immédiats affectant l'hôte.

Avant même qu'il soit décelable par l'endoscopie ou la radiographie, les signes précurseurs d'un marasme progressif s'installent avec anorexie, dégoût pour les protéines animales, amaigrissement progressif.

La néogénèse est pourtant justifiée. Sa finalité est celle d'une correction supplétive réflexe, au niveau de la dynamique cellulaire, de la carence chloro-peptique dont on sait qu'elle fait le lit du cancer.

Le mécanisme cellulaire est toujours le même, c'est celui du maintien obstiné d'une fonction défaillante. Et la fonction crée l'organe. Mais « si la fonction crée l'organe, cela prouve qu'elle en est indépendante et l'organe, une fois créé, peut à son tour exercer des fonctions autres que celles pour lesquelles il s'est constitué » (Perrier). C'est ce qu'on observe. Comment ?

En fait, l'intention biologique est orthodoxe, mais l'enfer est pavé de bonnes intentions. Et l'enfer, c'est la transformation d'une ethnie exocrine en glande endocrine.

Tout le drame est là. Dès que les premières cellules dysplastiques ont franchi la basale anhisté, leurs déchets cyto-métaboliques deviennent des cyto-nécro-hormones reprises par le courant vasculaire au lieu de s'éliminer normalement dans la lumière digestive.

Or, les ferments digestifs inactivent immédiatement, *in vivo* comme *in vitro*, la chaîne polypeptidique que constitue l'hormone préhypophysaire qui conditionne la cytopoïèse générale.

Cette inactivation pepsinique de la somathormone supprime le stimulant nécessaire à une cytopoïèse somatique globale active. On obtient l'équivalent que constituerait l'injection intravascu-

laire progressive d'un freinateur hypophysaire comme le P O P (paraoxypropriophénone) et exactement les mêmes effets, qui constituent le tableau clinique dont le déterminisme est resté si mystérieux.

Carencées de leur stimuline, les colonies cellulaires s'hypoplasient. L'hôte maigrit. Cette quiescence de la cytopoïèse générale ne permet plus le remplacement et la compensation des individus cellulaires éliminés en fin de leur cycle. Le métabolisme global baisse.

Les besoins énergétiques diminuant, l'appétence régresse et, par une finalité de défense naturelle (et souvent gênée par les indications thérapeutiques) l'anorexie porte électivement sur les aliments qui excitent d'une manière réflexe privilégiée la sécrétion chloropeptique : les protéines animales riches en trophènes.

Progressivement, inéluctablement, la cachexie s'instaure, équivalent biologique d'une cachexie hypophysaire de Simmonds. L'évolution se fait par paliers, car la neutralisation de la stimuline hypophysaire prive la colonie dysplasique elle-même de l'hormone nécessaire à une cytopoïèse active.

Lorsque les îlots métastatiques constituent une masse cellulaire notable, le marasme est accéléré suivant une courbe exponentielle par un effet protéolytique direct des ferments digestifs sur la totalité des protéines cellulaires du soma, dans une explosion d'autodigestion.

L'épithélioma primitif du pancréas, qui partage avec l'épithélioma glandulaire gastrique le record de l'amaigrissement avec cachexie mortelle en 4 ou 5 mois, engendre la même fonction endocrinienne anormale, biologiquement monstrueuse. La trypsine, activée, en l'absence d'entérosinase, par les sels de calcium ou les acides minéraux ou organiques (Lisbonne), lyse immédiatement la stimuline hypophysaire. C'est le même mécanisme qui, dans un raccourci brusque et brutal, provoque la fonte somatique observée dans les pancréatites avec « inondation enzymatique de la circulation générale dans laquelle, outre l'amylase et la lipase, la trypsine joue le rôle principal ainsi que les autres ferments protéolytiques dans l'attaque nécrotico-hémorragique de tout l'organisme. Son action est complète puisqu'elle porte sur tous les tissus, libérant le contenu cellulaire dont elle hydrolyse plus ou moins les constituants ».

Les mécanismes physio-pathogéniques invoqués éclairent nombre de problèmes obscurs ou inexplicables.

1. — La pâleur intense, rapide, caractéristique, du cancéreux gastrique traduit la brusque destruction de la stimuline mélanophorotrope. Une expérimentation simple consistant dans

l'irradiation ultraviolette générale ou segmentaire du cancéreux évolutif met en évidence son impossibilité à induire une pigmentation provoquée.

Le pigment ocre, qui « se rencontre dans tous les organes où s'est produite une hémolyse et une désintégration de l'hémoglobine » (Cristol), ajoute progressivement une variance jaune au teint, qui ensuite devient terreux, grisâtre, lorsque s'associe ou prédomine la mélanine de l'addisonisme, induite par la négativation de la stimuline corticotrope.

2. — Fait unique, et contre toute attente, la sénescence n'est pas un facteur de moindre évolutivité. En fait, les cancéreux gastriques adultes, jeunes ou vieux, sont à égalité en ce qui concerne la stimulation préhypophysaire de la cytopoïèse globale du soma ; négativée chez le premier, elle est tarie avec l'âge chez le second.

Le vieillard aux parenchymes appauvris résiste moins longtemps à la protéinolyse cellulaire avant le stade où l'homéostasie n'est plus maintenue à un niveau compatible avec la viabilité : Survie à 3 ans :

20 % au-dessous de 40 ans,  
18 % entre 40 et 70 ans,  
11 % au-dessus de 70 ans.

3. — On peut évoquer l'intérêt probable de l'inhibition des ferments digestifs, comme les inhibiteurs de Frey et Kunitz pour la sécrétion pancréatique, dans ces formes actuellement démunies de toute thérapeutique spécifique.

4. — On peut présumer que certains états paranéoplasiques comme l'acanthosis nigricans sont incompatibles avec les formes histologiques glandulaires typiques et évolutives, l'inactivation de la stimuline étant alors totale et immédiate et ne permettant donc pas le phénomène de dérivation de la stimuline préhypophysaire, responsable de ces états.

5. — L'extrême fréquence de ce cancer, naguère le plus commun des cancers viscéraux, s'explique par son caractère parasitaire d'emblée qui implique une traduction clinique et statistique inéluctable.

Aucune forme glandulaire typique ne peut réellement être symbiotique, car la fausse route endocrine qu'elle comporte frustre la totalité des colonies somatiques du support d'une cytopoïèse active que constitue la stimuline préhypophysaire.

6. — L'impressionnante et mystérieuse diminution de fréquence du cancer gastrique, « qui atteint selon les groupes 29 à 45 % en moins d'une génération » (Ravina), trouve son déterminisme dans la régression des nécessités supplétives induc-

trices de la néogénèse. Cette diminution caractérise exclusivement les pays, et singulièrement les classes sociales, de standing économique le plus élevé.

La déplétion gastrique dans la diététique est le facteur de variance alimentaire le plus constant dans l'élévation du standing.

Elle procède de plusieurs causes confluentes :

— Importante et progressive augmentation de la consommation du tabac dont l'effet anorexigène réduit les ingestats et dont l'alcaloïde nicotinique réduit la stimulation chloro-peptique.

— Augmentation progressive du taux des aliments glacés, boissons et crèmes, dans l'alimentation. Ils ont un transit accéléré dans le segment digestif supérieur. (En radiographie, le carrefour iléo-coecal est atteint par une suspension barytée glacée en 20 minutes au lieu de 5 à 6 heures).

Il existe un curieux parallélisme entre l'extension des appareils ménagers réfrigérants et le taux de régression du cancer, tant en ce qui concerne les pays que les classes sociales au sein de chaque pays.

L'inhibition sécrétoire provoquée par le froid, utilisée d'ailleurs sous forme de cryothérapie par vessies de glace dans le traitement des ulcères, complète l'effet de moindre sollicitation fonctionnelle du segment gastrique.

— Cette moindre sollicitation gastrique est renforcée par la réduction du temps des repas, absorbés dans un bref hiatus de l'activité, et par leur caractère moins élaboré et moins sapide, que favorisent l'activité professionnelle croissante de la femme et son éloignement du foyer.

— Il en est de même de la participation progressivement accentuée du lait qui constitue l'élément réputé complet et sans nécessité de préparation : « Le cancer gastrique serait relativement rare lorsque l'alimentation comporte une quantité appréciable de lait » (Ravina). On sait depuis toujours que le régime lacté est peu stimulateur et défavorable aux états d'hypochlorhydropepsie.

— La moindre élaboration culinaire, allant jusqu'à la crudité, protège simultanément l'apport en vitamine B 1 dont on sait « qu'il doit être quotidien car il n'y a pas de phénomène d'accumulation et toute nourriture excédentaire est rapidement éliminée ». Or, « la vitamine B 1 est détruite par une cuisson trop prolongée ». On comprend que la carence de cet anabolite stimule la réceptivité, et donc la cytopoïèse, de l'effecteur cellulaire en charge du métabolisme gastrique du principe B. L'achlorhydrie est totale, histamino-résistante, dans ces formes anémiques où, du Biermer et du cancer, on ne sait lequel est permissif ou causal.

Ce qui explique l'extrême fréquence du cancer gastrique au Japon (utilisation de riz poli, carencé en vitamine B 1) et sa quasi-inexistence dans les régions où B 1 abonde (utilisation d'huile d'olive dans le Midi de la France).

— En outre, au fur et à mesure que le standing économique s'élève, on note une diminution de la masse des ingestats en tant que satisfaction de base, au profit d'autres loisirs ou critères d'évolution sociale. Ce qui est une constante d'observation, non seulement dans les divers pays, mais aussi dans les classes sociales à l'intérieur de la même nation.

Ces modifications contemporaines de la diététique aboutissent en une déplétion de la digestion gastrique, à une moindre sollicitation sécrétoire et donc à une raréfaction des états de nécessité supplétive.

C'est pourquoi si le cancer d'estomac a tué, en 1961, 13.000 Français et 24.000 Allemands, il n'a emporté que 20.000 Américains chez qui l'on observe au maximum ces facteurs de variance alimentaire.

Il est probable en outre que ce privilège américain, non exclusif mais remarquable, est favorisé par l'abandon de la néfaste habitude, qui fut une véritable institution sociale, de la prise d'alcalins destinés à « faciliter la digestion ».

L'accoutumance progressive entraînait une utilisation de plus en plus impérieuse, en raison de l'hyperchloxydrie réflexe. Le résultat en était une sollicitation sécrétoire maintenue abusivement. A cette stimulation cytopoïétique s'associait une alcalose artificielle permanente : « on constate une augmentation de la réserve alcaline d'abord chez tous ceux qui absorbent en excès du bicarbonate de soude » (Rhem).

Nous verrons que cette alcalose constitue un facteur adjuvant de la dysplasie, renforçant ainsi l'effet promoteur d'une tension cytopoïétique excessive.

Cette corrélation entre le cancer gastrique et l'usage habituel des alcalins étonne l'observateur attentif. On peut regretter qu'elle ne soit pas définie statistiquement.

7. — Phénomène encore plus curieux et de déterminisme obscur : « les cancers du colon (rectum exclu) apparaissent avec une fréquence inverse de celle des cancers gastriques ».

« Tout se passe comme si, quelle que soit la répartition aux différents étages du tube digestif, la proportion globale restait uniforme, de quelque 25 à 30 % . » Au Japon, où le cancer gastrique atteint une fréquence de 50 % (H) et 38 % (F) de tous les cancers, le cancer intestinal est très rare : 2 %. Inversement, aux Etats-Unis, où le cancer gastrique est relativement rare : 8,5 % (H) et 5,9 % (F), le cancer colique atteint 9,4 % (H) et 13,6 % (F). Le phénomène est vérifié partout, même quand cette variance corrélatrice se produit dans des délais très réduits, comme en Islande (Ravina).

Le rapport est caractérisé, le mécanisme non élucidé. La conception supplétive de la néogénèse paraît la plus apte à le saisir. En effet :

Il existe une complémentarité physiologique de tous les segments digestifs.

« Les divers suc digestifs auxquels les aliments sont exposés après l'estomac peuvent suppléer la digestion gastrique. Les troubles sont d'autant plus accentués que la sécrétion gastrique est plus déficiente ; ils atteignent leur maximum dans l'apepsie » (M. Labbé).

Bien plus, cette complémentarité des segments digestifs a une traduction anatomique. C'est ainsi qu'il est intéressant de remarquer « qu'il s'établit souvent une sorte de balancement dans la distribution des glandes annexées à la région sus-diaphragmatique du tractus digestif. Quand la muqueuse buccale

est très riche en glandes salivaires, le pharynx et l'œsophage ne comptent que des glandes assez rares ; et l'on observe une répartition inverse des appareils sécréteurs, quand la cavité buccale est pauvre en glandes digestives » (Branca-Verne).

Tout se passe comme si, depuis la cavité buccale jusqu'au réservoir rectal physiologiquement neutre, la digestion des ingests requérait une constante d'action, et que la déplétion fonctionnelle d'un segment surchargeait la sollicitation des segments d'aval. Si le chyme est moins remanié en raison d'une moindre intervention gastrique, si le transit grêle est de surcroît accéléré, le bol accède au colon qui doit parfaire et « achever la digestion grâce au travail surajouté d'une flore microbienne spéciale et de levures abondantes » (Goiffon). Cette action terminale est telle que « des contractions antipéristaltiques (Connon, Gace), nées vers le milieu du colon transverse, rejettent dans le cœcum, à fin probable de digestion plus achevée et d'absorption plus complète, le contenu colique droit » (P. Duval, Gatellier).

Sur un plan statistique général, cette balance, cette bascule, cette complémentarité entre la sollicitation des segments digestifs d'amont ou d'aval pour obtenir un effet terminal identique, se traduit par une néogénèse supplétive nécessairement majorée pour celui qui est le plus sollicité et le plus éventuellement agressé à l'occasion de cette surcharge.

8. — La conception supplétive de la néogénèse éclaire aussi le mécanisme de cette curieuse et actuelle augmentation du cancer du moignon gastrique postgastrectomique.

Si l'on ampute une colonie cellulaire d'un nombre appréciable de ses individus, on induit de ce fait un appauvrissement prématuré qui prive ce groupement d'une involution régulière, isochronique avec celle des colonies corrélatives. On accentue ainsi artificiellement les risques de besoin supplétif.

C'est le processus actuel dramatiquement progressif du cancer du moignon gastrique.

Alors que le cancer gastrique régresse (Denoix, Palmer), Delannoy observe cette augmentation de cancérisation du moignon depuis qu'est devenue courante la gastrectomie pour ulcère. Helsinger précise que la fréquence du cancer primitif sur moignon est nettement supérieure à celle du cancer dans une population témoin et fait figure de complication postopératoire tardive, le délai moyen d'apparition du cancer après gastrectomie primitive étant de 13,9 ans.

Cette fréquence est d'ailleurs proportionnelle à l'importance de l'amputation : 60 % des cancers du moignon après résection pour ulcère gastrique, 40 % après exérèse pour ulcus duodénal. L'achlorhydrie qu'incriminent les auteurs (Justin Besançon,

Deuil, Grivaux) n'est que la traduction physiologique de cet appauvrissement cellulaire.

Nous sommes actuellement, vingt ans après la généralisation de la gastrectomie large, dans les délais d'une efflorescence de cette forme.

La gastrectomie, amputant une portion du patrimoine glandulaire que respectait la gastro-entérostomie, surcharge et appauvrit prématurément le stock cellulaire glandulaire résiduel comme le ferait la sénescence dont elle constitue un équivalent. Cette sénescence précocement provoquée situe artificiellement l'individu au stade de cancérisation d'un âge plus avancé ; avec le facteur aggravant que la stimulation préhypophysaire de la cytopoïèse n'a pas atteint le stade involutionnel correspondant à cet âge.

En fait, il n'y a aucune différence fondamentale dans le mécanisme d'éclosion de la néogénèse dans un foie appauvri par cirrhose, un estomac partiellement amputé, le col restant d'un utérus, un effecteur mammaire précocement involué ou une thyroïde ayant subi une exérèse partielle.

Ce même résultat procède toujours d'un mécanisme supplétif, que l'appauvrissement cellulaire soit réel, ou virtuel par sollicitation excessive de la cinétique cellulaire du récepteur.

9. — C'est encore le même mécanisme à visée supplétive qui explique la différence statistique de cancérisation entre les sexes.

Elle est partout évidente.

	<u>H %</u>	<u>F %</u>		<u>H %</u>	<u>F %</u>
Japon . . . . .	50,7	38,0	Suisse . . . . .	18,8	16,9
Pologne . . . . .	32,7	22,6	Belgique . . . . .	18,5	15,8
Roumanie . . . . .	29,7	22,6	Danemark . . . . .	16,1	12,6
Italie . . . . .	24,8	19,6	Israël . . . . .	16,1	12,3
Allemagne Féd. . . . .	24,4	19,4	France . . . . .	15,1	11,5
Autriche . . . . .	23,4	21,2	Angleterre . . . . .	14,5	12,9
Suède . . . . .	20,6	14,8	Canada . . . . .	13,8	8,7
Pays-Bas . . . . .	19,5	14,6	Etats-Unis . . . . .	8,5	5,9

On incrimine, pour expliquer cette différence de fréquence, des habitudes d'ingestion différentes. « Le cancer frappe moins les femmes qui souvent attendent que les aliments ne soient plus chauds pour les absorber. » « Curieusement, le cancer gastrique, fréquent chez l'homme, n'atteint jamais les animaux qui, intuitivement, attendent pour les manger que les aliments soient refroidis. »

L'observation des usages laisse perplexe sur la valeur de cet argument. D'autant plus que dans les groupes où la cuisine

est dévolue aux femmes, l'habitude de goûter les mets, et parfois celle du repas préalable, ne permettent pas de lui conférer une portée universelle.

En fait, la femme dispose d'une réserve quiescente des colonies somatiques plus importante que celle de l'homme; nous en avons vu les caractères et le taux approché. Ce privilège biologique compense l'hypoplasie anatomique biométrique dont il est le corollaire. (*Néopostulats*, p. 73).

C'est cet avantage qui induit un appauvrissement plus tardif de toutes les colonies somatiques et conditionne d'ailleurs la surlongévitité de la femme. Les besoins supplétifs sont donc chez elle minorés et plus tardifs, et l'hyperplasie compensatrice néogénétique moins fréquente.

A cette lenteur de l'épuisement cytologique s'associent en outre des habitudes toxiques alimentaires moins répandues. Mais même dans les pays où elles ne sévissent pas, la variance statistique persiste.

Ce privilège féminin intéresse d'ailleurs toutes les colonies somatiques et explique, non seulement la surmortalité masculine, mais aussi sa surmortalité cancéreuse et avec un taux remarquablement approché du taux biométriquement défini de la variance intersexuelle des réserves quiescentes.

<i>Pays</i>	<i>Hommes</i>	<i>Femmes</i>	<i>Surmortalité masculine</i>
Pays-Bas	71,4	74,8	3,4
Suède	71,2	74,9	3,7
Etats-Unis	68,0	74,0	6,0
Grande-Bretagne	67,9	73,6	5,7
France	66,9	73,5	6,6
Belgique	67,7	73,0	5,3
Allemagne Fédérale	66,7	71,9	5,2
U.R.S.S.	64,4	71,7	7,3
Portugal	59,3	65,0	5,2

La conception invoquant l'hyperplasie compensatrice supplétive comme déterminisme fondamental de la néogénèse est donc cohérente avec les données de l'observation et apporte une explication conséquente à de multiples phénomènes obscurs ou mystérieux.

*L'état pathologique se caractérise par une déviation. Il est un empiètement du mécanique sur le vivant.*

PARROT.

## FINALISME ET MECANISME DE LA CARCINOGENESE

Ainsi, la carcinogénèse, tout en procédant du même déterminisme, peut avoir suivant la colonie concernée des traductions cliniques opposées. Peut-on admettre une même finalité biologique pour des effets aussi contradictoires ?

Il convient de se situer au niveau de la colonie cellulaire et d'observer ses attributs et leur limitation, en abandonnant toute vue anthropomorphique qui n'est pas celle de la colonie et qui vicie le jugement par distorsion.

Toutes les colonies cellulaires à potentiel cinétique sont cancérisables. Or, la cellule n'a aucune affectivité, aucun finalisme autre que d'assurer une fonction. Elle est dans son essence indifférente à son porteur, végète aussi bien sur un organisme décérébré, ou sur un porte-greffe qui la tolère, ou même survit en milieu artificiel qui n'empêche même pas son ébauche organogénétique.

Sa sensibilité se réduit à des tactismes qui lui sont nécessaires pour son information, à laquelle elle répond par une fonction, d'une manière réflexe, obstinément et jusqu'à la participation extrême et sans exclusive de tous ses individus.

L'involution de la colonie est celle de tout groupement organisé. Comme un groupement d'atomes que constitue une étoile, l'involution et la disparition se produisent soit par une réduction massique progressive, avec perte d'énergie et refroidissement, soit par l'explosion d'énergie que constitue une nova ou une supernova, équivalente du cancer. De même, un groupement d'atomes radio-actifs s'éteint en se transformant en plomb ; il peut aussi disparaître dans une libération explosive de son énergie si les conditions requises sont induites.

Tout le problème de la prévention résidera dans une action ayant pour objectif d'éviter cette seconde éventualité en permettant une involution isochronique avec les autres colonies corrélatrices ; et, pour ce faire, il convient de réduire les risques d'un déséquilibre homéostatique général qui serait inducteur

d'une néogénèse supplétive. L'hyperplasie néogénétique est une mobilisation de cellules dont la finalité est compensatrice, comme toute cytopoïèse.

Le *primum movens*, le mécanisme profond et essentiel de cette mobilisation est une réponse réflexe de la colonie cellulaire à une sollicitation trop forte ou trop prolongée de la part de ses anabolites. Ce sont eux qui stimulent normalement et pathologiquement la cytopoïèse. La colonie cellulaire équilibre sa réponse avec l'apport anabolique. C'est le maintien de cet équilibre qui conditionne ou non la mobilisation de ses individus dysplasiques. Elle intervient dans le cas où la sollicitation est excessive ou dans celui où la réserve cellulaire orthoplasique est défaillante.

C'est ainsi que si l'on induit un cancer mammaire par injection prolongée d'œstrogènes, la colonie mammaire réceptrice augmente son potentiel cellulaire actif au prorata de l'importance de la stimulation. Si la néogénèse est promue, elle continuera abusivement à cataboliser l'anabolite œstrogénique et même, quand elle arrive à en être sevrée par sa masse cellulaire excessive, en cataboliser les précurseurs.

Nous avons observé deux colonies dont la néogénèse aboutit à des effets opposés, symbiotiques ou parasitaires.

Entre ces extrêmes, toutes les évolutions s'observent. L'examen histologique d'un centenaire met en évidence au niveau de chaque colonie encore active une quantité de clones dysplasiques paucicellulaires, quiescents ou symbiotiques. Chaque groupement est à l'état « précancéreux » avec des efflorescences de clones dont la dysplasie est caractérisée ; macroscopiquement, le tégument révèle par la crasse sénile ces dysplasies qui, microscopiquement, au niveau de la prostate, affectent, tout en restant muettes, plus de 50 % de quinquagénaires dans une série d'étude systématique (Mayo Clinic).

On ne connaît et reconnaît que le cancer qui réussit, c'est-à-dire les 160.000 mutants cellulaires qui, chaque année en France, parachèvent un destin exceptionnel, sont décelés et émergent dans les statistiques médicales. Dans le même délai annuel, chaque individu induit bien plus de néogénèses qui avortent. Il en ressort que leur caractère commensal, symbiotique ou supplétif reste bien plus la règle que leur évolution parasitaire.

Pour l'admettre, il convient de préciser certains préalables :

1) La dysplasie a-t-elle la même fonction que la colonie-mère ?

L'identité fonctionnelle des deux clones est établie : le chorio-épithéliome produit des hormones gonadotropes, le cancer pancréatique, de l'insuline, le carcinoïde du grêle, de la sérotonine, l'épithélioma trabéculaire du foie, la fonction biliaire (Hanot, Gilbert).

Il en est de même de la métastase : « biologiquement, les cellules des métastases ressemblent aux cellules de l'organe originel » (Fauvet) et Eiselberg assiste à la guérison d'un myxoedème post-thyroïdectomique par une métastase de **cancer thyroïdien**.

Certes, la fonction est viciée, sans rythme ni cycle normaux en raison de l'exclusion de la sphère neuro-vasculaire de l'organe originel. Cette viciation s'accroît pour les épithéliums par l'acquisition d'une fonction endocrine anormale.

## 2) Pourquoi n'a-t-on pas déjà invoqué un tel mécanisme supplétif ?

En raison du dogme erroné de double potentialité, mitotique et fonctionnelle, de la cellule. Si la même cellule est capable de proliférer et d'assurer une fonction, il n'y a en effet aucune justification au recours à une néogénèse en cas de sollicitation fonctionnelle excessive.

Mais certains observateurs l'ont évoqué implicitement. Quand Lacasagne provoque un cancer mammaire par injections répétées de folliculine à des souris mâles, il pose la question : « Mais ces facteurs de stimulation interviennent-ils directement dans le processus de cancérisation, ou ne font-ils que provoquer un développement anatomique de la mamelle suffisant pour permettre au processus cancéreux de s'y manifester ? »

Cette perspicacité est partagée par des observateurs non engagés. « La vie pour éclore fut cancéreuse. Je ne suis pas compétent pour entrer dans ce débat ; mais si c'était pour essayer de se maintenir qu'elle le redevenait, les plus récentes acquisitions de la science permettraient d'expliquer la possibilité de ce retour aux origines. Il faut donc envisager cette éventualité comme les autres » (G. Beau).

## 3) Tous les mécanismes biologiques de défense sont déterminés ou contrôlés par une régulation nerveuse. La retrouve-t-on dans le processus supplétif ?

La colonie cellulaire a une régulation neuro-vasculaire qui commande ses cycles métaboliques.

Mais la cellule isolée n'est pas directement connectée à la terminaison nerveuse. Elle ne dispose pas de neurotactisme. Elle perçoit les incitations par voie humorale qui associe vasodilatation, majoration d'apports anaboliques ou oxyphoriques, substances inhibitrices ou synergiques des synapses. La cellule fonctionnelle amitotique y répond par son métabolisme, la cellule génératrice par la mitose, mais le vecteur intermédiaire neuro-cellulaire est humoral, en fin de compte chimique, et il stimule aussi bien la cellule dysplasique que l'orthoplasique voisine.

C'est le même mécanisme que l'on observe en culture artificielle qui exclut toute régulation autre qu'humorale : c'est alors la rupture de l'équilibre, de l'homéostasie, entre le magma cultivé et ses élaborats, provoqués par lavages et repiquages, qui stimule la cytopoïèse.

## 4) Quand « la cancérisation d'un organe à sécrétion interne amène la production du syndrome qui caractérise sa suppression fonctionnelle », peut-on parler d'action supplétive ?

Cet effet n'est paradoxal qu'en apparence.

La sécrétion s'effectue normalement par cycles, par pulsions, par « bouffées ». Lorsque l'homéostasie spécifique de la colonie est prise en charge par le cancer, le feed-back ne répond plus à ces rythmes. La sécrétion des îlots métastatiques, exclus de la sphère neuro-vasculaire normale de l'organe, commande progressivement le feed-back.

La masse glandulaire orthoplasique finit par ne plus être stimulée, devient quiescente, la sollicitation atteignant un niveau incompatible avec

celui que requiert l'effecteur normal. La sécrétion s'effectue alors sans harmonie avec les organes corrélatifs et peut se traduire par une apparente suppression fonctionnelle.

5) Le mécanisme supplétif implique une dominance de la cellule saine sur la cellule dysplasique dans des conditions normales, la promotion de la néogénèse étant exceptionnelle. Or, on observe le contraire expérimentalement.

En effet, en culture mixte, le clone dysplasique finit toujours par dominer : « Un effet dépressif sur la biosynthèse de l'ARN exercé par les cellules KB (cancéreuses) vis-à-vis des cellules RH (orthoplasiques) est révélé par l'incorporation d'uridine tritiée. Et cet effet dépend de la localisation de ces dernières : ce sont des cellules RH en contact direct avec les cellules KB (cancéreuses) qui manifestent une diminution locale très significative de l'incorporation d'uridine tritiée. » « Nous ne disposons pas à l'heure actuelle d'explications de ce phénomène. Cependant, on peut rapprocher ces données des phénomènes connus en pathologie, tels que la production de toxohormones par le tissu néoplasique, les phénomènes de destruction de tissus normaux dans la zone d'expansion des tumeurs malignes et, dans le domaine expérimental, aux observations faites par Wolff et coll. sur l'évanouissement de cellules de mésonéphros, limitrophes de cellules cancéreuses en cultures organotypiques associées » (C.R. Acad. Sc. Paris, 24 juin 1968).

Bref, la domination de la cellule cancéreuse est évidente en cultures mixtes. Comment s'explique cet apparent paradoxe ? On devrait constater un comportement identique des deux clones, in vivo et in vitro. Et comme les chances de dominance d'un mutant sont infimes, in vivo, on devrait observer la rapide disparition de sa lignée en culture artificielle ; or, elle s'impose régulièrement à la lignée saine.

On est amené, une fois de plus, à récuser le double cycle cellulaire, fonctionnel et mitotique, et à reconnaître à la cellule une fonction génératrice ou fonctionnelle (*Néopostulats*, p. 17). Cette révision, confirmée par l'autoradiographie au tritium, établit qu'une cellule génératrice donne naissance à deux cellules-filles, dont une seule sera génératrice et la remplacera. Toute destruction de cellule génératrice est donc définitive, irremplaçable, et la masse des cellules-mères dans une colonie est finie, limitée.

a) En culture artificielle, la masse orthoplasique du magma cultivé comporte un nombre limité de cellules génératrices. Chaque repiquage le réduit alors que la cellule cancéreuse dont les cellules-filles sont mitotiques, ainsi qu'en témoigne le marquage tritié, présente une pullulation indéfinie.

b) La potentiel mitotique de la cellule orthoplasique est limité : de 50 à 100 divisions (Bourlière). Le temps épuise donc le nombre d'individus actifs normaux et plus la culture avance en âge, plus le nombre de cellules génératrices saines se réduit.

c) Les deux facteurs précédents se conjuguent pour permettre l'inéluçtable dominance de la cellule dysplasique. In vivo, à son stade initial, la néogénèse est toujours monocellulaire, in vitro elle est nécessairement multicellulaire et le facteur massique dans la compétition entre les deux clones est, au départ, favorable à la dysplasie. En outre, en culture, la compétition cellulaire est infléchie par le biotope particulier : la culture artificielle s'effectue en hypoxie. Seul le lavage du milieu est oxyphorique dans les conditions habituelles. Cet état favorise la compétition intercellulaire en faveur des éléments dysplasiques qui s'en accommodent parfaitement.

d) Enfin, chaque repiquage et chaque lavage rompent l'équilibre homéostatique réalisé par le magma cellulaire avec la concentration du milieu nutritif en élaborats métaboliques et cyto-nécro-hormones que constituent les cadavres cellulaires. Et cette rupture d'équilibre homéostatique provoque,

par feed-back réflexe, une stimulation cytopoïétique qui s'effectue en priorité par les éléments les plus cinétiques, en l'occurrence les néoplasiques. Ces ruptures répétées de l'homéostasie sont l'équivalent, in vivo, d'une stimulation anabolique maintenue avec excès et, de ce fait, favorable à la néogénèse.

C'est ainsi que s'explique le comportement diamétralement opposé des deux clones suivant qu'il a lieu in vivo ou in vitro.

En fait, la culture artificielle réalise les conditions idéales de la cancérisation, en raison des amputations successives (repiquages) nécessaires au développement de la culture et appauvrissant le clone orthoplasique, de l'hypoxie, et d'une sollicitation cytopoïétique maintenue en tension permanente.

6) Quand un organe comporte des colonies cellulaires constitutives de potentiel mitotique comparable, le taux de néogénèse de chacune devrait être similaire lorsque l'organe est affecté par un processus pathologique cytolytique global. Or, on constate une disparité évidente, alors que les besoins supplétifs sont a priori comparables.

Reprenons l'exemple du pancréas. Les épithéliomes affectant la colonie exocrine sont en effet plus fréquents que la cancérisation de la colonie endocrine.

En ce qui concerne la première, acini et canaux sécréteurs déversent normalement leurs produits élaborés dans la lumière intestinale et leur régulation mitotique ne met pas en jeu un mécanisme humoral direct de feed-back. Mais en cas de néogénèse, avec rupture de la basale, la colonie se dote indûment d'une fonction endocrine rapidement incompatible avec la survie (p. 34) et « l'on est même frappé par le volume très restreint de la tumeur qui contraste singulièrement avec la gravité des manifestations cliniques » (Oberling).

Par contre, la cancérisation affectant la colonie endocrine contraste par sa rareté exceptionnelle. Ce phénomène procède de la fonction supplétive réelle qu'elle constitue, d'où son caractère symbiotique, son développement contrôlé par feed-back direct freinant une prolifération indéfinie, et le maintien d'une différenciation telle que « son parenchyme rappelle de très près l'aspect du tissu insulaire ». Si près même que cette néogénèse a failli avoir le sort des aberrances parathyroïdiennes et être promue au rang de constituant anatomique normal : si l'on n'admet plus la théorie du « balancement » de Laguesse, selon laquelle il se produirait couramment chez l'adulte des transformations acino-insulaires et insulo-acineuses, on considère qu'il reste « établi que la néoformation d'îlots est possible, même chez l'adulte » (Hickel, Nordmann) ; ils se produiraient aux dépens de cellules centro-acineuses « conservant toute leur vie un potentiel évolutif ».

Gageons que ces îlots « tardifs » ne sont que des formes symbiotiques de cancers parfaitement supplétifs, pouvant se redifférencier, répondant à la régulation par feed-back, cliniquement muets et restant ainsi ignorés, similaires en cela aux parathyroïdes aberrantes.

Ce n'est que dans le cas où le commensalisme se vicie qu'ils se traduisent par des syndromes d'hyperinsulinisme (Wilter, Allan, Power, Robertson) ou par des formes de diabète « où l'on est frappé de voir des îlots nettement hypertrophiques et en nombre exagéré » (Oberling) (cf. par. 4).

Ainsi, dans un même organe, la néogénèse des diverses colonies, se traduit par une émergence dissemblable au niveau clinique, suivant qu'elle est symbiotique ou parasitaire d'emblée.

7) Comment le mécanisme supplétif peut-il expliquer des phénomènes déconcertants, sans justification biologique apparemment possible. Ainsi, comment expliquer la fréquence des lymphomes malins chez les receveurs d'un organe transplanté ?

La corrélation statistique est bien établie (I. Penn). Tous ces individus greffés font l'objet d'un traitement immuno-dépressif prolongé (azathioprine, prednisone, globuline antilymphocytaire, splenectomie, thymectomie). Il appauvrit nécessairement — c'est son but — la colonie immunocytaire.

Les conditions d'une suppléance sont donc induites. Et d'ailleurs les tumeurs observées « appartiennent toutes à la classe des lymphomes » (I. Penn, Ch. Mc. Kahn).

Ce qui nous amène à observer les particularités de la cancérisation de cette colonie cellulaire.

*Dans les sciences biologiques, la multiplicité des faits et leur complexité, l'aspect variable sous lequel ils s'offrent à l'observateur sont tels que le risque de perdre de vue le lien qui les unit est infiniment plus grand que dans toutes les autres branches de nos connaissances.*

G. MAURANGE.

## LA NEOGENESE LA PLUS DEROUTANTE OU LE CANCER LYMPHOIDE

Toute colonie cytopoïétique est cancérisable. La mitose, en effet, ne constitue qu'une brève période dans le cycle de la cellule génératrice et il est établi par l'inclusion tritiée que 3 % seulement de l'ensemble des cellules somatiques sont en phase simultanée de division. Le reste des cellules, en interphase, constitue les réserves quiescentes. Et la réserve quiescente de chaque colonie comporte un certain taux d'individus mutés susceptibles d'être mobilisés et promus.

Nous avons vu que cette promotion peut se traduire par la symbiose la plus totale ou l'agressivité d'emblée, toutes les actions intermédiaires s'observant. Et cette traduction est directement dépendante des caractères histologiques et fonctionnels de la colonie.

La colonie leucoblastique, comme toute autre, peut être le siège d'une néogénèse dont le mécanisme est parfaitement orthodoxe. Mais les caractères cytologiques et fonctionnels de cette population cellulaire ont aussi, comme pour toute autre, leur traduction particulière. Et celle-ci est telle qu'elle accumule les chausse-trapes et mène à la confusion.

Comment un mécanisme biologique, nécessairement et obligatoirement cohérent avec les lois fondamentales, peut-il provoquer de telles distorsions dans son analyse ? Cela tient aux caractères propres à la colonie. Pénétrons dans le labyrinthe de la néogénèse affectant la colonie lymphoïde et tâchons d'y poser, chemin faisant, quelques flèches indicatrices.

Observons préalablement que :

a) Les lymphocytes normaux, cellules nucléées, partagent avec les cellules cancéreuses l'apanage de la mobilité.

b) Ils supportent en outre la fonction immunitaire, réaction de défense par excellence, et la néogénèse va inéluctablement intriquer, en les viciant, des phénomènes immunologiques aux effets de la carcinogénèse.

c) Le mécanisme supplétif de la carcinogénèse implique une limitation des cellules génératrices. Cette limitation est actuellement prouvée pour la totalité des colonies par l'autoradiographie après inclusions tritiées. Par un étrange paradoxe, elle est remise en question pour une des seules colonies où elle était admise. « Il était admis, d'après les conceptions qui étaient encore valables il y a quelques années, que le lymphocyte est une cellule qui ne se divise pas. En effet, personne n'a jamais signalé de mitose lymphocytaire dans le sang » (Halpern). « En fait, nous savons aujourd'hui que cette cellule se divise dans certaines conditions. » Ce qui requiert quelques remarques.

Les parenchymes lymphopoïétiques témoignent d'une dynamique mitotique évidente : « Dans la moelle osseuse, toutes les cellules sont à renouvellement rapide ; dans la rate également les 3/4 des cellules sont de durée de vie courte. » Dans le réseau périphérique par contre, « dans les ganglions mésentériques, et par conséquent dans le canal thoracique qui draine essentiellement ces ganglions, on trouve un grand pourcentage de cellules qui sont des cellules à vie longue. Dans le sang, près de 65 % des cellules sont des lymphocytes à renouvellement lent » (Halpern).

C'est une révision de théorie classique suivant laquelle « le petit lymphocyte ne se divise pas, tout au moins dans les humeurs circulantes ». Elle n'est toutefois pas incompatible avec la notion de limitation de masse génératrice. Une colonie aussi plastique, mobile, peut voir ses individus achever leur mitose sans rester nécessairement au sein des parenchymes. Il n'est pas exclu qu'ils ne puissent induire d'autres cinèses loin de l'alma mater à laquelle ils reviennent d'ailleurs : c'est le « homing » : « Il s'avère maintenant que le lymphocyte, au terme de ses voyages, revient souvent au berceau. Il a été maintenant bien démontré qu'il revient presque toujours dans le gîte où il est né » (Halpern). Qu'y faire ? — Y mourir en libérant ses nucléoprotéides qui comportent la mémoire immunologique, « sont les éléments de la bibliothèque, et sont immédiatement récupérés par des cellules avoisinantes ».

— Cette nouvelle vision de la dynamique lymphatique n'a rien qui soit incompatible avec la notion de limitation massique de la colonie. Mais on va plus loin. On invoque la possibilité d'une métamorphose, d'un double cycle fonctionnel et mitotique du petit lymphocyte ; c'est la « blastogénèse », cette transformation ayant pu être suivie au microscope électronique.

Dans quelles conditions cet éventuel double cycle est-il observé ? — Sous l'effet d'une intense stimulation antigénique.

Mais, que celle-ci soit provoquée par des substances antigéniques ou la phyto-hémagglutinine, elle ne fait que traduire une explosion cytopoïétique artificiellement provoquée, avec ce qu'elle comporte de risques de décharge périphérique prématurée et de mitoses s'achevant ou s'induisant en topographie aberrante à la suite de cette « chasse ». Ce qui n'implique nullement que les cellules-filles soient toutes deux génératrices.

— Ces remarquables travaux analytiques aboutissent à préciser pour la colonie lymphoïde un mécanisme observé pour toute autre colonie cellulaire lorsque sa cytopoïèse est intensément sollicitée ou stimulée. Observons une colonie sœur, la lignée rouge, dont les individus fonctionnels sont amitotiques et, eux aussi, mobiles. Sous l'impulsion cytopoïétique aiguë de l'anémie, les hématies nucléées sont nombreuses « et surviennent par poussées irrégulières » et « aux agressions morbides frappant les organes hématopoïétiques adultes, les paralysant et les nécrosant, la réaction de défense consistera en une régénération hâtive qui aboutira à faire réapparaître chez l'adulte les formations embryonnaires » (P.E. Weil, M. Block), les formes métaplasiques, « où abondent les mégalo blasts et quelquefois les hématies dites primordiales ou métrocytes embryonnaires qui ne font qu'indiquer l'effort de la moelle dans le sens de la régénération. Elles ne sont pas l'indice d'une déviation, mais seulement de l'accélération de l'hématopoïèse qui fournit des éléments d'autant plus jeunes que l'anémie est plus grave et la régénération plus hâtive » (*id.*). Et même, « les hématies en mitose ou en division directe sont très exceptionnelles » (*id.*). L'important est qu'elles existent et peuvent être observées.

— Or, « la réaction leucocytaire peut être parallèle à la réaction érythro-poïétique ; dans les fortes réactions les grands lymphocytes peuvent apparaître » (*id.*). Ainsi le phénomène observé, novateur dans ses moyens de contrôle, corrobore des constatations anciennes. D'ailleurs, la procédure expérimentale peut provoquer, promouvoir, une réelle néo-blastogénèse, si la stimulation est excessive et prolongée. L'observateur la constate, la suit au microscope électronique, la contrôle par incorporations tritiées. Il observe en fait une néogénèse, une dysplasie qui n'entraînera pas de cancérisation parce qu'elle est liminaire et n'atteint pas le seuil où la compétition cellulaire avec le clone sain bascule en sa faveur. Mais une procédure plus prolongée permettrait sa fixation.

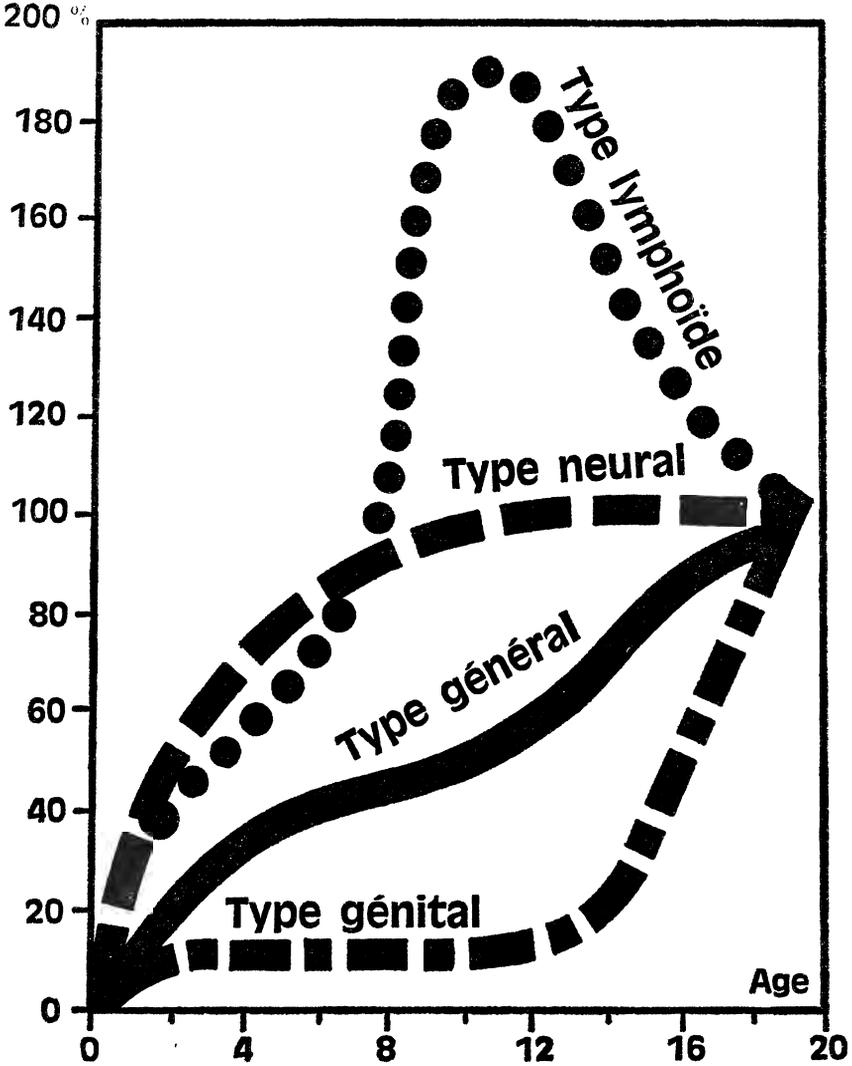
C'est la définition même de la néogénèse expérimentale, par épuisement de la colonie quiescente, secondaire à une stimulation excessive et qui peut être provoquée pour toute colonie cellulaire active.

C'est l'équivalent de la mammogénèse induite par Lacassagne lorsqu'il provoque par injections stimulatrices répétées de folliculine une cancérisation mammaire chez le souriceau mâle. Il eût été excessif de considérer les premières cellules, dysplasiques ou non, en mitose active, comme des éléments constants de la colonie dans des conditions normales. Il serait de même illicite de généraliser la portée du phénomène expérimental de blastogénèse, de lui conférer la valeur de mécanisme normal, et de lui attribuer au surplus le déterminisme de la mémoire immunologique.

En réalité la limitation du potentiel massique cellulaire de la colonie lymphoïde est identique à celle de toute autre colonie. Elle s'impose même dans la pratique courante et G. Mathé, par exemple, attire l'attention sur l'inutilité des stimulateurs de la lignée blanche au cours des leucopénies provoquées par radio ou antimithérapie ; ils ne font qu'accélérer l'épuisement de la colonie en vidant sa réserve quiescente.

Ainsi, la colonie lymphoïde ne présente aucune particularité massique, qui serait d'ailleurs singulière et constituerait une aberration de l'organogénèse. Les phénomènes de stimulation expérimentale de cytopoïèse sont identiques à ceux que l'on constate pour toute autre colonie. La terminologie actuelle a le mérite de les préciser mais l'on doit éviter la conclusion abusive qui consisterait à présenter comme processus normal un phénomène artificiellement provoqué par une procédure expérimentale d'exception.

L'observation de la colonie lymphoïde est intéressante à de multiples égards, tant en ce qui concerne la progression actuelle de sa cancérisation, que son rôle étiologique en cancérologie expérimentale, et pathogénique général qui lui est actuellement attribué par les théories immunologiques. Nous considérerons ultérieurement ces problèmes mais observons tout d'abord le déterminisme de cette néogénèse.



Les différents types de croissance tissulaire exprimés en pourcentage de la croissance globale. On note la régression du tissu lymphoïde après une phase d'accroissement très rapide (d'après SCAMMON).

Il ne diffère en rien de celui de toute autre colonie. La cancérisation lymphoïde est induite à l'occasion d'un besoin supplémentaire et son accroissement actuel s'explique par ce mécanisme.

1° Il est évident qu'avec le temps l'appauvrissement de la colonie lymphoïde favorise sa néogénèse et, en cela, elle ne diffère d'aucune autre colonie.

Le clocher de la courbe de cancérisation observé aux âges avancés est donc normal.

2° Mais le premier clocher observé à l'âge prépubertaire reste sans explication.

En fait, si l'on considère la courbe de croissance tissulaire, on observe pour la colonie lymphoïde une involution accentuée à cette période de vie. Elle induit nécessairement un brusque besoin supplémentaire favorable à l'éclosion d'une néogénèse.

La courbe éclaire les raisons de ce curieux clocher de la courbe de cancérisation.

3° Comment s'explique la progression actuellement angoissante de cette cancérisation qui intervient largement dans l'augmentation globale de 28 % des leucémies et de 45,9 % des cancers lymphoïdes et myéloïdes entre 1950 et 1960 ?

Cette augmentation est normale et ne peut que s'accroître.

En effet, la colonie lymphoïde est la victime, non seulement d'agressions cytolytiques de plus en plus fréquentes, mais aussi d'une sollicitation fonctionnelle de plus en plus oppressive qui la surcharge, les deux phénomènes se conjuguant et renforçant leurs effets.

C'est pourquoi il n'y a aucune raison biologique pour que cet accroissement s'arrête. Depuis l'ère pastorienne, la colonie immunocytaire est de plus en plus soumise à rude épreuve. De masse cellulaire limitée, comme toute autre colonie, elle est la victime depuis quelques décades d'un appauvrissement prématuré et d'une surcharge fonctionnelle progressive.

#### A. — APPAUVRISSEMENT.

— L'augmentation de la radio-activité générale est régulière. Le strontium 90 s'accumule à la surface du sol de 1 à 6 millicuries par km<sup>2</sup> et par an depuis 1955, ainsi que le carbone 14 de période de 5.570 ans. Ce qui accroît la radio-activité de 2 % par an (Pauling, Hidek Tukarva) et est responsable d'une augmentation de 1 % du cancer de l'enfant (Schubert, Laboratoire National d'Argonne, U.S.A.). Rappelons pour mémoire l'explosion de leucémies qui a succédé aux explosions

d'Hiroshima et Nagasaki, avec incidence actuelle de 7 à 10 fois plus forte que dans une population non bombardée.

— Ce facteur cytolytique est associé à d'autres : utilisation majorée des cytotoxiques chimiques, des dérivés du benzène. Mais les autres mammifères y sont aussi soumis (contamination radio-active des sols et cultures, renforcement des apports potassiques radio-actifs), et ils ne présentent pas la même flexion statistique de cancers lymphoïdes.

— Toutefois l'agression est beaucoup plus intense chez l'homme, car elle a été depuis un demi-siècle majorée par la généralisation de la radiologie diagnostique, parfois systématique et même obligatoire, et thérapeutique.

a) Chaque acte radiodiagnostique provoque la cytolysse de cellules lymphoïdes ; l'effet n'a pas de seuil et procède par sommation avec un caractère additionnel et cumulatif.

Ce qui éclaire la fréquence des cancers lymphoïdes observée chez les radiologues et les techniciens de radio-activité : « les études statistiques indiquent que, chez les radiologistes, les leucémies sont 10 fois plus fréquentes que dans le reste de la population » (Saracino).

Mais il existe dans la pratique courante une période particulièrement élective pour l'effet cytolytique : c'est la période fœtale. La destruction in utero d'une seule cellule aux stades de l'embryogénèse de la colonie se traduit, à maturation de celle-ci, par une perte d'individus correspondant à toutes les lignées qui en seraient dérivées, ce qui est sans commune mesure avec la destruction d'une cellule arrivée à maturité organogénétique dont il ne résulte plus, par la mitose, qu'une seule cellule fille génératrice.

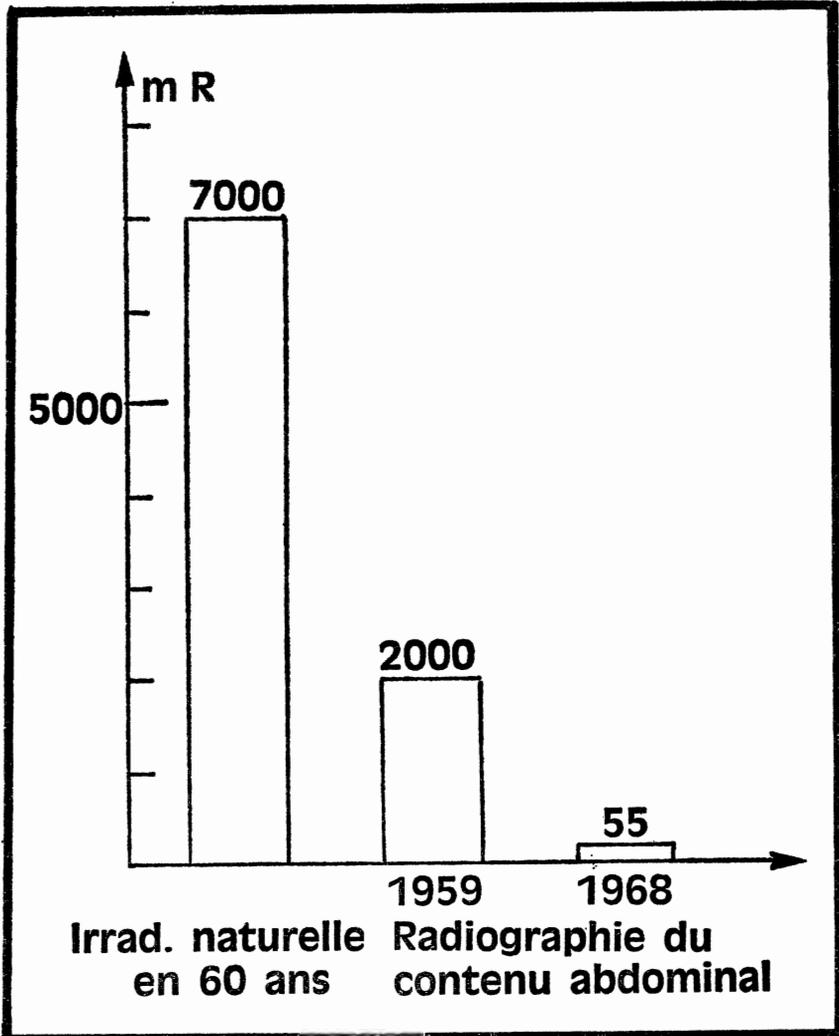
L'appauvrissement ainsi provoqué est dissimulé par l'hyperplasie, compensatrice en cellules fonctionnelles amitotiques, due aux autres lignées, mais le passif demeure et la réserve quiescente est appauvrie. On comprend que « les enfants qui, dans l'utérus de leur mère, ont été exposés aux rayons X, ont deux fois plus de probabilité de mourir d'une affection maligne avant leur dixième année que les autres enfants » (BMJ).

Chez les mêmes enfants, les altérations chromosomiques, sous forme de polyploïdie de leucocytes, sont cinq fois plus fréquentes que chez la mère (Kucerova).

Or, le contrôle thoracique systématique et obligatoire de la femme enceinte soumet le fœtus à une irradiation, directe ou indirecte, à une période de l'embryogénèse où la moindre cytolysse a un effet appauvrisseur majoré, par fonction géométrique, en fin de développement organogénétique. Certes, on calcule la dose reçue et on la considère comme tolérable. Mais les lois de Tribondeau établissent que la cytopoïèse fœtale présente une

radiosensibilité sans rapport avec celle des cellules génératrices maternelles adultes et sans comparaison possible des effets cytolytiques à terme lointain. En outre, il n'y a pas de seuil d'action et toutes les agressions sont cumulatives.

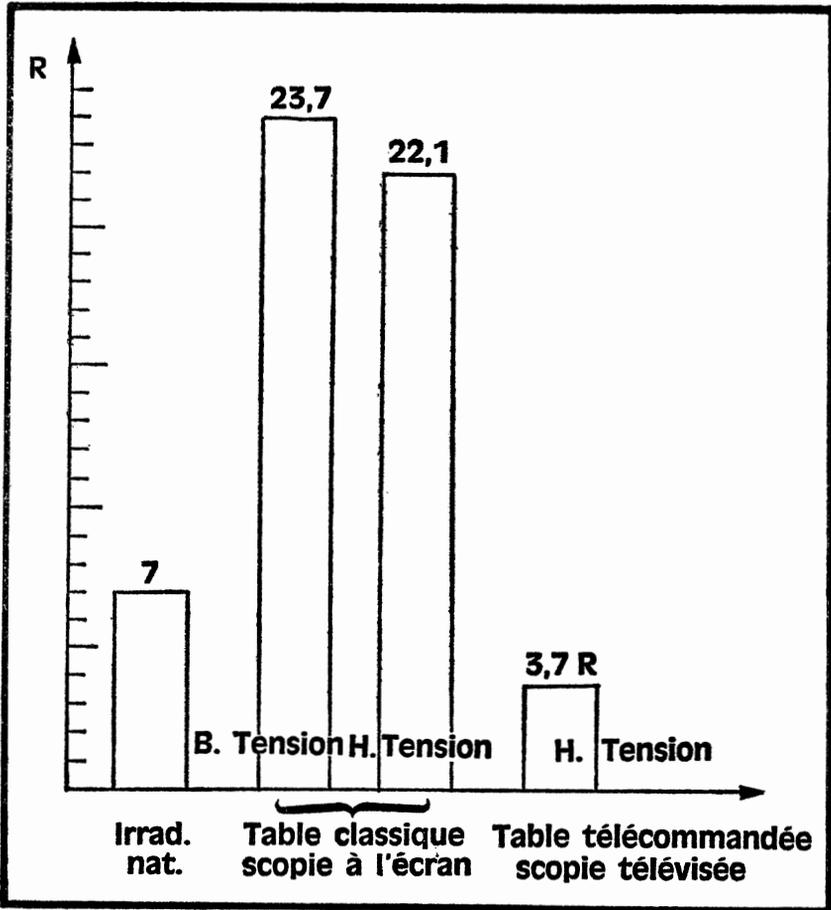
b) Les examens obstétricaux, pratiqués généralement à une période plus avancée de l'organogénèse, s'effectuent néanmoins à une phase active de développement de la colonie et la lignée lympho-immunocytaire est encore immature au stade néo-natal.



*Irradiation cutanée en radiodiagnostic obstétrical (en mR).*

Or, la comparaison entre la dose reçue en cours de ces examens et l'irradiation naturelle subie en 60 ans est évocatrice de son importance primordiale, d'autant qu'elle ne tient pas compte de l'irradiation radioscopique préalable de contrôle et de celle des examens complémentaires éventuels.

— L'accumulation des examens radiographiques en cours de vie, souvent systématiques et parfois obligatoires, constitue un facteur cytolytique d'une importance que le tableau ci-joint définit bien.



*Transit gastro-duodéal complet :  
4' de scopie, 5 radiographies 35 X 35 doses cutanées en R.*

Il est heureux que la majorité (97 %) des cellules soit en interphase, période de moindre radiosensibilité, au cours de ces

examens. Mais il en résulte aussi que les colonies les plus cytopoïétiques, dont la lymphoïde, sont les plus cytolysees.

c) Les traitements radiothérapeutiques complètent ces effets appauvrissants. Par exemple, « la spondylose rhizomélique impose une abondante radiothérapie anti-inflammatoire spinale, scapulaire et pelvienne. Court-Brown a montré que chez ces sujets traités l'incidence des leucémies est dix fois supérieure à celle de la population générale » (Mouriquand).

Que penser des traitements effectués sur les îlots lymphoïdes thymiques, rhino-pharyngés, cervicaux et médiastinaux de l'enfant ?

Ainsi, progressivement, la colonie lymphoïde passe un mauvais quart d'heure... depuis cinquante ans. Et l'on conçoit qu'elle ait de plus en plus souvent recours à un mécanisme biologique de suppléance.

D'autant plus qu'à cette cytolysé institutionnalisée s'ajoute une surcharge fonctionnelle qui ne l'est pas moins, devient de plus en plus oppressive, renforce les effets de cet appauvrissement et ne paraît pas devoir se réduire dans le futur ; ce qui destine la néogénèse lymphoïde au plus brillant avenir, l'Évolution n'ayant pas prévu un tel accident et n'en ayant pas pré-muni la colonie.

Cette sollicitation particulière de la colonie lymphoïde s'est instituée à la même période qui inaugurerait son appauvrissement systématique. La colonie, étant en charge de la défense immunitaire, a été mobilisée, sans périodes de détente, depuis que furent définis les procédés de lutte préventive contre les agresseurs microbiens, tout en maintenant la charge totale et exclusive de la défense contre les agresseurs viraux pour laquelle aucun soulagement ne lui a été apporté par la chimie. Observons sa progression.

## B. — SURCHARGE FONCTIONNELLE.

a) Elle débute à la phase néo-natale, la colonie étant à peine mature.

L'observation du « calendrier » des vaccinations infantiles est suffisamment évocateur.

Cette charge imposée à la lignée immunitaire sera renforcée et complétée au cours de la vie par des « rappels » et des novations à chaque franchissement de frontières, à chaque plaie septique. La liste des préventions s'allonge régulièrement, parallèlement à la mobilité des individus, sans qu'elle soit réduite pour certaines infestations qui commencent à présenter un intérêt quasi historique.

	<i>Cir. minist. 2 déc. 1964</i>		<i>Calendrier simplifié</i>
	<i>Variante A</i>	<i>Variante B</i>	
1 <sup>er</sup> mois .....			
2 <sup>e</sup> mois .....			
3 <sup>e</sup> mois .....	DT coq	Coqueluche	DT polio + coq absorbé
4 <sup>e</sup> mois .....	DT coq	Coqueluche	DT polio + coq
5 <sup>e</sup> mois .....	DT coq	Coqueluche	DT polio + coq
6 <sup>e</sup> mois .....	Variole	Variole	Variole
7 <sup>e</sup> mois .....	Polio	DT polio	
8 <sup>e</sup> mois .....	Polio	DT polio	
9 <sup>e</sup> mois .....	Polio	DT polio	
10 <sup>e</sup> mois .....			
11 <sup>e</sup> mois .....			DT polio + coq
12 <sup>e</sup> mois .....			
15 à 18 mois ..	DT coq	DT polio	
18 à 24 mois ..	Polio	Coq	DT polio + coq

<i>Calendrier des vaccinations après 2 ans</i>	
< 2 ans .....	TAB si région d'endémie
6 ans .....	DT polio
10 ans .....	Variole
11 ans .....	DT polio
16 ans .....	DT polio
20 ans .....	Variole
21 ans .....	DT polio

#### CONCLUSIONS

Trois principes dominent le problème des vaccinations. Il faut :

— vacciner de plus en plus ;  
 — vacciner de plus en plus tôt, mais sans arriver toutefois à un âge tellement bas que le nourrisson soit incapable de fabriquer des anticorps valables ;

— vacciner de plus en plus groupé, en se méfiant pourtant des réactions toujours possibles de la vaccination contre la coqueluche qui ne doit pas faire rejeter l'ensemble des vaccinations.

(A. Fourrier, M. Lelong, C. Wallaert et P. Camier, *Lille Médical*, 1968.)

b) En outre, la sensibilisation des humains aux protéines hétérologues contenues dans le sérum des animaux producteurs, et responsables des accidents sériques, constitue une surcharge complémentaire par l'apport de protéines étrangères.

c) L'anaphylaxie « constitue un processus immunitaire au sens large ». « Elle est due à l'existence d'anticorps, capables de se fixer sur certaines cellules, qui se combinent à l'antigène correspondant en déterminant la production et la libération d'histamine. »

Ce mécanisme de défense est d'intensité variable suivant l'antigène et l'individu, mais il constitue une première barrière, une ligne de défense d'avant-garde, précieuse parce qu'immédiate, opérant sans aucun délai et souvent suffisante — (parfois excessive dans l'allergie) —. Elle est d'autant plus précieuse qu'elle apparaît, et s'accroît généralement à l'occasion de contacts répétés avec la substance sensibilisatrice.

Cinq ans après que Richet et Portier eurent découvert l'anaphylaxie, Besredka lui opposait l'anti-anaphylaxie et l'on sait le chemin parcouru depuis lors par l'allergologie désensibilisante.

Mais même dans la pharmacopée d'utilisation courante, sans contrôle médical, interviennent antihistaminiques de synthèse, neuroleptiques associés, antipyrétiques. Leur utilisation aux moindres prodromes d'une infestation virale reporte la charge de l'éradication de l'agresseur sur les réactions immunitaires principales, les surchargeant d'autant.

d) Or, celles-ci sont dissociées en réaction avec anticorps circulants et réaction avec anticorps fixés. Mais l'hypersensibilité retardée « ne peut pas être transmise passivement par le sérum. Par contre, les cellules lymphoïdes prélevées chez le donneur sensibilisé réalisent ce transfert » (A. Rivaloen).

Ainsi la colonie lymphoïde est encore sollicitée, et... ce sont toujours les mêmes qui se font tuer.

On constate d'ailleurs que les affections s'accompagnant d'un important déficit immunologique : maladie de Hodgkin, leucémie lymphoïde, sarcoïdose, syndrome de Sjogren, sont anergisantes. Dans le cas du Hodgkin, « la récession de l'anergie va de pair avec la restauration de la sensibilité du lymphocyte aux stimuli antigéniques in vitro ».

e) Par la suite, aux antihistaminiques se sont ajoutés les corticoïdes. Leur effet immuno-dépresseur est caractérisé ; or, toute action réduisant la fonction de la colonie immunitaire la surcharge en diminuant son efficacité en cas de besoin : « La cellule étant l'unité physiologique en même temps qu'anatomique », toute dépression provoquée se traduit nécessairement sur la dynamique cellulaire, et l'on a vu en introduction à ce

chapitre la fréquence du cancer lymphoïde chez les sujets porteurs de greffe d'organe et soumis à une dépression immunitaire permanente.

f) Un facteur additionnel de surcharge de la colonie lymphoïde, et probablement le plus important, est l'accroissement des infestations virales depuis que l'éradication des infections microbiennes est quasiment assurée.

Quand le lapin disparaît, le lièvre prolifère... et l'équilibre biologique dans le parasitisme microbien, complètement rompu depuis l'antibiothérapie, est à l'origine de l'explosion actuelle des affections virales.

Or, la colonie immunocytaire est la seule qui soit sollicitée dans la lutte contre l'agresseur viral ; elle n'est aidée pour ce faire par aucun procédé chimique : « l'obtention de produits actifs contre les virus constitue un objectif qui n'a pu être jusqu'ici pleinement atteint par aucun médicament naturel, aucun antibiotique, aucun produit de synthèse » (Lépine).

De surplus, la plasticité même du virus, la fréquence des mutations, en font un agresseur variable, mouvant, et dont le polymorphisme est indéfini.

La charge imposée à la colonie immunitaire a la même progression que celle des agresseurs viraux parce que la défense antivirale lui est totalement dévolue et l'on conçoit que la néogénèse supplétive soit de plus en plus sollicitée.

Le phénomène n'est pas l'apanage de la colonie lymphocytaire. Prenons pour exemple la progression des hépatites virales depuis ces dernières années.

Alors que les virus ne sont pas encore identifiables d'une manière irréfutable, qu'il s'agisse du virus A dont la transmission est digestive ou B, agent de l'hépatite dite d'inoculation, la transmissibilité en est dramatique : Pour un flacon de sang, l'incidence de l'hépatite post-transfusionnelle est de 1,5 % alors qu'elle s'élève à 8 % lorsque 20 flacons ont été transfusés. Pour la plasmathérapie cette incidence varie de 1,5 % à 12 % (Cachin).

Qu'attendre de cette flambée actuelle d'hépatite virale ? — Une cytololyse dont les tests sont bien établis (transaminases SGOT et SGPT) à la période d'infestation, un déficit cellulaire compensé au décours de la période aiguë, mais à terme un appauvrissement irréversible qui provoque une sénescence prématurée de la colonie, d'autant que les formes prolongées deviennent de plus en plus fréquentes.

Il est prévisible que ce phénomène entraînera après deux décades, par le fait d'une cytololyse prématurée, non isochronique, de la colonie, un accroissement des besoins supplétifs et donc de la néogénèse, alors que le cancer primitif du foie est encore une forme rare.

g) A cette prolifération des infestations virales s'ajoute l'accroissement des formes atténuées, larvées, parfois asymptomatiques, d'autant plus cytololytiques que leur chronicité s'accroît. Dans ces cas, la sollicitation fonctionnelle de la colonie immunocytaire est majorée.

Cette tension fonctionnelle se traduit d'ailleurs par un phénomène remarquable : la fréquence progressivement accrue des inversions de la formule blanche, de ces lymphocytoses cryptogénétiques qui deviennent si banales qu'elles tendent à être considérées comme constitutionnelles.

« Les maladies changent, les états morbides demeurent », et les méthodes vaccinales, par lesquelles « on administre une infection inapparente, c'est-à-dire sans manifestations cliniques, et cependant capable d'immuniser pendant une durée habituellement prolongée » (Lépine), ne sont pas étrangères à ce phénomène.

Au décours de leur action protectrice, elles favorisent les formes frustrées ou larvées qui participent à maintenir la tension fonctionnelle de la colonie lymphocytaire.

h) Tout se passe d'ailleurs comme si l'on s'ingéniait à surcharger cette pauvre colonie de défense, non seulement en augmentant ses obligations, mais encore en réduisant les réactions d'autarcèse immédiate qui la soulageraient.

C'est ainsi que l'hyperthermie, dont la finalité biologique est d'accélérer la production des cellules de défense et se traduit par la banale hyper-leuco-lymphocytose, est actuellement négativée par l'utilisation immédiate d'antipyrétiques dès les prodromes de la moindre infestation.

On conçoit que cette habitude favorise les formes prolongées lorsque l'on remarque que « l'immunité vraie est un phénomène actif qui exige pour son établissement un certain délai minimum qui varie de 1 à 3 semaines, alors que les phénomènes d'interférence sont presque immédiats » (Lépine) et que « la protection fournie par l'interferon est précoce et surtout locale, tandis que celle donnée par les anticorps est plus tardive (vers le 12<sup>e</sup> jour en général) » (*P.M.*, 22-3-69). Or, « la présence d'interferon est démontrable après quelques heures d'infection, après un temps d'autant plus prolongé que la cellule est placée à une température plus basse » (Lépine).

Que penser de l'effet au long cours d'habitudes sociales dont le résultat est de bloquer systématiquement la réaction fébrile, nécessaire ou favorable à l'action immunisatrice de l'interferon ? Dans tout sac à main voisinent actuellement le bâton de rouge à lèvres et celui de comprimés antithermiques, quand de surcroît on n'associe pas à la préparation un antihistaminique... — Ces habitudes inhibent systématiquement la réaction immunitaire immédiate, la reportent sur la modalité d'hypersensibilité retardée, induisent des formes prolongées de l'infestation, évoluant à bas bruit, et les rendant parfois cryptogéniques.

La victime en est toujours la colonie lymphocytaire qui a vu son intervention majorée brusquement, depuis quelques

décades, dans des proportions que l'Evolution n'avait pu prévoir et inscrire dans le potentiel réactionnel normal de cette colonie, dont est conditionnée l'organogénèse depuis les temps immémoriaux.

i) Cette progression du parasitisme viral n'est d'ailleurs pas l'apanage de la colonie lymphocytaire.

Le relai pris par le virus dans la pathologie, à la suite de l'éradication progressive des agents microbiens, intéresse toutes les autres colonies.

Le virus est par essence plus cytolytique que les germes banaux, puisque sa survie implique le parasitisme du génôme, et cette substitution est un des facteurs probables de l'explosion actuelle de la cancérisation, avec un taux de progression qui s'établit à :

Autriche . . . . .	+ 238,9 %	Finlande . . . . .	+ 148,5 %
Belgique . . . . .	+ 287,3 %	Etats-Unis . . . . .	+ 136,8 %
Angleterre . . . . .	+ 160,4 %	Italie . . . . .	+ 178,9 %
Danemark . . . . .	+ 168,1 %	Nouvelle-Zélan-	
Allemagne Fé-		de . . . . .	+ 107,7 %
dérale . . . . .	+ 160,1 %	Australie . . . . .	+ 88,9 %
France . . . . .	+ 86,5 %	Espagne . . . . .	+ 175,0 %
Suisse . . . . .	+ 52,8 %	Japon . . . . .	+ 126,3 %
Suède . . . . .	+ 84,2 %	Portugal . . . . .	+ 383,8 %
Hongrie . . . . .	+ 357,7 %	Venezuela . . . . .	+ 287,3 %
Pays-Bas . . . . .	+ 79,6 %	Colombie . . . . .	+ 210,0 %
Norvège . . . . .	+ 82,1 %		

Le fait qu'on n'ait pu définir aucun virus oncogène n'exclut pas cette action. Retrouvera-t-on dans 20 ans le virus A ou B de l'hépatite virale dans les néogénèses hépatiques, dont l'accroissement dès maintenant prévisible est préparé par les infestations cytolytiques actuelles ?

Il est d'ailleurs tout aussi probable que la colonie lymphocytaire, en raison de la limitation de son potentiel de défense, favorise indirectement cette néogénèse générale de l'ensemble des colonies par le fait que, submergée, elle abdique ou réduit son intervention.

j) La recherche d'un virus spécifiquement oncogène paraît ainsi bien aléatoire, parce que son action est généralement préalable et médiate, et que l'incendiaire est parti quand l'incendie est décelé. Et aussi parce que la plasticité même du virus, sa mutabilité évidente, ne permettent pas une emprise définitive sur lui.

Les recherches actuelles intensément poursuivies sur le lymphome de Burkitt sont évocatrices de cette polyvalence et de cette plasticité, même lorsque l'on a la chance, comme dans

cette forme, de saisir la néogénèse à la phase d'infestation. « Harris fait remarquer qu'un grand nombre de virus ont été observés dans les tissus de la tumeur de Burkitt, entre autres ceux de la vaccine, de l'herpès, un virus de groupe de l'herpès, le virus EB, enfin le virus reo 3 » (Ravina).

Pourquoi rechercher un virus oncogène spécifique — et d'ailleurs introuvable — alors que tout agresseur débordant la défense, soit par sa masse antigénique, soit par son pouvoir prolifératif, soit par la difficulté de son éradication, est capable de susciter la néogénèse. Mieux vaudrait soulager la lignée immunocytaire.

Finirait-on par le trouver, le définir, l'éradiquer par vaccin, qu'un mutant cousin germain le remplacerait à terme d'autant plus sûrement que la promotion et la fixation de ce remplaçant seraient favorisées par l'absence de compétition ; comme le vaccin antigrippal favoriserait la promotion et la pullulation d'un autre virus grippal à une échéance plus ou moins lointaine.

Une méthode vaccinale spécifique d'un virus oncogène privilégié obtiendrait un résultat temporaire, surchargerait un peu plus, en fin de compte, la colonie lympho-immunocytaire, et favoriserait à terme un nouvel oncogène. A moins qu'il ne profite du phénomène d'interférence qui « consiste essentiellement en un blocage des récepteurs cellulaires d'un virus par un autre virus. Il est réalisé en pratique par la fixation préalable sur une cellule sensible d'un virus, actif ou non, qui aboutit à l'exclusion d'un deuxième virus, du même type ou non, qui infecterait ultérieurement cette cellule » (Lépine).

En fait, on peut détruire un agresseur, on ne détruit pas un mécanisme biologique. Tant que l'on confond l'action de l'agresseur et le mécanisme de dominance cellulaire dysplasique que constitue la néogénèse, même si dans les cas privilégiés les deux processus sont intimement liés, on est amené à des conclusions d'une logique purement verbale. A. Allais se demandait déjà comment une honnête femme pouvait avoir la chair de poule.

C'est pourquoi on peut entrevoir pour le lymphome de Burkitt une méthode vaccinale spécifique du virus reo 3. Elle diminuera dans l'immédiat la fréquence du lymphome ; elle favorisera simultanément l'incidence du virus de la vaccine, de l'herpès, du virus EB et, à terme, la prévalence d'un mutant réo 3 insensible à la prévention et non interférentiel.

Cette dynamique de l'induction virale procède de la plasticité même du virus, alors que tous les autres inducteurs cytotytiques : radiations, usure métabolique, cancérogènes chimiques sont fixes dans leur essence et ne procèdent que quantitativement. C'est pourquoi, pour reprendre cet exemple, on peut prévoir à terme un accroissement du cancer primitif hépatique, comme on peut prévoir que l'éventuelle prévention vaccinale de

certaines formes est un objectif qui sera toujours renouvelé et remis en question en raison même de la plasticité du virus inducteur.

k) Comment le mécanisme supplétif, responsable de la néogénèse lymphoïde, est-il compatible avec les théories immunologiques de la pathogénie cancéreuse ?

Il ne l'est pas. Mais la confusion se comprend. Quand la colonie lymphoïde, en charge des réactions immunitaires, est concernée, son appauvrissement ou sa surcharge induisent une néogénèse comme pour toute autre colonie. De là à accuser l'agresseur en tant que responsable immédiat, il n'y a qu'un pas. D'autant plus facile à franchir que, expérimentalement tout au moins, l'infestation virale lymphotrope provoque une réaction compensatrice en chaîne : plus le virus est cytolitique, plus la cytopoïèse de la lignée saine est stimulée, plus le parasitisme viral s'accroît du fait que les cellules saines sortent de l'interphase où leur structure chromatique n'est pas constituée et accèdent à la période mitotique où la réalisation du génôme permet le parasitisme viral.

Dans les cas privilégiés, le tableau clinique est donc plus celui d'une infection que d'une néogénèse. Mais on peut observer qu'il existe toujours une latence, d'ailleurs d'autant plus prolongée que l'animal est pondéralement favorisé, qui traduit bien cette notion d'appauvrissement cytolitique nécessaire et de compétition entre les deux clones, ortho et dysplasiques.

Dans les cas les plus extrêmes, comme dans certaines leucémies africaines, le tableau de maladie infectieuse est pur. C'est la réussite la plus absolue de l'induction virale du cancer, qui réunit simultanément la cytolyse de la lignée orthoplasique et la prolifération corollaire du mutant, ce qui provoque une bascule rapide de la compétition cellulaire au profit de ce dernier. Mais cela constitue le cas idéal et exceptionnel, favorisé par le fait que l'agression porte précisément sur la colonie en charge de la défense antivirale : c'est le cas de « la leucémie lymphoïde à évolution courte (1 à 2 semaines) isolée à partir d'un sarcome (Moloney, 1960) qui a pour caractéristique de donner la maladie chez 100 % des souris quels que soient leur âge et la souche ou la lignée génétique auxquels elle est inoculée » (Lépine).

Mais nous verrons qu'en règle générale un délai est nécessaire à cette dominance dysplasique, même dans l'induction virale du cancer expérimental.

« Le problème du cancer ne sera résolu que par l'étude des différents facteurs entrant en jeu. Du point de vue des virus les recherches nous montrent la multiplicité des types d'infection que réalisent les maladies à virus, allant de l'infection explosive hautement contagieuse, avec brève incubation et dénoue-

ment rapide, à l'infection latente, héréditairement transmise, et qui ne deviendra manifeste au bout de plusieurs générations que grâce à l'entrée en jeu de divers facteurs secondairement déterminants » (*id.*).

Ainsi, d'une manière très orthodoxe, le mécanisme de défense que constitue la réaction immunitaire induit, s'il est débordé, un autre mécanisme de défense que constitue la néogénèse de la colonie concernée. Il n'y a pas concomitance mais succession et l'on n'observe une apparente simultanéité que lorsque les deux processus sont tellement réunis dans le temps qu'ils paraissent être associés.

1) Comment donc interpréter certains phénomènes de nature purement immunologique comme les courtes rémissions induites par la transfusion de globules blancs ?

Cet effet, interprété comme de nature immunologique, est en fait un phénomène général d'homéostasie. Il s'observe d'ailleurs même dans le cas où cet apport a été soumis à une stérilisation abiotique. Il est d'ailleurs constaté pour toute colonie cellulaire et constitue le mécanisme même du feed-back dont la finalité est le maintien d'un équilibre homéostatique. Il a été bien défini, par exemple, pour la colonie hépatique :

- l'injection de broyat de foie freine la régénération hépatique de l'animal partiellement hépatectomisé (Binet) ;
- le sérum normal freine le développement des cultures de cellules hépatiques, mais le sérum d'animal hépatectomisé n'a pas cet effet (Glenios) ;
- l'injection de sérum d'animal hépatectomisé déclenche une poussée de mitoses hépatiques.

L'immunothérapie « adoptive », dans ce cas, est en fait la traduction, pour la colonie concernée, du mécanisme général d'homéostasie. Et c'est pourquoi même lorsque l'apport cellulaire lymphoïde est réduit à celui de protéines mortes, le phénomène est encore observé parce que ces protéines constituent des cyto-nécro-hormones spécifiques de la colonie.

La « vaccination », « par pool de lymphoblastes leucémiques allogéniques, d'abord formolés, puis irradiés *in vitro* » (Mathé, Amiel - Ac. des Sc., 1-7-68), est en fait un feed-back artificiellement induit, phénomène homéostatique et non immunologique.

Au terme de cette analyse de la colonie lymphoïde, on est surpris de constater que, en compensation des avanies dont elle est l'objet depuis quelques décades, on lui attribue actuellement le rôle fondamental dans la pathogénie générale du cancer : c'est la « tolérance » immunitaire, fléchissement permettant au cancer « parasite » de ne plus être contenu. Nous verrons que cette tolérance, comme son nom la prédestinait, engendre généralement la stérilité.

*A toute modification de son milieu, l'organisme réagit activement : il la refuse comme telle et lui réplique.*

PARROT.

## DE LA DYNAMIQUE NEOPLASIQUE OU LE CANCER MAMMAIRE

Comme tout autre mécanisme biologique fondamental, la néogénèse constitue une réponse de la cellule à une modification de son biotope. Elle varie donc avec les conditions de l'environnement. Ce qui explique plusieurs constatations essentielles.

A. — Le génotype étant rigoureux et constant, chaque spécimen de l'espèce se trouve a priori avec des chances égales devant la néogénèse. C'est pourquoi son induction est plus dépendante de l'environnement que de la race. « Les immigrants sont victimes des tumeurs spécifiques des pays d'accueil et non de celles de leurs contrées d'origine » (Stenhouse).

Ainsi le cancer bronchique, fréquent en Angleterre, diminue lentement de fréquence chez les Anglais qui s'expatrient en Australie. Le cancer gastrique, rare en Italie, augmente chez les émigrants jusqu'à atteindre le niveau enregistré dans les pays d'accueil. Au contraire, le cancer gastrique, très fréquent au Japon, présente une incidence régressive chez les Japonais émigrant aux Etats-Unis où cette forme se raréfie notablement.

B. — Cette dynamique de la néogénèse s'observe au niveau cellulaire.

Lorsque des individus présentent des viciations chromosomiques congénitales, celles-ci diminuent la compétitivité de la lignée orthoplasique vis-à-vis du clone dysplasique, et l'on conçoit que, dans de tels cas, la cancérisation soit extrêmement majorée.

C. — Cette dynamique s'observe encore avec les variations des agressions cytotolytiques du biotope, et en particulier de la pathologie infectieuse.

Certaines infestations disparaissent, d'autres les remplacent, émergent ou se renforcent : « les maladies changent, les états

morbides demeurent ». C'est ainsi que la régression des affections microbiennes et concomitante avec l'explosion actuelle des infestations virales ; la surcharge que ces dernières provoquent au niveau de la colonie lymphocytaire de défense en favorisent la néogénèse. Inversement, la déplétion actuelle dans la sollicitation gastrique réduit très notablement l'incidence du cancer d'estomac aux États-Unis et en Europe occidentale. Mais, par contre, le report corollaire partiel de la fonction digestive aux segments d'aval provoque simultanément une cancérisation majorée du colon. On conçoit que l'on puisse prévoir, à terme de quelques décades, l'efflorescence de certaines néogénèses comme le cancer primitif du foie, lorsque l'on considère la progression des agressions cytolitiques virales dont la colonie hépatique est actuellement l'objet.

On comprend tout aussi bien pourquoi les sarcomes régressent, avec minoration de 13,9 % du taux en 10 ans (1950-1960). Quel est le mécanisme de ce phénomène « inattendu et profondément mystérieux » ? — Il est directement en rapport avec l'augmentation de la longévité moyenne.

1) La fonction du tissu conjonctif, outre celle de structure de soutien qu'il assume au cours de l'organogénèse, est essentiellement un rôle de comblement, de remplacement, de cicatrisation. La sollicitation de la colonie conjonctive est donc d'autant plus intense que la cytolysé des autres colonies somatiques, qu'elle compense par sa fonction cicatricielle, est plus prématurée.

Or, nous assistons, depuis que l'arsenal anti-infectieux s'est enrichi d'armes majeures, à une préservation plus prolongée du patrimoine cellulaire de chaque colonie. Ce retardement dans l'épuisement du stock cellulaire global du soma se traduit en fin de compte par un accroissement parallèle de la longévité moyenne.

Ce phénomène est évident, mais la raréfaction du sarcome procède directement du même mécanisme et les deux processus sont rigoureusement interdépendants et complémentaires. A tel point que l'on peut définir a priori la dynamique du sarcome.

2) C'est ainsi que les individus du sexe masculin présentent une réserve quiescente de leurs colonies cellulaires constitutives minorée par rapport à celle de la femme. Nous avons vu que ce caractère expliquait la moindre longévité masculine (1). On peut tout autant en inférer que le sarcome doit nécessairement être majoré chez l'homme. Et c'est ce que l'on constate. C'est ainsi que le sarcome gastrique atteint 5 hommes pour 1 femme (Fontainé, Warter), le sarcome ganglionnaire 2 hommes pour 1 femme (Poinso, Desaiive, Scheel, Hugono, Delahaye).

3) Ce déterminisme explique aussi la dynamique géographique du sarcome. Il augmente régulièrement au fur et à mesure qu'on se rapproche de l'Equateur (Huguenin, Hebrard, travaux de Montpellier).

En fait, la longévité moyenne diminue dans la même proportion. Ces deux phénomènes associés et complémentaires résultent de ce que la moindre prévention vaccinale, la chronicité des maladies exotiques infectieuses et parasitaires, leur moindre réponse à la chimiothérapie, leur caractère habi-

---

(1) *Néopostulats biologiques et pathogéniques*, p. 72.

tuellement récidivant ou prolongé, provoquent une cytolysse plus précoce dans ces régions que dans les pays d'hygiène et de standing médical plus élevés.

4) C'est encore le même déterminisme qui explique le recul progressif actuel de l'âge électif d'apparition du sarcome, qui passe de la période pubertaire à celle de 20-40 ans par exemple pour les sarcomes ganglionnaires.

5) Enfin, l'ascension régulière de la courbe de fréquence du sarcome au cours de la sénescence est biologiquement justifiée. La sollicitation de la lignée conjonctive est progressivement majorée par les nécessités de comblement cicatriciel des colonies cellulaires en involution.

6) Les colonies conjonctives ont une double fonction, celle de comblement cicatriciel mais aussi un rôle de structure de soutien, de maquette, « le mésenchyme primitif se partage en effet au cours du développement en deux lignées. La fibroblastique, en produisant presque la totalité de l'appareil de soutien, abandonnera la plupart de ses propriétés primitives en raison de cette flexion morphologique » (J. Morel).

De sorte qu'à la période terminale de l'organogénèse, correspondant au stade post-pubertaire, les colonies en charge de ce rôle structural atteignent la phase finale de leur développement. Ce qui explique le clocher, survenant à cet âge, de la courbe d'induction du sarcome ; la seconde ascension de la courbe n'apparaissant qu'à l'âge des nécessités du comblement cicatriciel que provoque la cytolysse générale de la sénescence.

**D. — La variabilité de la dynamique cancéreuse se retrouve nécessairement au niveau de la colonie cellulaire qui la conditionne.**

On peut donc l'y observer et « pour comprendre ce que représente le cancer, il faut partir du début, c'est-à-dire de la cellule, qui est l'élément initial » (Denoix).

Toutes les colonies cellulaires mitotiques sont cancérisables. En effet, la mitose implique une phase de repos, l'interphase, et l'ensemble des cellules se trouvant à ce stade de leur cycle constitue une réserve quiescente mobilisable en cas de besoin. Cette réserve comporte un taux de cellules dysplasiques, dont l'induction est permanente, mais la promotion exceptionnelle.

Il est intéressant d'observer dans quelles conditions, lors de la mobilisation de cette réserve, la dysplasie peut trouver des chances de survie et de développement.

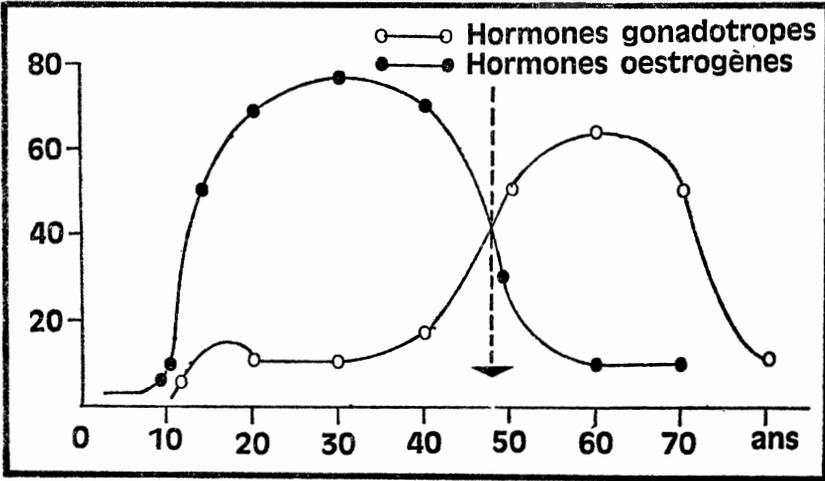
Choisissons la colonie glandulo-mammaire. La dynamique de cette colonie fluctue intensément. Elle apparaît à la puberté, disparaît à la ménopause, présente des cycles périodiques, des impulsions physiologiques puissantes (grossesse), des stimulations artificielles médicamenteuses d'une riche variété. La néogénèse y est fréquente, correspond à 15 % des cancers féminins, en augmentation de 7 % entre 1950 et 1960, et présente des particularités de déterminisme obscur ou inexpliqué que le concept supplétif éclaire.

Suivant le conseil de Policard, « il convient d'observer les populations cellulaires dans leur état dynamique et non pas

statique ». On peut ébaucher les schémas de la cinétique cellulaire mammaire dans diverses conditions essentielles.

La colonie glandulaire mammaire est un récepteur pour les œstrogènes qui en constituent l'anabolite stimulateur de la cytopoïèse. « Ils agissent directement sur les canaux galactophores pour en promouvoir le développement » (Vokaer). Cette action mammogénique peut être renforcée par la prolactine; les stimulines cortico et somatotropes ayant un rôle accessoire et moins défini (1).

Au cours de la vie, les apports globaux d'anabolite évoluent suivant le schéma suivant :



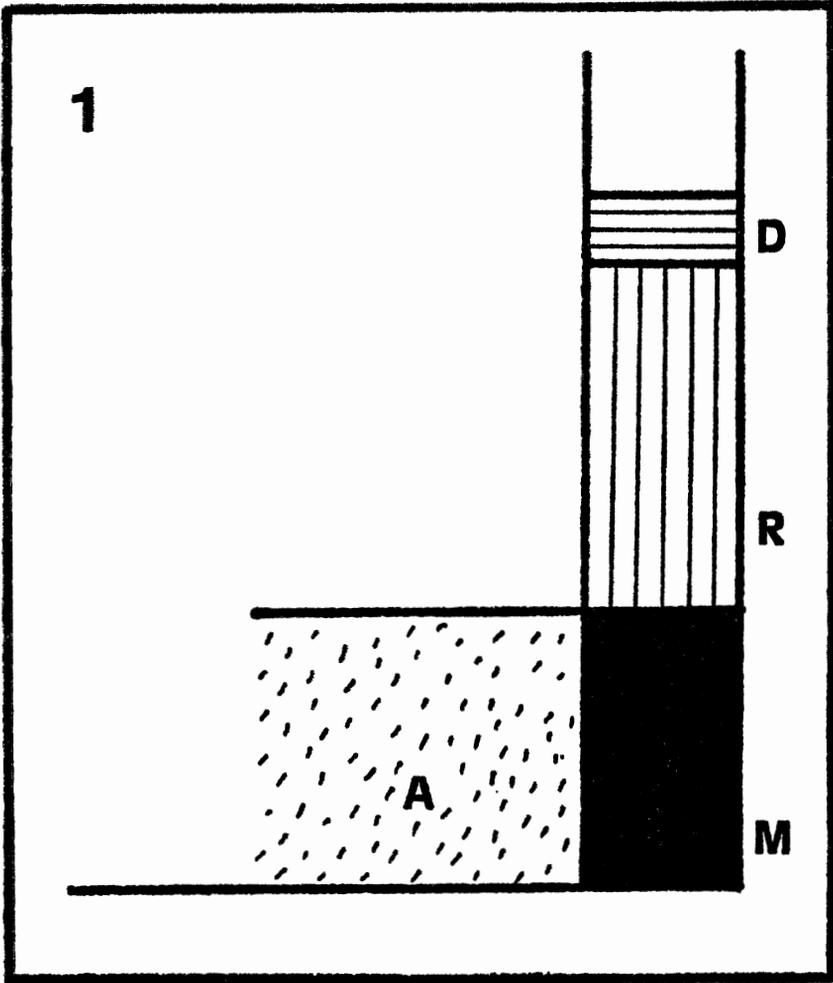
Excrétion des œstrogènes et des hormones gonadotropes au cours de la puberté, de la maturité sexuelle et de la vieillesse. (PEDERSEN-BJERGAARD et TONNESEN : Acta endocr., 1948, 1, 38.)

Visualisons l'action de cet anabolisme sur le récepteur mammaire par des schémas présentant ces conventions.

- A** Apport anabolique stimulant la cytopoïèse.
- M** Cellules en phase de mitose.
- R** Réserve quiescente : (cellules génératrices et interphase).
- D** Cellules dysplasiques.

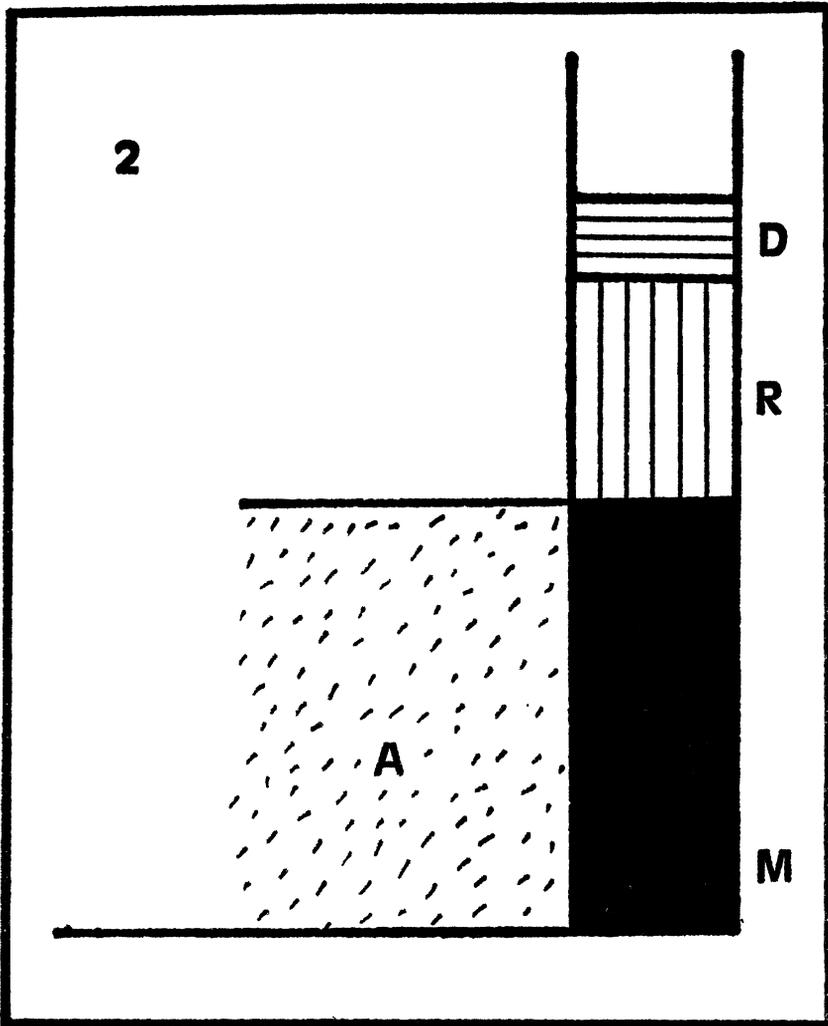
(1) « Les œstrogènes ne freinent pas la sécrétion de la prolactine ; ils inhibent simplement son action au niveau de la glande mammaire en empêchant ainsi la lactation. »

1° Colonie adulte jeune.



La cytopoïèse s'équilibre sur l'apport anabolique et fluctue avec lui. La tolérance est large car la réserve quiescente, capable d'intervenir en cas de sollicitation, est abondante ; la colonie vit biologiquement notablement « en dessous de ses moyens ». Les cellules dysplasiques ont une génération permanente, dont le taux est toutefois quasi virtuel dans ce cas en raison de leur rapide éradication si elles ne sont pas sollicitées. Leur inviabilité découle de leur absence de compétitivité avec une lignée orthoplasique surabondante. Le risque de cancérisation est nul.

2° Colonie adulte jeune  
avec stimulation anabolique intense.

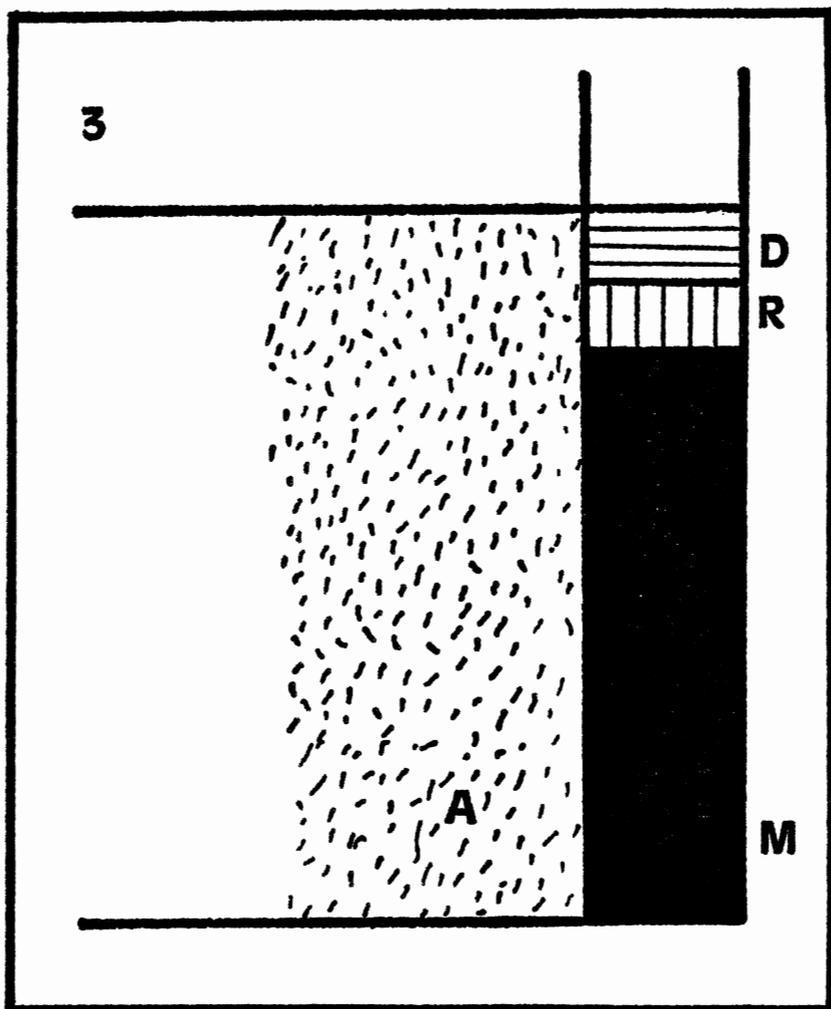


Dans ce cas l'apport anabolique est élevé. L'indice caryocinétique augmente pour s'équilibrer avec lui. Corollairement, la réserve quiescente diminue, mais ses éléments dysplasiques ne sont toutefois pas mobilisés.

Ce cas est celui de la phase postovulaire du cycle menstruel : « On admet qu'il doit exister une sécrétion de prolactine hypophysaire dans la phase postovulaire du cycle sexuel pour que ce dernier se déroule normalement. » C'est surtout le

cas de la grossesse avec sa stimulation prolactogène d'une colonie mammaire jeune, riche en cellules, n'ayant pas subi d'épreuves appauvrissantes.

3° Colonie jeune  
avec stimulation anabolique excessive.



Depuis l'expérience fondamentale de Lacassagne induisant des cancers de la mamelle chez le souriceau femelle par injection de folliculine, des procédures équivalentes ont été de multiples fois répétées et variées ; l'induction cancéreuse a été

réalisée par exemple chez le souriceau mâle par injection d'œstrogènes ou greffes d'ovaires (W.S. Murray).

Dans ce cas l'apport d'anabolite est excessif et prolongé. L'effecteur mammaire mobilise tout son potentiel cellulaire, l'indice caryo-cinétique s'élève, la réserve quiescente s'effondre. Les cellules dysplasiques sont sollicitées par cette cytopoïèse maximale mobilisant tous les récepteurs possibles.

Le risque d'induction d'une néogénèse est atteint. Si la tension anabolique est maintenue, le processus devient irréversible.

Si cette tension stimulatrice est discontinuée, la compétition cellulaire de réceptivité avec la lignée saine n'atteint pas le seuil de bascule définitive en faveur de la néogénèse. De ce fait, celle-ci se réduit, devient quiescente ou se cicatrise. Ce mécanisme éclaire l'existence de ces « îlots histologiquement suspects ou cicatrisés, découverts à l'occasion d'examens systématiques » et induits par les poussées œstrogéniques cycliques, des thérapeutiques endocriniennes abusives, itératives ou prolongées.

#### **4° Colonie jeune** *avec stimulation excessive prolongée.*

C'est la néogénèse irréversible : c'est le cancer évolutif.

La dysplasie joue son rôle biologique supplétif et établit l'équilibre entre l'anabolisme et la réceptivité de la colonie cellulaire.

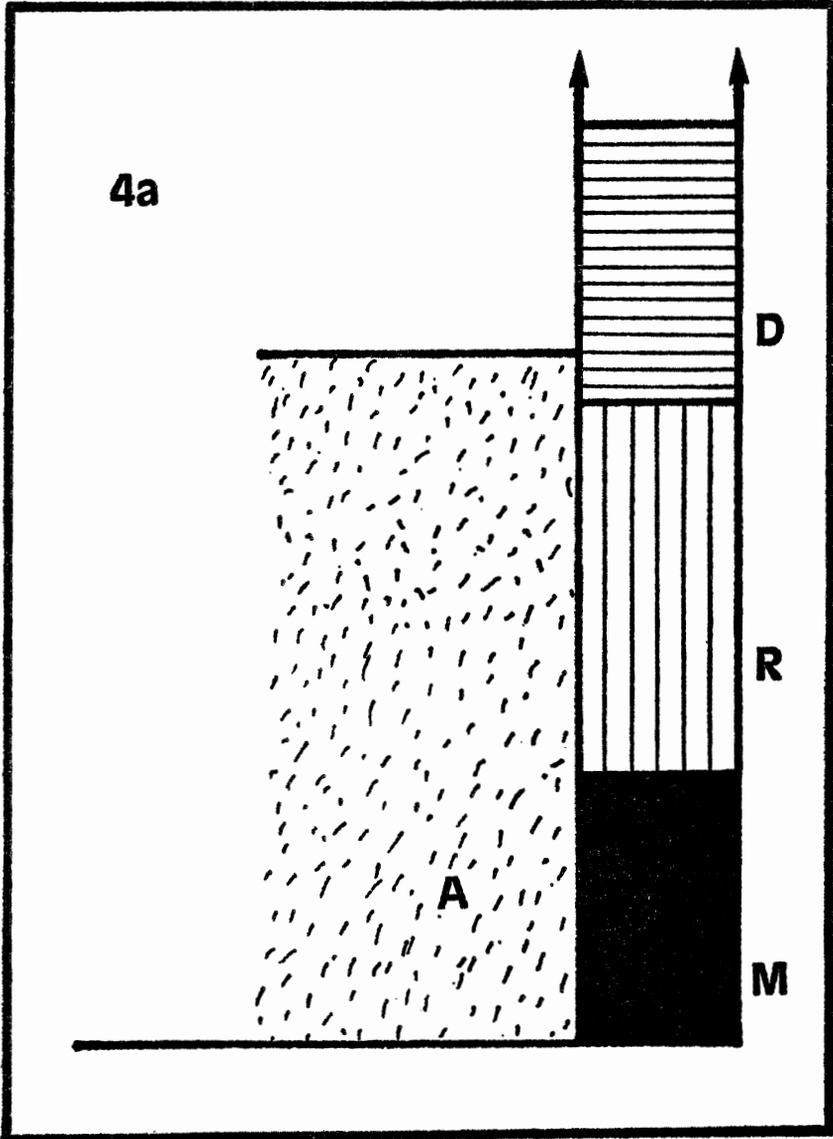
La période pendant laquelle cet équilibre est stable peut être prolongée, mais progressivement la dominance de la dysplasie s'établit.

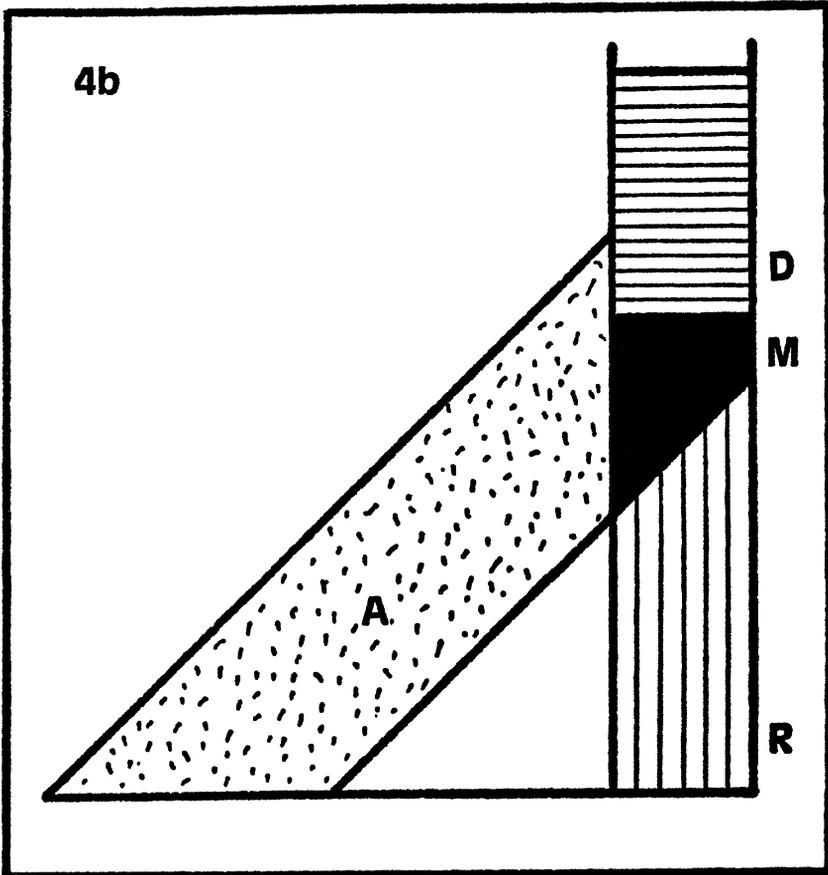
La compétition a définitivement basculé en sa faveur et, en raison du caractère non limité de sa prolifération, elle devient le récepteur privilégié, immédiat, de l'apport anabolique. La dysplasie capte et dévie vers elle cet apport anabolique toujours limité quoique excessif (4 b). Le résultat en est que la lignée saine, frustrée de stimulation, entre en quiescence, reconstitue de ce fait une réserve de cellules en interphase non sollicitées, ce qui accentue la bascule en faveur de la dysplasie dont la dominance est irréversible.

Ce cercle vicié ne peut plus être rompu, même si l'on fait régresser l'apport anabolique. La castration, l'exérèse des surrénales (vicariantes de la sécrétion ovarienne), même l'hypophysectomie supprimant le support à une cytopoïèse active, sont incapables de rétablir les relations normales anabolisme-réceptivité. La déviation est établie et la moindre stimulation se fera dans le sens de l'évolutivité du cancer.

Seule une amputation suffisante de la masse dysplasique, associée à une minoration de l'apport anabolique, est capable de

rétablir la lignée orthoplasique dans son rôle de récepteur et de favoriser de nouveau sa dominance dans la compétitivité des deux clônes. Et cette chance est loin d'être résolue : elle dépend des masses cellulaires en présence et de l'intensité de la stimulation, où l'âge intervient comme facteur dominant.



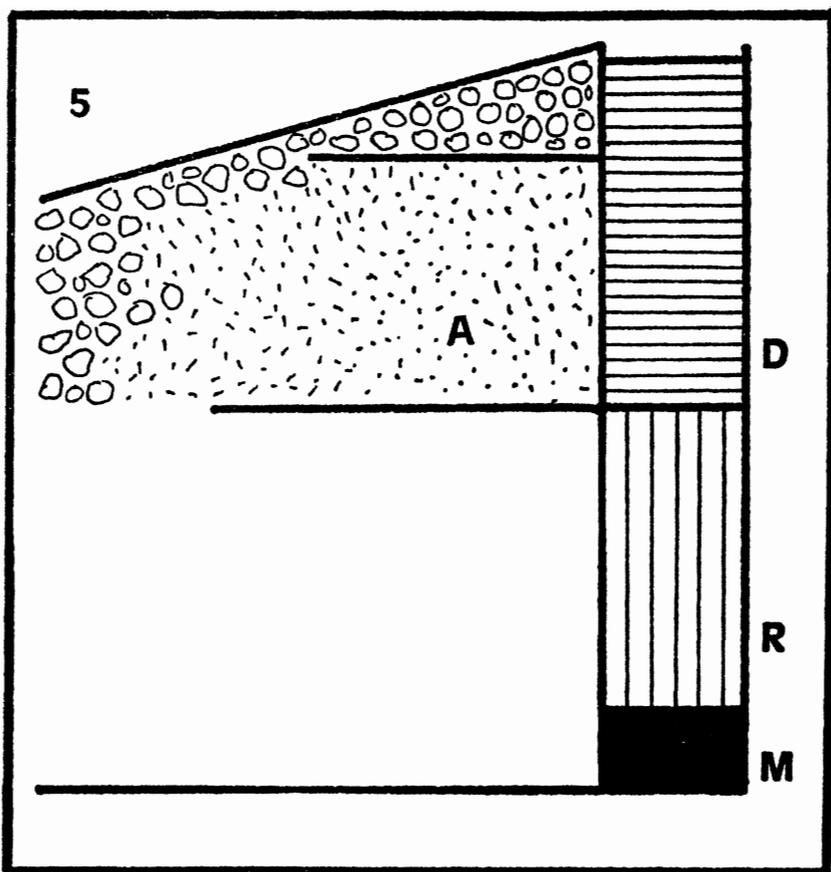


**5° Colonie en néogénèse évolutive illimitée  
et « comportements para-endocriniens ».**

C'est l'évolution normale du cas précédent. La néogénèse dévie vers elle tout l'apport anabolique normal.

Si aucune action thérapeutique ne vient altérer la pureté du processus biologique, celui-ci aboutit à une captation, non seulement exclusive de l'anabolite, mais même de ses précurseurs endocriniens lorsque son apport est insuffisant pour satisfaire la réceptivité avide d'une masse cellulaire en pullulation exubérante.

C'est l'explication des « comportements para-endocriniens du tissu mammaire cancéreux » (Adams, M.S. Wong) et de leurs « phénomènes paradoxaux » : présence dans le tissu mammaire cancéreux d'une stéroïdo-sulfatase analogue à celle du tissu surrénalien, de stéroïdes hormonaux actifs et de leurs précurseurs inactifs.



On assiste, dans cette captation égoïste de toute substance de structure stéroïde par une cellule dysplasique, plus avide que rigoureuse sur le choix, à un processus identique à celui des états para-néoplasiques caractérisés par une pseudo-sécrétion de stimulines hypophysaires, avec des caractères analogues : « excrétion urinaire d'œstrogènes après castration et surrénalectomie », « conversion des précurseurs androgéniques en œstrogènes ».

En réalité, on décèle, au sein de la tumeur, des stéroïdes captés, fixés, en cours de catabolisme, et toute la famille hormonale peut y être retrouvée à des stades plus ou moins avancés d'élaboration ou de dissociation. De là à avancer l'existence d'une « stéroïdogénèse » le pas fut vite franchi, aussi rapidement que celui qui consistait à admettre pour les états paranéoplasiques que le tissu cancéreux est capable de réaliser l'élaboration et la synthèse de l'hormone hypophysaire, caractéristique des états paranéoplasiques. Dans ces états, la « stimu-

logénèse » est stimulée par la fixation élective et la désintégration du produit le plus complexe, probablement le plus élaboré de l'organisme, la stimuline hypophysaire, que la cellule cancéreuse simplifiée, viciée dans son métabolisme, régressant parfois vers une structure embryonnaire, est bien incapable d'élaborer.

En fait, la pseudo « stéroïdogénèse » du cancer mammaire doit rentrer dans le cadre des états paranéoplasiques.

On peut observer que ce phénomène de captation abusive de précurseurs stéroïdes intervient dans le marasme physiologique du cancéreux évolutif, en frustrant d'autres colonies somatiques de leur anabolite normal, et singulièrement quand il s'agit de la stéroïdo-sulfatase surrénalienne.

On comprend alors que l'apport artificiel d'anabolites stéroïdes, œstrogéniques ou corticoïdes, soit dans certains cas d'évolutivité aiguë, un facteur d'amélioration. Ils compensent pour l'ensemble des colonies une carence en anabolite nécessaire ou, en satisfaisant la réceptivité abusive de la dysplasie, rendent ainsi aux effecteurs normaux carencés leur anabolite indispensable.

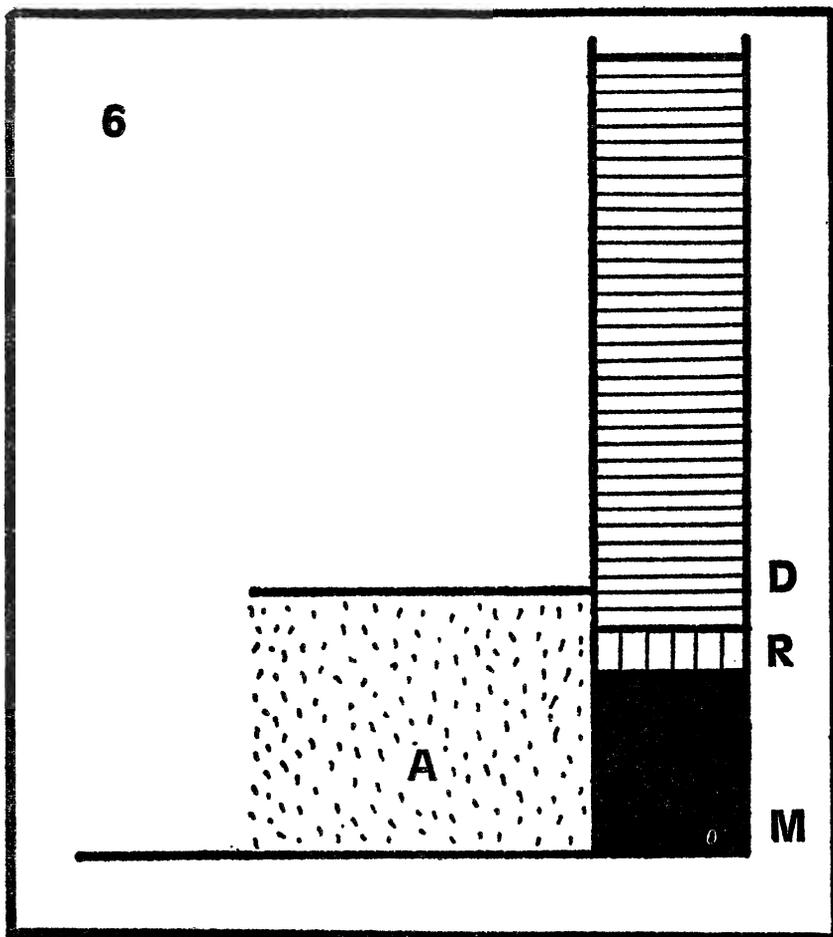
On comprend aussi pourquoi cet apport n'est paradoxalement pas stimulateur de la néogénèse, mais au contraire facteur de quiescence, en instaurant un feed-back artificiel de la glande endocrine que constitue la cellule glandulo-mammaire quand, en devenant cancéreuse, elle acquiert anormalement une fonction endocrine qui, de surcroît, n'est pas limitée.

On comprend encore pourquoi les œstrogènes peuvent être le meilleur ou le pire, suivant le stade évolutif de la néogénèse, en la provoquant, ou la favorisant, ou l'inhibant. La traduction de cet effet participe à éclairer la confusion qui règne dans les indications thérapeutiques actuelles de l'œstrogénothérapie.

Dans l'état concerné, au niveau cellulaire, la réceptivité de plus en plus exclusive de la dysplasie pour l'anabolite provoque une moindre stimulation de la lignée orthoplasique ; la compétition cellulaire bascule totalement et irréversiblement au profit de la néogénèse dont la pullulation suit une courbe exponentielle alors que la lignée saine présente un affaissement simultané de son indice caryocinétique.

#### 6° *Colonie appauvrie par cytolysse prématurée.*

La colonie réceptrice peut être prématurément appauvrie : Quelle que soit l'origine de cette cytolysse : irradiation, exérèse partielle, mastite chronique, abcès, hyporéceptivité constitutionnelle, dysplasie, elle implique une réceptivité minorée. Et l'on conçoit que ces états soient « prédisposants », « précancéreux ». Car même si l'apport anabolique stimulateur est normal, le coefficient de réceptivité de l'effecteur mammaire orthoplasique



est réduit. Non seulement la lignée dysplasique est plus rapidement sollicitée et sa promotion induite, mais la compétition cellulaire bascule rapidement en sa faveur en raison du faible potentiel de réponse du clone orthoplasique.

On conçoit le danger particulier que constituent ces états et la rapide irréversibilité de la néogénèse qu'ils induisent : la maladie de Reclus dégénère dans 1 cas sur 3.

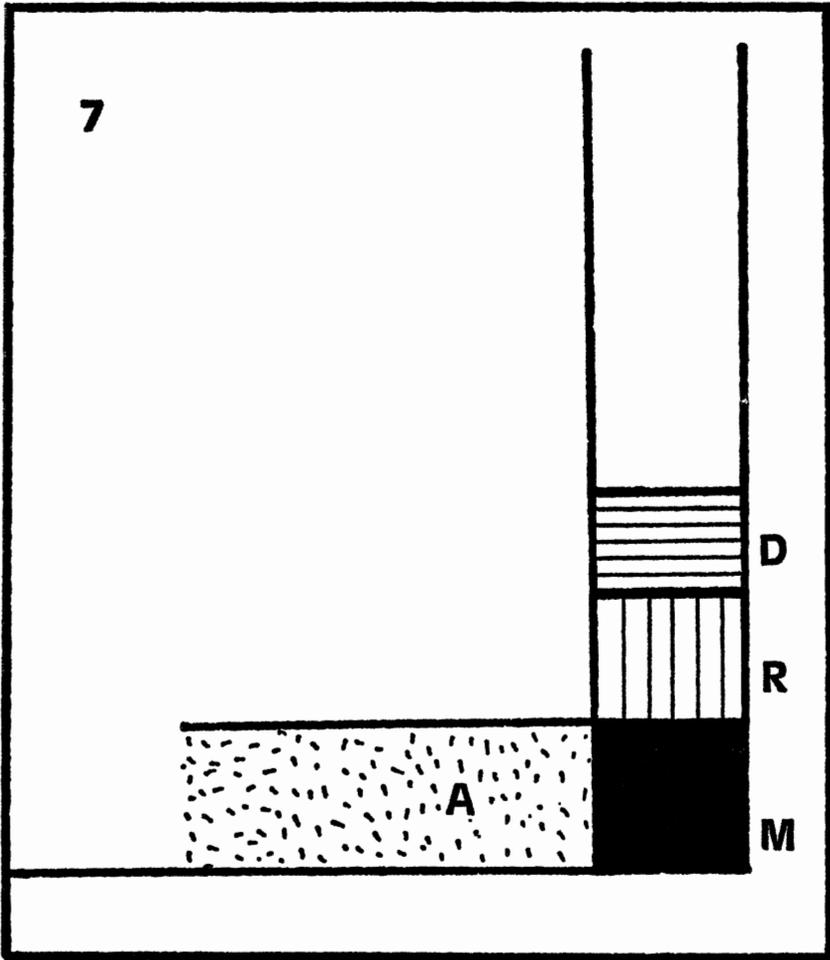
*7° Colonie présentant une involution normale par sénescence isochronique.*

Observons la courbe générale d'excrétion des œstrogènes. La chute apparaît à la quarantaine pour se compléter à 60 ans (p. 61).

L'involution mammaire suit un processus similaire que traduit la mammographie avec involution du réseau galactophorique, surcharge graisseuse, apparition des images de mastose.

L'équilibre entre la stimulation anabolique et la réceptivité cellulaire s'établit normalement à un niveau bas, sans traduction pathologique.

Au niveau cellulaire, l'indice caryocinétique s'abaisse, la réserve quiescente augmente proportionnellement, au fur et à mesure de l'établissement ménopausique de « l'aménorrhée hypohormonale d'origine ovarienne » jusqu'à ce que la quiescence prolongée entraîne l'involution réelle sénile. Les 17 cétostéroïdes sont normalement abaissés (parfois paradoxalement élevés : aménorrhée hyperandrogénique).



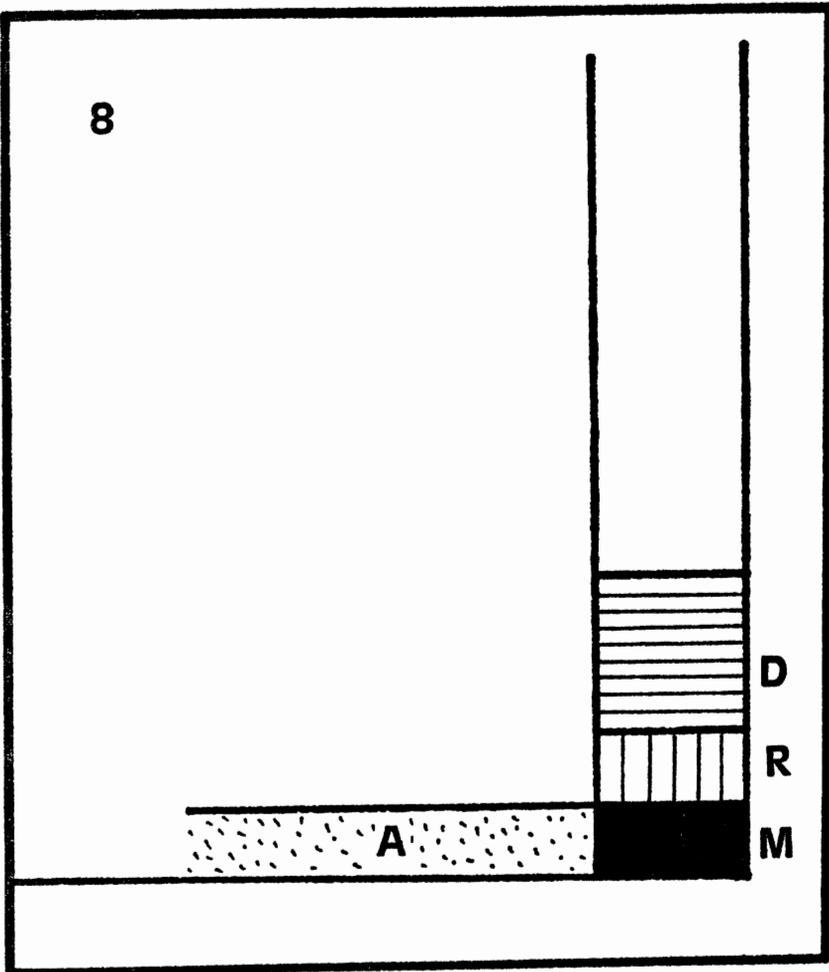
La colonie atteint ainsi le stade suivant :

**8° Colonie sénescente à involution totale.**

L'apport anabolique est alors infime et l'indice caryocinétique quasi nul. L'équilibre anabolisme-réceptivité s'établit sans sollicitation de la réserve quiescente, elle-même en cours d'involution sénile.

Le taux de cellules dysplasiques est proportionnellement élevé mais sans risque normal de promotion.

C'est le stade de sénescence avancée, au cours de laquelle de multiples dysplasies ne reçoivent pas de traduction clinique. Elles végètent sans stimulation anabolique et dépourvues de la

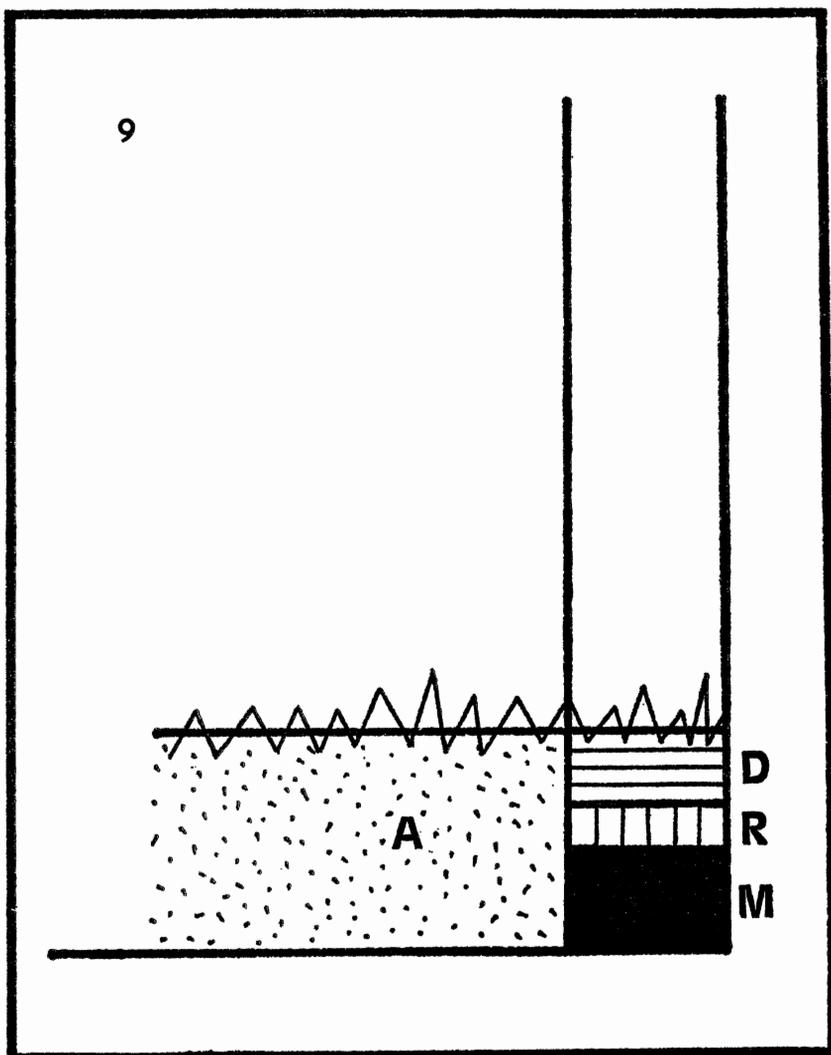


stimuline hypophysaire, elle-même tarie, et qui serait nécessaire à leur cytopoïèse active.

On conçoit que l'apport artificiel, médicamenteux ou expérimental, d'anabolite oestrogénique et de stimuline hypophysaire soit particulièrement inducteur de néogénèse dans ces conditions.

### 9° *Néogénèse symbiotique.*

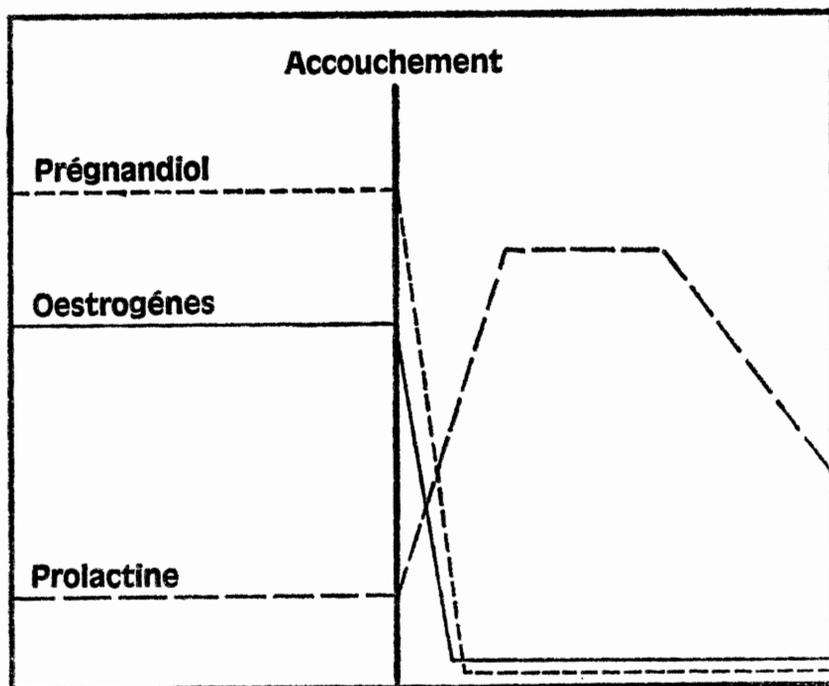
La néogénèse est induite par des fluctuations d'apport anabolique excédant la réceptivité de la lignée saine.



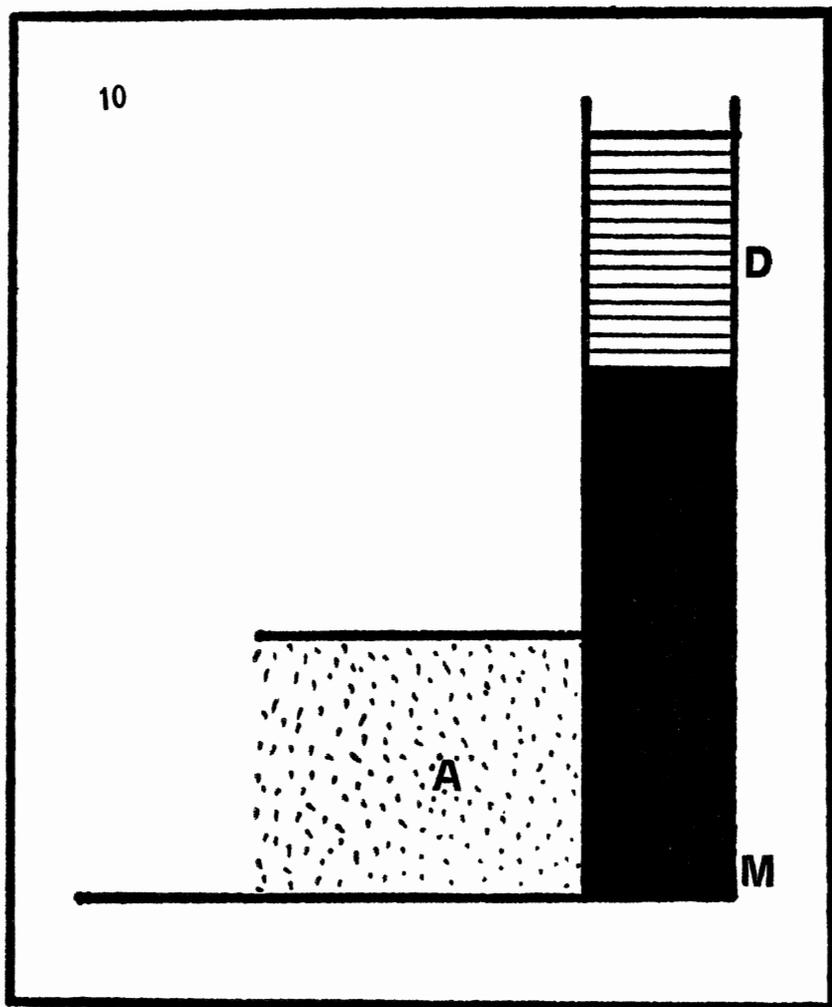
Mais ces impulsions anaboliques étant cycliques ou discontinues, la promotion dysplasique présente les mêmes caractères et la bascule en faveur de la néogénèse n'est pas complète : La dominance reste à la masse orthoplasique, les îlots néogénétiques restant paucicellulaires. Leur quiescence est renforcée à l'âge avancé par le tarissement de la stimulation hypophysaire indispensable à une cytopoïèse active.

Si aucune thérapeutique agoniste ne permet leur développement, ou si au contraire une action antagoniste hormonale (hormonothérapie mâle, ovariectomie, surrénalectomie, freination hypophysaire) ou métabolique (acidose, renforcement des catalyseurs cellulaires orthoplasiques) favorise la lignée saine, ces îlots restent commensaux, symbiotiques. Leur mutisme clinique peut se maintenir durant toute la longévité du sujet. Avec l'âge et le tarissement stimulateur hypophysaire, leur chance d'émerger au niveau pathologique s'estompe et ils constituent, au contrôle nécropsique, ces fréquents « îlots histologiquement suspects ou cicatrisés ».

10° *Stimulation hypophysaire directe de la cytopoïèse mammaire.*



Représentation schématique de l'état endocrinien avant et après l'accouchement.



Lorsque la sécrétion hypophysaire se bloque sur la modalité prolactogène, on conçoit qu'une néogénèse, préalablement induite, puisse recevoir un coup de fouet évolutif même si l'analolite initialement responsable n'est plus incriminable dans cette évolutivité. Le relai stimulateur mammotrope est pris alors par la prolactine hypophysaire.

Ce mécanisme explique les flambées post-gravidiques du cancer mammaire.

Celles-ci ne sont d'ailleurs pas limitées à l'action de la stimuline prolactogène. Le puissant effet stimulateur provoqué par l'injection d'extraits hypophysaires sur toute néogénèse endogène

ou greffée, procède non seulement d'une action directe sur la cytopoïèse, mais aussi d'une augmentation générale de la dynamique cellulaire somatique globale, augmentant les niveaux homéostatiques et provoquant la mobilisation des réserves quiescentes destinée à les équilibrer.

C'est ce que provoque l'accouchement en exonérant les avides récepteurs foetaux et en rendant disponible la stimuline hypophysaire.

..\*

Cet essai de schématisation de la dynamique cellulaire mammaire ne couvre pas toutes les modalités de régulation et d'interaction entre l'anabolisme et la cytopoïèse.

Il en constitue une approche dont il convient d'examiner si elle est cohérente avec les constatations cliniques et si elle est féconde en éclairant le mécanisme de phénomènes inexplicés.

1. — Le cancer bilatéral d'emblée est rare. Sa fréquence s'établit à un taux maximum de 1 %.

Haagensen ...	0,4 %	Smithers .....	0,6 %
Harrington ...	1,0 %	Guiss .....	1,0 %
Desaive .....	0,7 %	Baclesse-Colle .	1,0 %

Le caractère exceptionnel de cette bilatéralité d'emblée est d'autant plus évident que les statistiques les plus larges ne précisent pas l'identité histologique, donc l'origine commune des deux localisations.

Quelle est la justification biologique d'une telle rareté, alors que la colonie comporte en permanence d'innombrables individus dysplasiques ayant a priori la même chance de promotion si le biotope cellulaire devient favorable à leur pullulation ?

— Le développement d'une première néogénèse apporte à la colonie, en cas de besoin, le complément nécessaire de réceptivité. Lorsque sa promotion et sa fixation sont établies, tout autre îlot de néogénèse est biologiquement injustifié et interdit. Injustifié parce que la fonction supplétive qui s'attache à la néogénèse n'a plus d'application lorsqu'elle est déjà assumée par une première prolifération. Interdit parce que l'apport anabolique en excès, dérivé par la première lignée dysplasique, est insuffisant pour permettre le développement d'une seconde. Par analogie avec le phénomène de fécondation, les quarante millions de spermatozoïdes simultanés ont a priori des chances équivalentes, mais dès que l'un est efficient, il bloque le mécanisme d'une seconde fécondation. La promotion de cancers jumeaux d'évolutivité parallèle et équivalente requiert donc des conditions très spéciales et, en particulier, une surcharge anabolique telle qu'elle dépasse le potentiel cytopoïétique d'une première formation néoplasique.

Ce qui explique le phénomène suivant.

2. — Dans le cas rare où coexistent deux localisations, la seconde est de faible masse, paucicellulaire, infraclinique et décelée par mammographie systématique. « Sa taille n'excède pas un 1 cm. » Pourquoi ?

— La cytopoièse réduite de la seconde localisation procède du même mécanisme : l'apport anabolique étant dérivé par le récepteur, privilégié par sa masse, que constitue la première localisation, la stimulation de la seconde, qui n'a pas de justification biologique, est nécessairement réduite.

3. — Un autre phénomène est que le cancer bilatéral, s'il est exceptionnellement simultané, est fréquemment successif (Dessaint, Lenormant).

— L'action thérapeutique déclenchée contre la première néogénèse (exérèse, radiothérapie) exclut simplement une masse cellulaire, saine et dysplasique, mais ne résoud pas le besoin supplétif s'il persiste après cette exclusion.

Elle tend même à l'accentuer en réduisant le potentiel de réceptivité de la colonie cellulaire.

Cette réduction même de la masse réceptrice favorise la nécessité de suppléance. Ce mécanisme est à rapprocher de la fréquence de cancérisation sur « organes restants », col utérin ou moignon gastrique par exemple.

4. — L'accroissement de fréquence du cancer mammaire constatée depuis 30 ans est contemporain de l'abandon progressif de la fonction de cet organe qui, dans nombre de pays, ne constitue plus qu'un caractère sexuel secondaire.

L'examen statistique est évocateur, et dans les pays où les habitudes ont imposé l'allaitement artificiel, le cancer mammaire prédomine dans le taux des cancers féminins : Angleterre 20,0, Etats-Unis 19,3, Canada 20,0, Suisse 18,2.

Par contre, la fréquence en reste très réduite dans les contrées où s'est encore maintenue la « tradition » de l'allaitement maternel : Japon 3,9, Pologne 7,5, Roumanie 7,3. Tous les taux intermédiaires s'observent et l'on pourrait établir un parallélisme entre la nutrition lactée artificielle infantile et la progression de fréquence du cancer mammaire. Par quel mécanisme ?

Selon la règle de biologie générale, l'absence totale de fonction provoque une involution de l'organe. Dans le cas présent, cette involution, cet appauvrissement prématuré, par carence fonctionnelle, est l'équivalent d'une sénescence précoce. Celle-ci est donc dyschronique avec celle des autres colonies corrélatives et en particulier des anaboliques. Le mécanisme est d'autant plus dangereux que cette involution s'installe à un âge où les poussées stimulatrices menstruelles subsistent.

5. — C'est le même déterminisme qui explique la moindre fréquence du cancer mammaire chez la femme multipare, comparée à celle qui affecte la femme nullipare. « Les cancers du sein sont plus fréquents chez les célibataires que chez les femmes mariées » (Denoix). Et « parmi celles-ci, ils sont plus fréquents chez les femmes ayant eu peu d'enfants ainsi que chez les femmes s'étant mariées tardivement » (T.B.). De plus, « les femmes ayant eu un cancer du sein ont eu moins de grossesses et moins d'allaitement que celles ayant eu un cancer du col utérin » (Ayme).

Ainsi, « les femmes ayant eu un cancer mammaire ont été moins souvent fécondées, ont moins accouché et ont beaucoup moins souvent allaité » (G.E.L.).

On a conclu que « les cancers du sein seront d'autant plus fréquents que seront réalisées des conditions d'hypo-activité génito-hormonale ».

En réalité, la gravidité est un phénomène temporaire qui ne modifie pas le statut hormonal de la période d'efflorescence du cancer mammaire. Mais l'oisiveté est la mère de toutes les viciations cellulaires : « L'emploi fréquent et plus soutenu d'un organe le justifie et l'agrandit, le défaut d'usage l'affaiblit et le détériore. » Chez la nullipare, l'absence de fonction, en excluant le plein développement des clones orthoplasiques, provoque une minoration de la réceptivité par rapport à l'anabolisme qui, lui, n'est pas modifié par la gravidité.

La pathologie comparée « dont l'étude si suggestive a jusqu'ici été trop négligée » (P. Goret) nous offre un exemple d'activité mammaire privilégiée : celle de la vache. « Pourquoi le cancer mammaire, banal chez la chienne et la chatte, signalé chez le jument, exceptionnel chez la lapine, ne se rencontre-t-il presque jamais chez la vache et la brebis. Or s'il est une mamelle soumise à un travail intensif, c'est à coup sûr celle de la vache » (Lombard).

6. — Même mécanisme, encore, déterminant la moindre fréquence du cancer mammaire chez la femme prématurément et artificiellement ménopausée.

C'est le cas inverse du précédent avec réduction de la stimulation anabolique (sans l'exclure en raison de la vicariance « parfois désordonnée » des surrénales qui suppléent en quelque sorte à la fonction ovarienne). — Dans ce cas, l'anabolisme étant minoré, la réceptivité mammaire, même réduite, est suffisante pour ne pas avoir besoin du recours à une suppléance néogénique.

7. — La constatation de la plus grande fréquence d'hyperplasie corticale ovarienne chez les femmes décédées de cancer

mammaire, par rapport aux femmes décédées d'autres causes (Sommers), procède d'un déterminisme corollaire.

Ce stigmate d'hyperfonction ovarienne provoque une hypernéogénèse supplétive du récepteur mammaire.

8. — C'est à l'évidence un déterminisme identique qui explique l'augmentation de fréquence du cancer, par rapport au pourcentage statistique normal, observée à la suite des traitements œstrogéniques prolongés et intenses. Cette induction est telle qu'elle provoque la cancérisation mammaire chez le souriceau mâle par injection de folliculine (Lacassagne) ou chez l'homme par œstrogénie intensive pour cancer de la prostate.

9. — Test de Guernesey. — Reprenant une enquête systématique effectuée dans les hôpitaux de Londres et qui révélait que près de la moitié des femmes présentant un cancer mammaire avait un taux anormal de stéroïdes urinaires, J.L. Hayward pratique un contrôle, dans un groupe insulaire, sur plus de 5.000 femmes volontaires de Guernesey. Il observe le même phénomène avec apparition d'un cancer mammaire chez 19 femmes, dont 17 présentent un taux d'excrétion anormal. Il conclut à la possibilité d'établir un test précieux de diagnostic précoce.

Le mécanisme supplétif éclaire ce phénomène. La stimulation excessive du récepteur mammaire, chez les femmes présentant une surcharge de l'anabolite stéroïde, favorise les chances de promotion d'une dysplasie supplétive.

10. — D'ailleurs, « on ne saurait trop souligner qu'après 60 ans, il y a environ 12 % des femmes qui ont encore des formules cytologiques actives, et que ce taux est de 24 % chez les cancéreux du sein » (Demaille).

11. — La castration s'est imposée dans l'arsenal thérapeutique du cancer mammaire.

Elle entraîne une amélioration objective dans 1/3 à 2/5 des cas suivant les statistiques, avec passage de la durée de rémission de 12 à 17,8 mois, atteignant 51 % dans la série de Nissen et Mayer qui associent les corticoïdes destinés à empêcher une hyperproduction d'œstrogènes surrénaliens.

« Le cortex surrénal apporte une vicariance œstrogénique à la ménopause. Il produit 4 types d'hormones :

- les glycocorticoïdes, hormones métaboliques,
- les stéroïdes androgènes,
- l'aldostérone, hormone minérale,
- les œstrogènes, en faible quantité normalement. »

L'effet freinateur de la castration sur la néogénèse met bien en évidence les relations de dépendance qui lient l'apport ana-

bolique et la réceptivité. Il en signe aussi, quasi expérimentalement, les rapports de causalité.

L'effet de la castration est majoré par la modulation gonadotrophique que prend la stimuline hypophysaire, réduisant corollairement la flexion somatotrope du sécrétat. La néogénèse perd ainsi temporairement le support de stimuline nécessaire à une cytopoïèse active.

On comprend que la castration permette « d'obtenir dans 30 % des cas, des rémissions objectives de métastases osseuses pendant 9 à 14 mois », qu'elle soit « inutile 3 ans au-delà de la ménopause », alors que la modulation gonadotrope est déjà submaximale, et que « ses résultats soient très inconstants chez la femme très jeune, qui a moins de 35 ans » (Demaille), et dont le potentiel sécrétoire préhypophysaire étant alors maximal ne permet pas un effet notable de freination réciproque, de bascule, des modalités sécrétoires hypophysaires.

12. — La dynamique du cancer présente parfois des fluctuations étonnantes.

La plus déconcertante est l'aspect « à double clocher » de la courbe d'apparition du cancer mammaire, avec nette baisse de fréquence entre 45 et 55 ans.

La période ménopausique intervient donc, à l'encontre de ce qui est généralement admis, comme un facteur de moindre cancérisation. L'observateur reste perplexe sur la justification biologique d'un tel phénomène.

Il en vient à suspecter l'existence d'un double déterminisme, « de deux types de cancer du sein, correspondant chacun à un statut hormonal différent, peut-être même opposé » (Denoix), suivant que le cancer est pré ou postménopausique.

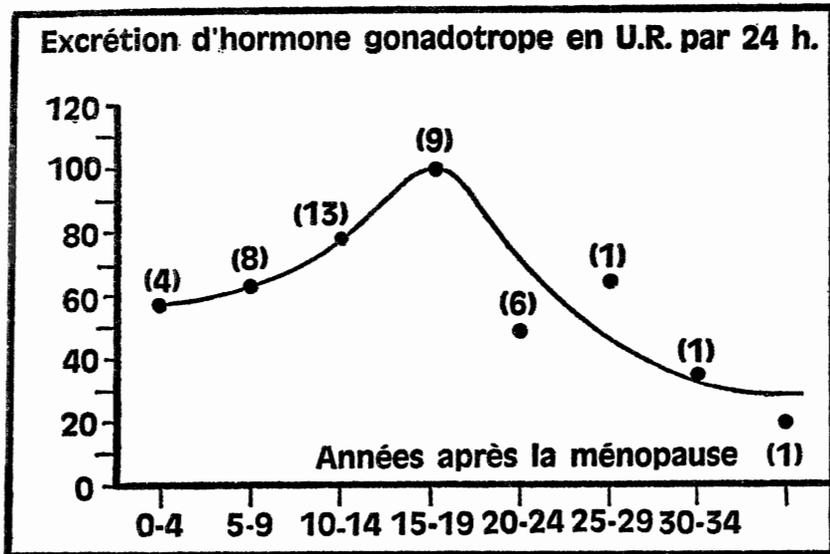
A l'aide de la courbe (p. 80), observons la succession des états inducteurs de la néogénèse.

Avant la ménopause, l'excès de stimulation anabolique oestrogénique du récepteur mammaire, ou, ce qui revient au même, l'hypoplasie prématurée de l'effecteur, induisent normalement une néogénèse de vicariance.

La suppléance qu'elle apporte équilibre les rapports anabolisme-potential de réceptivité.

A la ménopause, la déplétion anabolique n'est pas favorable à la cancérisation, et cette période voit simplement émerger au niveau de la traduction clinique des néogénèses induites à la période préménopausique, dont la dominance sur la lignée orthoplasique est déjà établie, de ce fait irréversibles. Leur cytopoïèse active est supportée par la stimuline hypophysaire, d'autant plus disponible que les récepteurs génitaux s'invoquent. Les autres néogénèses, promues mais paucicellulaires, non définitivement dominantes et fixées, régressent, disparaissent ou constitueront ces « îlots histologiquement suspects plus ou moins

cicatrisés » dont le constat nécropsique est banal. Cette élimination, ou la quiescence, de néogénèses instables et réductibles explique le fléchissement de la courbe.



*Excrétion urinaire d'hormone gonadotrope après la ménopause, à des intervalles de 5 ans, dans un groupe de 43 femmes.*  
 (A. ALBERT et al., dans E.T. Engle et G. Pincus : « Hormones and the Aging Process », 1956, 56.)

La période postménopausique se caractérise par une modulation gonadotrope de la sécrétion hypophysaire, dont la finalité réflexe est de stimuler des récepteurs génitaux devenus involués et incapables de freiner par feed-back cette hypersécrétion. Cette relance n'est pas indéfinie, s'estompe avec les ans, et l'hypophyse rétablit plus ou moins rapidement une modulation sécrétoire somatotrope. Celle-ci est d'ailleurs responsable du syndrome hyperplasique post-ménopausique, avec sa pléthore caractéristique d'une stimulation somatique générale.

Les néogénèses quiescentes participent à cette stimulation comme toute autre colonie cellulaire, « l'action inductrice de l'hormone somatotrope sur l'épithélium mammaire étant établie par les cultures organogénétiques » (Barry).

Ainsi la période de quiescence pour l'effecteur mammaire, se traduisant par un fléchissement de la courbe de cancérisation, se situe à la période intermédiaire durant laquelle la sécrétion ovarienne régresse et la stimulation somatotrope n'est pas encore enclenchée. Elle correspond à la phase où la préhypophyse, carencée de ses récepteurs génitaux, accentue sa sécrétion dans

la modalité gonadotrope, réduisant ainsi son support à une cytopoïèse active de néogénèses déjà constituées. Celles-ci sortiront de leur quiescence lorsque la modulation somatotrope, en se rétablissant, leur permettra de participer à l'hyperplasie somatique générale du syndrome post-ménopausique, période correspondant au deuxième clocher de la courbe de cancérisation.

On comprend aussi la curieuse et franche différence d'efficacité de l'hypophysectomie qui passe de 11 % au stade préménopausique (Mac Donald) à 40 % après la ménopause (Mc Colister). La différence de statut hormonal éclaire cette variance dans les effets de rémission.

### 13. — Cancer mammaire de Bittner.

A priori, la conception supplétive paraît incapable d'expliquer la cancérisation mammaire lorsque celle-ci paraît directement induite par un agent pathogène exogène.

C'est le cas du cancer de Bittner. Il constitue la procédure expérimentale la plus remarquée, car elle va dans le sens, implicitement souhaité et explicitement admis, d'une pathogénie du cancer fondée sur l'action directe d'un facteur agressif, avec tout ce que comporte d'espoir un tel mécanisme que l'on jugulerait en dominant l'agresseur.

En réalité, on y retrouve, comme pour tout cancer spontané, un déterminisme supplétif dans la néogénèse.

Comment provoque-t-on ce cancer ?

En sélectionnant les races de souris obtenues par croisements successifs, on a créé des lignées comme la souris C3H présentant 100 % de cancers mammaires et la souris C57 black chez laquelle ce pourcentage est très bas. Bittner découvrit que le « cancer » se transmet au moment de la lactation, à l'aide d'un virus présent dans le lait maternel et qui va déterminer, à l'âge adulte, un cancer de la mamelle chez le souriceau allaité : c'est le « facteur lacté ». Le virus de Bittner a une existence indiscutable, et sa taille, sinon sa nature, est connue (100 à 150 millièmes de millimètres). Ainsi le cancer serait transmissible par un facteur viral.

Mais remarquons quelques évidences :

— Le souriceau mâle C3H reste indemne.

On ne peut donc reconnaître au virus le pouvoir d'une induction directe, indépendante de conditions biologiques particulières, corrélatives et nécessaires. Procèdent-elles exclusivement du sexe ?

— Si oui, toute autre race devrait être affectée du même phénomène.

Or, si l'on fait allaiter des souriceaux de lignée saine par des mères C3H, ces souriceaux ne font que 5 à 13 % de cancers

de la mammelle. Ainsi donc, un élément biologique spécifique de la race C3H intervient et est dominant.

— Ceci est confirmé par le fait que des souriceaux « cancérisables » C3H, allaités par des mères héréditairement saines mais inoculées expérimentalement du virus de Bittner, présentent à l'âge adulte 95 % de cancers mammaires.

Biologiquement, l'action de ce virus est donc indépendante de la mère mais procède bien, et exclusivement, de l'état du souriceau.

— Or, les animaux infectés ne présentent pas d'anticorps dans le sang. Bien plus, cette absence de réaction immunitaire est observée pour la leucémie de Gross, induite par l'injection de son virus à des souriceaux âgés de moins d'un jour.

La souche C3H réalisant le record d'infestations virales sans réactions de défense, on peut penser qu'elle présente un déficit immunologique constitutionnel, au moins vis-à-vis du virus mammotrope de Bittner. Il n'y a pas lieu de s'en étonner : La race C3H est le résultat de croisements consanguins « in bred » extrêmes. Personne ne disconvierait que le rejeton humain d'une lignée exclusivement consanguine depuis le Cro-Magnon puisse présenter quelque tare dominante, si tant est qu'il soit encore viable.

— Ainsi l'infestation par le virus mammotrope, au stade néo-natal ne se heurte à aucune réaction de défense immunitaire spécifique.

Elle survient en outre alors que l'activité hyperplasique de l'organogénèse du récepteur mammaire est maximale à cette phase. En témoignent les phénomènes congestifs et même sécrétoires glandulaires du nourrisson : « La première poussée de croissance de la glande mammaire survient chez le nouveau-né, puis survient une période dans laquelle elle reste pour ainsi dire asexuée et qui prend fin à la puberté » (Roussy) : C'est « l'hyperplasie mammaire du nouveau-né, qui s'observe dans les deux sexes : pseudo-mastite des nouveau-nés » (Roussy). La stimuline prolactogène maternelle n'y est peut-être pas étrangère.

— Le résultat de cette infestation néonatale est une mammitte virale, survenant à un stade organogénétique initial où elle est d'autant plus cytolitique. L'appauvrissement cellulaire qui s'ensuit diminue la réceptivité de la colonie mammaire quand les anabolites ovariens apparaîtront à l'âge adulte. Cette cytolyse précoce reste sans traduction tant que l'anabolite est inexistant. Mais à la puberté, elle nécessitera la suppléance de réceptivité mammaire qu'apporte la néogénèse.

— C'est pourquoi, « dans les lignées très sujettes au cancer de la mammelle, si on soustrait les femelles à tout œstrogène

par la castration avant l'entrée en fonction de leurs ovaires (c'est-à-dire avant le 4<sup>e</sup> mois) il n'apparaît plus » (Truhaut).

— On comprend aussi que les souriceaux mâles n'aient pas l'occasion de traduire cette hypoplasie, bien qu'ayant reçu le même virus au moment de l'allaitement.

Mais si on leur procure artificiellement des anabolites stimulateurs par greffe d'ovaires provenant de leurs sœurs (W.S. Murray), ils développent de tels cancers tout comme les femelles.

— Bien plus, si l'on stimule la cytopoïèse tant mammaire qu'ovarienne de souris C57 black, normalement résistantes au facteur lacté, le cancer mammaire peut être induit (Mühboch, Boot). La résistance génétique est alors vaincue par l'apport excessif d'anabolites et la stimulation cellulaire du récepteur mammaire qui s'en suit.

On peut même, mais c'est un phénomène commun à toute culture organogénétique active, réaliser de telles dysplasies mammaires de Bittner in vitro, sur cultures de tissu (Lafargue).

Ainsi, le cancer mammaire de Bittner ne présente aucun caractère d'infection virale. Il constitue simplement la traduction tardive, normale, d'une cytolyse due à un virus mammothrope sur un animal rendu artificiellement défaillant dans sa défense contre ce virus et incapable d'engendrer des anticorps spécifiques. Cette faillite de la défense n'est d'ailleurs pas limitée au virus de Bittner et on l'observe pour la leucémie induite par le virus de Gross, injecté à des souriceaux de moins de 1 jour, et qui ne développent aucun anticorps spécifique.

En fin de compte, il s'agit moins d'un processus de carcinogénèse, qui est orthodoxe, que la faillite immunitaire de l'hôte infesté.

D'ailleurs la septicémie est générale et « l'agent de Bittner a été trouvé, non seulement dans le lait, mais également dans la plupart des organes des souris de lignées cancéreuses » (Courtial). Et cette carence immunitaire est doublement favorisée par la viciation du potentiel immunitaire, due à une hybridation particulière, et par le fait que l'infestation survienne au stade néo-natal, avant que la colonie immunocytaire soit mature.

14. — L'exérèse des glandes surrénales détermine une nette inhibition de l'évolution de cancers déjà constitués.

— La surrénalectomie agit par tarissement de l'apport anabolique. En effet « le dosage de stéroïdes d'origine mixte, gonadique et surrénale, au cours du cycle menstruel, par les 17 ceto-stéroïdes urinaires, varie de 6 à 12 mgr/24 h dont le 1/4 ou le 1/5 d'origine ovarienne ».

Cette exérèse supprime d'une part l'apport œstrogénique de vicariance, « parfois désordonnée », en cas d'inactivité ovarienne.

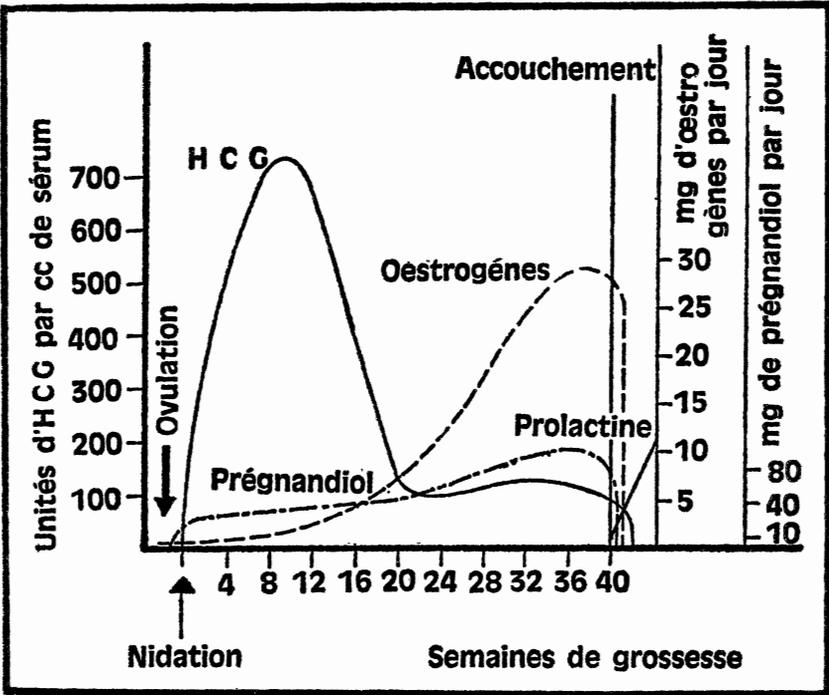
Elle élimine d'autre part la majeure partie des stéroïdes, élaborés ou précurseurs, que catabolyse la néogénèse en évolutivité, qui conditionnent l'activité de sa cytopoïèse et dont on a vu que la traduction de cette activité réceptrice pouvait simuler une stéroïdogénèse.

15. — L'exérèse de l'hypophyse provoque, quant à elle, une inhibition certaine de la gènèse et de l'évolutivité du cancer.

L'hypophysectomie provoque 11 % de rémissions au stade préménopausique (Mac Donald) et 40 % au stade post-ménopausique (Mc Calister).

La raison en est évidente. Cette exérèse carence la dysplasie de la stimuline nécessaire à une cytopoïèse active, empêchant son induction ou freinant sa pullulation suivant le stade atteint. Expérimentalement d'ailleurs, « l'œstrogène est un facteur nécessaire pour que l'adénocarcinome de la mamelle puisse se manifester. Mais l'action de l'œstrogène sur la mamelle reste sans effet en l'absence de l'hypophyse » (Courtial).

16. — « Il n'existe aucune statistique démontrant avec certitude le rôle défavorable de la grossesse » (Gautier). On



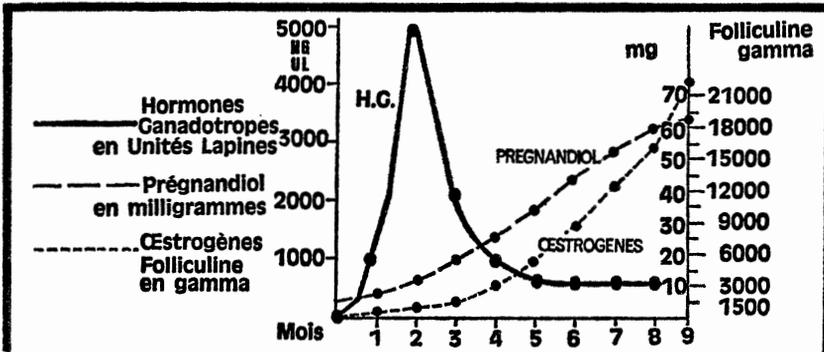
Excrétion d'hormone gonadotrope chorale, d'œstrogènes totaux, de prégnandioli et de prolactine durant la gravidité et le début des couches. (G.M. RILEY : Gynecologic Endocrinology - Hæber-Harper, N.Y., 1959.)

observe même généralement une quiescence du cancer déjà cliniquement décelé. Par contre, la poussée évolutive post-gravidique est incontestable. Comment s'explique ce double phénomène ?

Reportons-nous aux courbes figurant l'apport anabolique à la glande mammaire.

a) Au début de la grossesse, l'antehypophyse bloque sa sécrétion sur la modalité sécrétoire gonadotrope. Elle fléchit lorsque le placenta prend le relai de la sécrétion de gonadotrophines et permet la préparation, par l'hypophyse, de la modalité sécrétoire prolactogène qui se traduit par l'élaboration des cellules à prolactine.

*Courbe générale de l'évolution hormonale normale de la grossesse (selon M.F. JAYLE, cité par C. BECLERE, Semaine des Hôpitaux, 1964-40-21).*



D'une part, l'hormone somatotrope disponible est captée et fixée par les récepteurs foetaux, en cytopoïèse exubérante, qui la dérivent complètement ; le placenta renforçant lui-même par une sécrétion somatotropelike cet apport dont le besoin augmente progressivement avec le développement des récepteurs embryonnaires. La néogénèse n'est donc pas favorisée dans son développement en raison de la compétition de réceptivité dans laquelle elle se trouve avec des récepteurs plus avides qu'elle.

D'autre part, l'apport anabolique œstrogénique augmente régulièrement, mais il est lui-même dérivé et fixé par les colonies génitales en hyperplasie.

Ce qui explique que « l'état de gestation soit peu favorable à la cancérisation expérimentale » (Ducuing). Il rend les animaux réfractaires à la greffe, ou favorise les formes bénignes (Itchikowa) ou encore en freine l'évolution (Maud Slye).

La gravidité n'est donc pas favorable à l'évolutivité de la néogénèse.

b) Par contre, en fin de grossesse, l'anabolisme œstrogénique atteint un taux élevé alors que l'hyperplasie génitale maternelle est complètement organisée.

En outre, l'anabolisme mammothrope est renforcé par le brusque déclenchement de la sécrétion hypophysaire prolactogène qui lui succède.

Ces conditions sont favorables à la stimulation de la néogénèse mammaire.

C'est ce qui se produit, avec remarquable fréquence des évolutions aiguës, des « mastites carcinomateuses ». Il est même « fréquent de voir apparaître dans le sein indemne une autre localisation cancéreuse », ce qui signe la particulière sollicitation dont est l'objet le potentiel de réceptivité cellulaire mammaire.

17. — Le sevrage brusque chez la femme cliniquement indemne de cancer mammaire présente des conséquences « moins claires et donc plus controversées ».

Quel est alors l'état de la colonie mammaire ? — Elle est en cytopoièse active, sans réserve quiescente reconstituée. Le réenclenchement de cycles ovariens, l'apport consécutif d'anabolite œstrogénique, saisit la colonie dans un état favorable à la cancérisation si un délai ne lui permet pas le retour à une quiescence progressive et donc à la disponibilité d'un taux suffisant de cellules en interphase, en repos.

Donc, si le sevrage est brusque, l'involution de la modulation prolactogène de la sécrétion hypophysaire n'a pas le temps de s'effectuer et la stimulation d'une néogénèse en est majorée.

On comprend l'influence néfaste de la « stase lactée », recon nue par Bagg chez la souris et extrapolée dans l'espèce humaine par Mac Donald et Adair. On comprend aussi la justification biologique de la règle, découlant de l'observation empirique, « d'éviter autant que possible un sevrage trop brutal ». En fait, il faut laisser la possibilité à la colonie mammaire de rétablir une réserve quiescente de garantie et ne pas lui imposer une surcharge anabolique qu'elle est temporairement incapable d'équilibrer par la seule réceptivité de la lignée orthoplasique.

#### 18. — La « pilule ».

Que peut-on attendre de la mise au repos des ovaires, voire de l'interruption de toute stéroïdogénèse ovarienne, assurée par les gestatifs de synthèse ?

— Tout d'abord un effet thérapeutique « indiscutable sur les mastoses », nom sous lequel on désigne les dystrophies mammaires liées à un dysfonctionnement ovarien » (Gautier). Tout facteur favorisant l'orthoplasie cellulaire est essentiellement un facteur anticancérigène, dans la limite où il n'aboutit pas à « un état d'aplasie des récepteurs que l'on peut observer parfois à l'issue de traitement prolongé » (Gasnault).

(A noter en outre que les types de présentation de la « pilule » sont variables : progesto-mimétiques, mais aussi œstrogènes de synthèse et associations œstro-progestatives.)

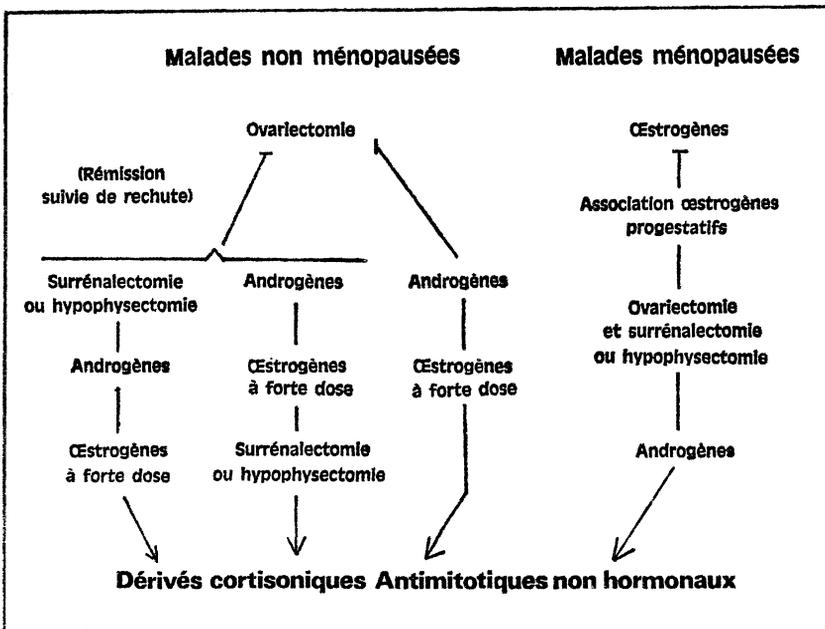
— De plus, les gestatifs de synthèse permettent d'obtenir une inhibition polyvalente de l'activité hypophysaire, équivalent pharmacologique d'une hypophysectomie (Jayle, Ennuyer). Cette technique associe une gestagène, un œstrogène et un glyco-corticoïde. Elle provoque :

- une chute des gonadotrophines hypophysaires chez toutes les malades ;
- un effondrement des 17 cétostéroïdes et des 17 OH corticoïdes chez la plupart d'entre elles ;
- une disparition des œstrogènes urinaires chez un certain nombre.

Chez les femmes réglées, la chute des métabolites urinaires des hormones ovariennes est spectaculaire. Chez les femmes ménopausées, le blocage ovarien se traduit parfois.

La technique améliore les formes avancées d'épithélioma mammaire dans 1/3 des cas.

On peut présumer qu'une procédure de mise au repos ovarien, ne retenant que les progesto-mimétiques de formule progestérone-like, excluant les œstrogènes, est susceptible de ne pas influencer directement l'apport anabolique mammaire et d'éviter un phénomène de « rebond » en cas d'applications discontinues.



19. — Comment se situent biologiquement les modalités d'hormonothérapie anticancéreuse, résultant de documents statistiques innombrables, dont il ressort des opinions souvent contradictoires, parfois paradoxales, et dont le schéma suivant résume l'aboutissement actuel ? (Mathé).

Observons, à divers stades, l'effet des apports hormonaux artificiels sur le couple anabolisme-réceptivité de la néogénèse.

A. - Avant la ménopause.

a) « Avant la ménopause, l'hormonothérapie doit être précédée par l'ovariectomie chirurgicale ou la radiocastration » (Juret).

— La justification biologique est évidente. L'ovariectomie supprime la plus grande part de l'apport anabolique qui induit précisément la néogénèse du récepteur mammaire, et favorise sa pullulation ; d'autant plus qu'à cette période cet apport est souvent excessif (hyperœstrogénie préménopausique).

En outre, la castration provoque une modulation gonadotrope de la sécrétion hypophysaire, qui réduit d'autant la sécrétion stimulatrice somatotrope, support de toute cytopoïèse active. Cet effet est toutefois temporaire et, dès que la stimulation somatotrope se rétablit, la dysplasie évolue de nouveau (Treves, Finkreiner).

b) « Il ne viendrait à l'idée de personne de prescrire des œstrogènes à cette phase « préménopausique » (Verhaeghe).

— Ce serait évidemment, en renforçant l'apport anabolique, stimuler la néogénèse.

c) L'assertion suivante est par contre déconcertante : Chez les malades non ménopausées, « en cas d'échec de l'ovariectomie, il convient de s'adresser aux androgènes » (Mathé) alors que chez la femme ménopausée on s'adresse aux œstrogènes (cf. tableau). Comment justifier biologiquement ces données de l'expérience ? Elles sont en effet paradoxales.

Car une femme ovariectomisée est une femme ménopausée. Rien ne les différencie a priori : même disparition de la stéroïdogénèse ovarienne, même vicariance œstrogénique possible par les surrénales, même hypergonadotrophisme hypophysaire, même syndrome post-ménopausique de pléthore somatique.

En fait, le seul caractère qui différencie la femme ovariectomisée de la femme ménopausée est l'âge, donc le stade d'involution somatique.

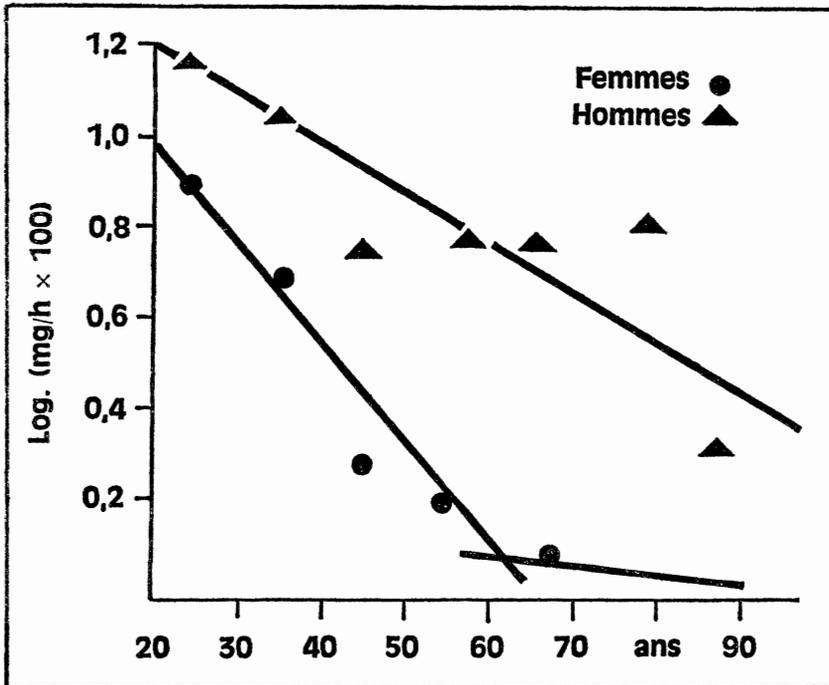
d) Comment cette différence dans l'involution somatique générale peut-elle agir, et s'être imposée dans le choix d'une hormonothérapie pouvant être aussi opposée ?

Est-ce par déplétion, provoquée par les hormones sexuelles, de la modulation sécrétoire gonadotrope ? — On ne peut retenir un tel effet car les gonadostimulines sont identiques dans les deux sexes et le mécanisme de feed-back similaire.

En fait, c'est l'action morphogénétique intrinsèquement antagoniste sur l'ensemble du soma qui agit dans l'hormonothérapie mâle. A telle enseigne que les androgènes non virilisants sont inactifs, témoignant que la masculinisation réelle de l'organisme est le facteur agissant. Comment ?

e) Cette action virilisante se résume en fin de compte à stimuler des groupements cellulaires restés involutionnels et quiescents en raison de leur hormono-dépendance.

L'observation de la courbe d'activité androgène montre que celle-ci est évidemment minorée chez la femme par comparaison à celle de l'homme. Elle n'est toutefois pas négligeable.



Activité androgène mesurée dans l'urine de LG h, chez l'homme et la femme. (G. PINCUS, dans E.T. Engle et G. Pincus : « Hormones and the Aging Process », 1956-6.)

L'apport androgénique artificiel médicamenteux stimule l'hyperplasie des groupements cellulaires à hormono-dépendance mâle restés hypogénétiques au cours de l'organogénèse fémi-

nine. Seules frappent l'attention les modifications les plus remarquables, avec hirsutisme, pilosité thoracique de topographie mâle, hypertrophie clitorienne, de la muqueuse laryngée, du derme, des myofibrilles, des colonies hématopoïétiques, sébacées, jusqu'aux groupements adipeux actifs dont la distribution anatomique devient masculine (témoignant que les lipocytes sont soit œstro soit androgéno dépendants suivant leur topographie).

En fait, tous les groupements cellulaires mâles restés quiescents depuis l'embryogénèse sont stimulés, tout au moins ceux qui ont résisté à l'involution appauvrissante due au temps et à l'absence de fonction.

Ils constituent alors des récepteurs de stimuline, d'autant plus avides que leur cytopoïèse induite par les androgènes présente une activité équivalente à celle de l'organogénèse. Cette active cytopoïèse a pour conséquence de dériver au profit de ces colonies nouvellement dynamiques la stimuline hypophysaire qui leur est nécessaire, qu'elles fixent en priorité, et dont la sécrétion est naturellement limitée.

Le résultat en est que plus ces néo-récepteurs sont abondants et actifs, plus la dérivation stimulatrice qu'ils déterminent est accentuée. Le résultat corollaire est que, plus est marquée cette dérivation vers les nouveaux récepteurs, plus la colonie dysplasique est carencée en hormone nécessaire à une cytopoïèse active. On réalise, ce faisant, une freination hypophysaire indirecte de la néogénèse. Il s'ensuit que cette hormonothérapie antagoniste est susceptible d'être appliquée à toute néogénèse, quelle que soit sa colonie d'origine. Certes, le blocage métabolique additionnel que constitue cette inversion organo-génétique est particulièrement marqué pour la cellule mammaire, mais elle n'a pas le privilège de l'hormono-dépendance que détiennent à des degrés divers tous les groupements cellulaires. Et les effets heureux, constatés pour le cancer laryngé par exemple, en témoignent.

## B. - Après la ménopause.

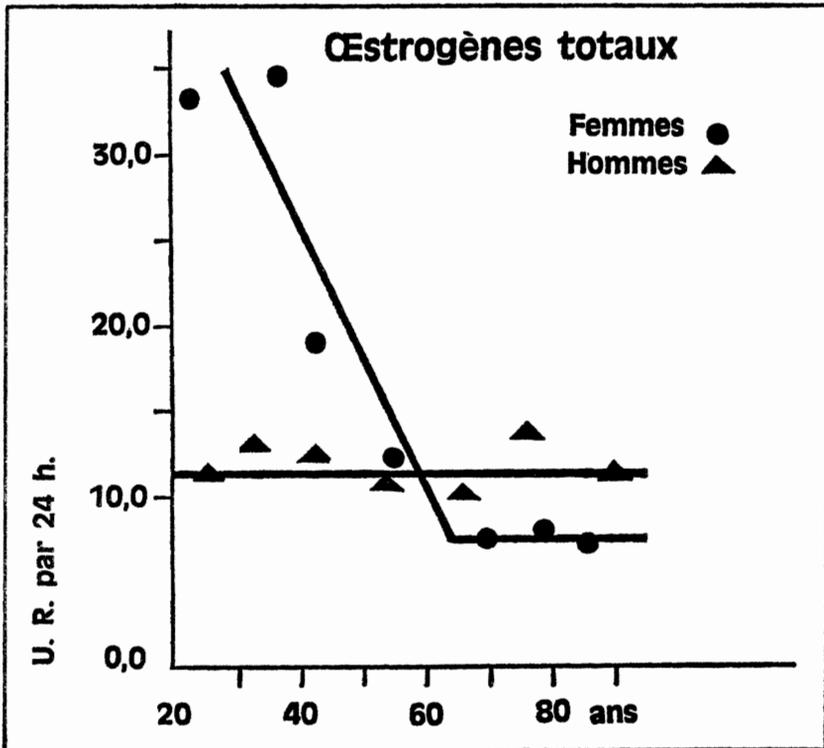
a) Chez la femme âgée, l'activité œstrogénique est effondrée, alors que l'activité androgénique, par contre, se stabilise et présente même une ascension en fin de courbe. Les deux phénomènes se renforcent pour favoriser une flexion virilisante naturelle des colonies somatiques. Les colonies masculino-dépendantes sont stimulées par l'action surrénale et la femme âgée en présente les stigmates pileux, dermiques.

Dans ces conditions, l'androgénothérapie est de moins en moins inductrice de néo-récepteurs, puisque la flexion virile est déjà ébauchée ou plus ou moins complétée. De ce fait, son action dérivatrice de stimuline s'estompe avec le temps, régresse avec l'âge de la maladie et devient progressivement inefficace. L'exa-

men des courbes d'activité œstrogénique et androgénique chez la femme est à cet égard éloquent.

Il est alors biologiquement préférable de relancer la cytopoïèse active de colonies féminines, hormonalement agonistes. Elles sont devenues elles-mêmes quiescentes, étant carencées de leur anabolite spécifique, l'apport œstrogénique naturel devant même inférieur à celui du sexe mâle dès la cinquantaine. L'œstrogénothérapie constitue chez la femme âgée une étonnante mais réelle hormonothérapie antagoniste, les colonies cellulaires ayant été progressivement soumises à une stimulation naturelle mâle. Les colonies femelles, devenues involutionnelles par prévalence des androgènes, sont de nouveau mobilisées, sti-

*La formation d'hormones stéroïdes dans l'organisme féminin, si l'on prend pour critère l'excrétion de leurs différents métabolites, est caractérisée au cours de la vieillesse par la forte diminution des œstrogènes. On retrouve alors une gamme d'hormones similaire à celle de l'homme.*



*Excrétion totale d'œstrogène en unités-rat par 24 h, chez l'homme et la femme. (G. PINCUS, dans E.T. Engle et G. Pincus : « Hormones and the Aging Process », 1956, 6.)*

mulées, et recouvrent leur rôle de récepteurs actifs de la stimuline.

Il est évidemment difficile d'admettre que la femme âgée soit biologiquement plus virile que l'homme, mais c'est un fait.

Cette rejuvénilisation des colonies femelles provoque une dérivation de la stimuline hypophysaire, supportant leur nouvelle cytopoïèse, et diminue d'autant le reliquat disponible, et de plus en plus limité avec l'âge qui en tarit la sécrétion, pour la néogénèse concurrente.

b) De plus, chez la femme âgée, la pullulation dysplasique augmente anormalement la réceptivité. Progressivement, après avoir capté les anabolites normaux, dont la sécrétion est limitée, la dysplasie en arrive à fixer et cataboliser les précurseurs stéroïdes. Nous avons vu que cette captation a donné naissance au mythe de la « stéroïdogénèse tumorale » mammaire, et quelles variétés de stéroïdes on pouvait déceler dans la dysplasie. Cette réceptivité abusive pour les stéroïdes est donc anormalement prédatrice. L'ensemble des colonies cellulaires du soma en est frustré et cette carence participe au marasme physiologique progressif.

L'apport artificiel d'œstrogènes, en satisfaisant l'avidité de la dysplasie pour son anabolite normal, évite ou réduit le catabolisme des autres stéroïdes et de leurs précurseurs. Ce faisant, il restitue aux autres colonies somatiques un apport normal et induit un effet eutrophique.

En fin de compte, le potentiel sécrétoire stimulateur de la préhypophyse est limité par sa faible masse cellulaire, qui est inférieure à un gramme. Il ne peut supporter la cytopoïèse active de multiples colonies. Et si l'on induit, ou stimule, la cinétique cellulaire de néo-récepteurs, on réduit la dynamique de ceux qui sont déjà actifs.

C'est le même mécanisme de dérivation qui interdit à deux cancers différents de coexister en évolutivité simultanée. Et l'on sait quel caractère exceptionnel a une telle constatation.

Et quand, de surcroît, on institue par une hormonothérapie antagoniste un feed-back artificiel — les gonadotrophines étant les mêmes dans les deux sexes — on instaure par ce véritable placebo une quiescence de l'anabolite initialement responsable de la néogénèse.

On comprend aussi pourquoi ces effets sont nécessairement temporaires, même s'ils sont prolongés. Après un délai variable, la modulation somatotrope se renforce, d'autant plus intense que la flexion gonadotrope est inhibée artificiellement. Les néo-récepteurs acquièrent en outre toute la maturité organo-génétique dont ils sont capables, leur cytopoïèse se réduit donc, ainsi que leur réceptivité. Et l'évolutivité de la dysplasie reprend. A moins qu'avec le temps gagné, et l'âge avançant, le tarisse-

ment physiologique de la sécrétion hypophysaire ne se complète. « La durée de l'amélioration est variable. Elle se manifeste pendant quelques mois, voire même dans les cas les plus heureux pendant un ou deux ans. Quand la rechute survient, il est absolument inutile d'augmenter les doses » (Demaille).

On peut prévoir, parce que biologiquement cohérent, que l'hormonothérapie antagoniste sera un jour appliquée à la totalité des néogénèses somatiques, parce que l'organogénèse de toutes les colonies est hormono-dépendante à des degrés divers. Même les moins cinétiques, comme les lipocytaires, sont sensibles à l'hormone antagoniste comme en témoignent les remaniements de la distribution adipeuse. L'effet dérivateur sur la stimuline hypophysaire sera identique, mais la déplétion de la modalité gonadotrope provoquera un renforcement de la flexion somatotrope, sans l'avantage de minorer l'apport anabolique de la colonie. L'effet inhibiteur sur la néogénèse sera donc réduit dans le temps, correspondra au délai nécessaire pour stimuler les îlots cellulaires involutionnels, avec le risque d'un phénomène de rebond, d'une stimulation majorée de la néogénèse lorsque la maturité organo-génétique de ces néo-récepteurs sera acquise. C'est d'ailleurs ce qu'évoquent les tentatives d'hormonothérapie antagoniste dans le cancer laryngé.

Il est prévisible qu'une telle procédure se fera par doses élevées, rapidement hyperplasiantes des néo-récepteurs, mais qu'elle se limitera, en raison de son action temporaire, à un objectif de freination momentanée de formes évolutives.

Il est toutefois biologiquement licite d'envisager une action directe sur la dynamique cellulaire. Reprenons l'exemple de la colonie lipocytaire. Son hormono-dépendance se traduit par une différence des îlots cellulaires actifs entre l'homme (paroi abdominale, sous-mandibulaire) et la femme (fesses, face interne des cuisses, aire pectoro-mammaire), traduisant une sensibilité allélique variée de la cellule adipeuse suivant sa topographie. On peut d'ailleurs à volonté stimuler l'hyperplasie des groupements antagonistes comme on le constate au cours des traitements œstrogéniques chez l'homme affecté d'un cancer de prostate, ou le constater lorsque le groupement allélique de la cellule est altéré en cas de caryotypie non sexuellement conforme au statut hormonal, comme dans le « testicule féminisant ».

Supposons le cas d'un liposarcome survenant chez l'homme. Il a de grandes chances d'affecter un îlot dynamique. Si l'on inverse le statut hormonal du sujet, on provoque une hyperplasie d'îlots jusqu'alors involutionnels et qui deviennent les récepteurs de l'anabolite de la colonie. La dysplasie, née d'un îlot masculino-dépendant, en conserve la même sensibilité allélique virile particulière ; sa réceptivité à l'anabolite est donc minorée par rapport à celle des néo-récepteurs. Si l'âge du sujet exclut l'action d'une stimulation hypophysaire, on peut attendre de cette procédure une mise en quiescence de la dysplasie.

### C. - Sénescence avancée.

On peut poser que toute hormonothérapie efficace est nécessairement antagoniste et que, dans cette procédure, le sexe importe moins que le statut hormonal, et la flexion organogénétique qu'il conditionne, atteints par le malade. Et ils varient avec le temps.

Chez la femme âgée, postménopausique, l'empirisme et la statistique ont promu les œstrogènes. Mais l'indication n'est

pas définitive et « ce sont les androgènes qui donnent surtout des rémissions chez les malades très âgés » (Mathé).

C'est évidemment déconcertant, d'autant plus que, pour faire la perplexité du thérapeute, il s'avère que les dérivés cortisoniques sont aussi indiqués à cette période de vie (cf. tableau p. 78) alors que les dérivés cortisoniques favorisent la diffusion et la prolifération métastatiques.

Le mécanisme n'en est déroutant qu'en apparence. Observons de nouveau les courbes.

À la sénescence avancée, la sécrétion hypophysaire est tarie et toute action directe ou dérivatrice pour la réduire est inutile. En outre, l'apport anabolique œstrogénique est effondré depuis longtemps.

Par contre, les androgènes progressent et l'adrénostérone de la surrénale y joue un rôle dominant (« elle fait preuve, dans le test de la crête de coq, d'une activité égale au cinquième de celle de l'androstérone elle-même »). À cette phase de vie, la femme a un statut hormonal et une flexion organo-génétique normalement virilisés, biologiquement plus même que l'homme. Même si l'esprit répugne à cette évidence, surprenante, il convient de l'admettre. (Cf. courbe p. 109).

La dysplasie végétale alors sans support hypophyso-stimulateur d'une cytopoïèse active, comme une culture de tissu placée en milieu physico-chimique favorable. De plus, elle est frustrée de son anabolite œstrogénique normal. Elle capte donc les seuls stéroïdes disponibles, androgènes et corticoïdes. C'est leur fixation et leur catabolisme qui simulent une « stéroïdogénèse tumorale ».

a) Un apport d'androgènes établit un feed-back, freinateur de la dysplasie, en instaurant un équilibre homéostatique artificiel.

b) Le surcroît d'anabolisme qu'il constitue ne provoque pas de stimulation cytopoïétique de la néogénèse, le support hypophysaire nécessaire à toute hyperplasie étant disparu à cet âge.

c) L'apport de corticoïdes est aussi une hormonothérapie de prédilection, car il corrige et compense la carence qui affecte les autres colonies de l'économie, frustrées de leur anabolite stéroïde indispensable par la captation privilégiée à laquelle procède la dysplasie. Son effet eutrophique est immédiat. Il s'y ajoute une participation à l'équilibre homéostatique stéroïdodysplasique, freinatrice de la cytopoïèse dysplasique.

20. — De tous les problèmes que pose la néogénèse mammaire, il en est un, fondamental, dont il est curieux qu'il ne soit guère posé depuis qu'Imbert l'évoqua il y a 25 ans : « Il est permis de se poser cette question : quelles sont les causes de

la mort ? Elle s'explique aisément en cas de métastase et surtout de généralisation. Mais il est plus difficile de l'expliquer dans d'autres cas qui ne comportent en apparence aucun trouble organique profond, puisque l'organe atteint est précisément le plus inutile à la vie et à la santé de l'individu. La mort est difficilement explicable quand la récurrence se borne au foyer primitif et se manifeste par de petits foyers cutanés parfois nombreux ou par des ganglions ne causant ni douleurs ni œdème. Il me paraît certain que la cellule cancéreuse elle-même émet une sécrétion toxique. »

Comment donc s'explique l'action mortelle de la néogénèse ?

— Dès que la basale est franchie, les cellules dysplasiques forment une glande endocrine, anormale, surnuméraire, monstrueuse parce que l'organisme n'y est pas adapté. Et c'est tout le drame. Cette action endocrine est double. Elle procède du drainage vasculaire direct des cadavres cellulaires, qui constituent des cyto-nécro-hormones, et des produits métabolisés par la néogénèse, en particulier les catabolytes des stéroïdes que la dysplasie fixe.

Cette réceptivité pour les stéroïdes, normale de par la nature histologique de la cellule, s'effectue alors dans des conditions topographiques aberrantes, et avec une laxité progressive dans le choix lorsque la pullulation cellulaire excède l'apport anabolique œstrogénique naturellement limité.

La « stéroïdogénèse tumorale mammaire » n'est en réalité que le constat de la fixation par la dysplasie des stéroïdes œstrogéniques, puis androgéniques et de leurs précurseurs (comme en témoignent les éliminations urinaires chez la femme cancéreuse), voire même corticoïdes.

Du fait de cette novation endocrine, l'organisme est frustré des stéroïdes dont il a besoin. L'asthénie, l'amaigrissement, le subictère et le marasme physiologique s'accroissent jusqu'à la léthargie.

En dépit de la variabilité dans le temps du statut hormonal de la malade et de celui de la réceptivité tumorale, des lignes directrices, des cloisons catégorielles essentielles, peuvent être définies. Et tout thérapeute adaptant son action à cette variabilité a, à son actif, des cas où une hormonothérapie successivement antagoniste, agoniste, substitutive ou simultanée a entraîné des effets spectaculaires par leur durée.

## 21. — Influence du côté.

Les cancers gauches sont plus fréquents que les droits, soit 55,5 % à gauche et 44,5 % à droite.

« Aucune explication ne paraît possible de ce fait. Il ne mériterait pas l'attention, s'il se trouvait confirmé par la prédis-

position du côté gauche dans la première localisation des cancers bilatéraux : 64 % à gauche contre 36 % à droite. »

Cette particularité curieuse de la dynamique cancéreuse est restée à l'état de constatation sans avoir retenu une profonde attention des observateurs. Elle n'est pas dénuée d'intérêt biologique. Quel en est son déterminisme ?

— Nombre de cellules dysplasiques sont induites à chaque instant, dans une proportion approximative de 1 pour 1.000 mitoses. Elles constituent un stock de cellules fragiles, de viabilité nulle ou réduite et dont la lignée s'éteint après quelques divisions. Au cours de leur vie brève, elles sont disponibles pour une promotion et une fixation.

Si la colonie cellulaire se trouve dans des conditions telles qu'une néogénèse supplétive devienne nécessaire, la compétition de la dysplasie avec la lignée saine disparaît, de « fermée » elle devient « ouverte ».

Quand la première cellule dysplasique est fixée, sa pullulation inhibe les chances de développement d'autres dysplasies. Leur promotion n'aurait en effet aucune justification biologique, la suppléance étant déjà assurée ; au surplus, la néogénèse captant l'anabolite stimulateur interdit la cytopoïèse active d'autres congénères.

Quelle est la première cellule dysplasique ainsi privilégiée ?

— Celle qui est la mieux placée dans sa compétition avec ses voisins orthoplasiques. A cet égard, l'hypoxie constitue un facteur essentiel intervenant dans cette compétition, car la cellule orthoplasique ne peut assurer sa division qu'avec un apport oxygéné suffisant, alors que la cellule dysplasique y est par contre indifférente (Warburg).

Ainsi, lorsque l'équilibre anabolisme-réceptivité de la colonie requiert la suppléance d'une néogénèse, parmi des milliers de cellules mutées susceptibles d'être induites, l'élue sera celle qui la première dominera ses voisins orthoplasiques. Toute localisation comportant une hypoxie constitue un foyer privilégié. C'est pourquoi les foyers cicatriciels, séquelles de traumatisme, de mastite, d'abcès ancien, d'hématome, sont les plus favorables à l'éclosion de la néogénèse.

On devrait constater une légère flexion statistique en faveur des localisations néoplasiques droites, en raison de la prédominance droitrière de la fonction des membres supérieurs qui favorise les traumatismes de ce côté. Et pourtant c'est l'inverse qui est observé. C'est donc qu'un facteur constitutionnel favorise l'hypoxie mammaire gauche, tous les autres éléments étant identiques pour chaque côté. Quel est ce facteur différentiel ?

— C'est la différence fondamentale de circulation artérielle, et donc de potentiel oxyphorique de la vascularisation entre les deux côtés.

« La partie interne de la mamelle est irriguée par les branches perforantes de la mammaire interne. Les parties externes et inférieures reçoivent leurs artères des branches de l'axillaire. La sous-clavière gauche est plus longue que la droite, de tout son trajet intrathoracique » (Gérard).

A cette différence anatomique qui favorise les branches d'amont par rapport à celles d'aval s'ajoute une différence fonctionnelle. « La crosse aortique présente, chez le vieillard, une deuxième dilatation qui siège à l'union des parties ascendante et horizontale de la crosse. Cette dilatation, appelée " grand sinus de l'aorte ", augmente à mesure que le sujet avance en âge » (Rouvière). De sorte que la pression de l'onde systolique sur la paroi aortique est différente en amont et au-delà de cette dilatation sinusale. Cette différence renforce l'effet de la constitution anatomique privilégiant déjà le côté droit.

Il est obligatoire que les constats statistiques de néogénèse traduisent cette différence de potentiel oxyphorique entre les deux côtés.

On peut même présumer — sans qu'à notre connaissance le contrôle statistique en ait été établi — que, cette différence s'accroissant avec l'âge, la prédominance gauche du cancer mammaire doit s'accroître avec l'âge.

22. — Le rôle du traumatisme dans l'éclosion d'une néogénèse est aussi certain que son mécanisme en reste obscur. « Nous interprétons mal les facteurs étiologiques tels que le rôle éventuel du traumatisme » (Fauvet). « Sans doute agit-il en ouvrant les voies vasculaires ou lymphatiques. »

On peut difficilement retenir cette explication car la carcinémie est extrêmement précoce et apparaît au stade initial de la néogénèse, dès que la basale est rompue, et il faut bien que les cellules soient drainées par le réseau lympho-vasculaire.

En réalité, soit à la phase de l'hématome, soit au stade ultérieur de l'organisation fibreuse cicatricielle, le traumatisme détermine un foyer d'hypoxie. Il n'a en lui-même aucun rôle d'induction directe de la néogénèse.

Mais si le statut biologique de la colonie requiert une telle induction, ce foyer d'hypoxie favorise la promotion des cellules dysplasiques qui s'y trouvent et sont privilégiées dans leur compétition avec leurs voisines saines.

Dans nombre de cas de cancer mammaire pour lesquels la notion d'un traumatisme antérieur est établie, ce facteur détermine la localisation de la tumeur et non son induction.

23. — Le cancer du sein chez l'homme. — Exceptionnel, il étonne par son extrême gravité.

La dynamique cellulaire explique ces caractères.

La colonie mammaire est involutionnelle et hypoplasique chez l'homme. Mais si l'anabolisme stimulateur est excessif, il induit une néogénèse supplétive. « L'apparition de cancers du sein a été constatée en particulier par Scarff, Smith et Fitzsimons chez des ouvriers affectés à la fabrication d'œstrogènes de synthèse » (Courtial).

Quand la néogénèse survient, la compétition avec la lignée orthoplasique bascule rapidement en faveur de la dysplasie, le potentiel de réceptivité de la masse cellulaire saine étant notablement minoré par rapport à celui de la femme. La dominance et l'évolution de la néogénèse sont donc moins inhibées et moins freinées que chez la femme.

On peut même présumer qu'en raison de l'invololution organogénétique de la colonie mammaire masculine, le débordement rapide du potentiel de réceptivité de la colonie favorise la bilatéralité de la néogénèse, exceptionnelle chez la femme. C'est ce que l'on constate en effet et « chez l'homme traité par les œstrogènes pour cancer de la prostate on a signalé l'apparition de cancers mammaires, volontiers bilatéraux. (Darget, Seeman, Abramson, Gardini, Liebegott, Corbett, Mac Even, Claisse, etc.) » (Juret).

#### 24. — Le « coup de fouet » chirurgical.

L'ablation de la masse tumorale s'est imposée comme élément fondamental de la thérapeutique du cancer mammaire. Et pourtant son effet n'est pas toujours curateur. Lorsque la néogénèse est évolutive, son exérèse aboutit à un résultat opposé au but que l'on se fixait.

C'est « le coup de fouet » chirurgical : « le principal intérêt des formes aiguës du cancer vient de ce qu'elles apparaissent souvent aggravées par un acte opératoire » (Redon) et « il est classique d'observer que l'ablation de la tumeur primitive amène l'accroissement des métastases » (Fauvet). Déjà Hippocrate observait cette particularité de la dynamique cancéreuse : « Il est préférable de n'appliquer aucun traitement aux malades atteints de cancers ; en effet, si on les traite, leur mort est rapide, et si, par contre, on ne les traite pas, leur vie est prolongée. »

On admet que la poussée évolutive observée après exérèse d'une tumeur primitive active est due à la libération, provoquée par la section des vaisseaux, de cellules néoplasiques dans le réseau circulatoire.

Il n'en est rien.

En effet, on ne peut incriminer l'acte opératoire en tant que tel :

— La chirurgie cancéreuse comporte une règle fondamentale : le débord large en tissu sain.

— Elle utilise systématiquement le bistouri électrique qui provoque une obturation immédiate des lumières vasculaires avec hémostase.

— La septicémie néoplasique est contemporaine de la rupture de la basale, c'est-à-dire qu'elle est extrêmement précoce et survient au stade paucicellulaire. Et pourtant ces cellules migrantes ne prolifèrent pas nécessairement, ou prolifèrent dans des délais tels que les sections vasculaires opératoires ne peuvent être incriminées.

Seule la dynamique cellulaire éclaire le mécanisme de l'effet stimulateur, opposé à l'objectif thérapeutique, que provoque l'exérèse d'une tumeur primitive active.

Un cancer localisé est en cytopoïèse active, et donc en phase évolutive, tant que sa masse cellulaire totale, ortho et dysplasique, n'a pas un potentiel de réceptivité suffisant pour équilibrer l'apport des anabolites. Un stade de quiescence survient lorsque cet équilibre est atteint.

La réponse de la dysplasie est prioritaire, plus immédiate que celle de la lignée orthoplasique parce que dégagée de toute régulation nerveuse, ce qui lui fait assumer progressivement l'exclusivité de cette réponse, en induisant simultanément la quiescence orthoplasique. Et le cercle vicieux se complète, la carence réceptrice de la lignée saine renforçant l'effectivité de la dysplasie.

Lorsque l'on procède à l'amputation d'une masse réceptrice dont la cytopoïèse active témoigne de la recherche d'un équilibre, on accentue, ce faisant, le déséquilibre entre l'anabolisme et la réceptivité. Des îlots métastatiques encore paucicellulaires, d'implantation fragile, apportent leur suppléance de réceptivité, et leur hyperplasie les fait émerger à la traduction clinique. Ils rétablissent un équilibre précaire du couple anabolisme-réceptivité.

C'est pourquoi Redon observe que le « coup de fouet » postopératoire est d'autant plus foudroyant que la tumeur présente des signes cliniques d'évolutivité aiguë.

Pour quelles raisons n'observe-t-on pas le même phénomène lorsque l'élimination de la masse cancéreuse n'est pas effectuée par l'exérèse, mais par chimiothérapie ou radiations ?

La cytolyse obtenue par ces procédés a une traduction biologique tout à fait différente.

a) La radiation agresse le génome de la cellule qu'elle stérilise en réduisant sa fécondité par une altération incompatible avec le maintien d'une descendance. La cytolyse n'intéresse que les cellules en phase mitotique, dont la garniture chromatique est reconstituée et offre une cible aux radiations. Elle est progressive et n'implique pas un brusque déséquilibre du couple

anabolisme-réceptivité, qui serait inducteur d'une prolifération rééquilibratrice.

b) De plus, cette action caryoclassique n'est pas biologiquement neutre. Le cancer a une fonction endocrine du fait de son aberrance anatomique. Et en tant que glande endocrine il répond à une régulation par feed-back.

Les cadavres cellulaires constituent des cyto-nécro hormones, qui stabilisent par leur concentration tumorale la prolifération d'îlots métastatiques, jusqu'à ce que les émonctoires les éliminent. Ce qui explique le phénomène fréquent de stabilisation des foyers métastatiques lors qu'une irradiation pourtant limitée à la tumeur primitive. L'exérèse chirurgicale ne permet pas cette concentration humorale freinatrice.

c) Au contraire, l'acte chirurgical s'accompagne d'une déperdition sanguine. Même compensée par une injection de plasma, elle réduit la concentration en déchets cellulaires ou métaboliques spécifiques de la colonie cellulaire.

Suivant un mécanisme général parfaitement défini en biologie expérimentale, cette moindre concentration déclenche immédiatement une poussée évolutive jusqu'à ce que soit rétabli l'équilibre homéostasique entre la masse cellulaire et la concentration sanguine en catabolites. C'est l'équivalent de la stimulation, succédant à un lavage du milieu, d'une culture artificielle de cellules.

C'est pourquoi « nous évitons chez un malade en phase de progression l'agression chirurgicale. Nous préférons commencer par une thérapeutique moins agressive, chimique ou par les radiations » (Denoi).

C'est pourquoi aussi on assiste, lorsqu'elles sont anatomiquement possibles, à un retour en force des interventions de dérivation. C'est le résultat d'une immense somme d'expériences et de tentatives. « Les opérations de dérivation ont amené une régression, voire une disparition totale contrôlée histologiquement de la tumeur » (Fauvet). « Les gastro-entérostomies, les dérivations intestinales (Sauerbruch, Trickler, Eckes) pour cancers inextirpables peuvent amener des rémissions prolongées et même des guérisons. » Et cela en raison d'une procédure qui associe deux effets :

1. — En évitant la perte brusque d'une masse cellulaire réceptrice, la dérivation évite la prolifération d'une masse identique encore plus topographiquement aberrante.

La frontière de l'indication de l'exérèse est fixée par la possibilité, pour la masse orthoplasique résiduelle, de reprendre sa dominance dans la réceptivité et de l'assumer sans suppléance.

L'exérèse incapable de modifier la compétition des masses ortho et dysplasiques dans ce sens ne fait que promouvoir une poussée évolutive.

2. — En outre, en excluant fonctionnellement l'organe, la dérivation réduit sa dynamique cellulaire. Cette quiescence minorise la réceptivité et singulièrement celle, privilégiée, de la dysplasie.

25. — Loi de Moutier Kitain. « On constate généralement une relation inverse entre le volume de la tumeur et celui des métastases. »

C'est encore le déterminisme fondamental que régit le rapport anabolisme-réceptivité qui éclaire cette « loi » d'observation de la dynamique cancéreuse.

L'hyperplasie compensatrice que constitue le cancer se traduit par la néogénèse d'une masse cellulaire additionnelle, complémentaire de la masse orthoplasique, et suffisante pour assurer la réceptivité des anabolites de la colonie.

Si la masse tumorale primitive suffit à assumer cette suppléance, l'essaimage métastatique n'a ni justification biologique, ni donc incitation cytopoïétique.

Inversement, si les métastases se développent électivement, la tumeur primitive n'est pas stimulée.

Pendant une certaine période, avant l'explosion évolutive terminale, cet équilibre se maintient.

C'est le mécanisme déjà invoqué par Ehrlich, celui d'une « répartition variable d'une masse fixe de produits indispensables, expliquant la disproportion classique entre une minuscule tumeur gastrique et l'énorme métastase hépatique, ou la flambée métastatique qui peut suivre l'ablation de la tumeur primitive » ; en observant toutefois que dès que l'équilibre biologique est obtenu entre les apports anaboliques et le potentiel de réceptivité, un freinage s'opère temporairement.

26. — Loi de Guilbert. — « Au cours du traitement de la généralisation osseuse, on observe un mouvement de bascule : une métastase disparaît, tandis qu'une autre se développe. »

Les métastases ostéophiles se prêtent à l'observation de cette « loi » que l'examen radiographique peut contrôler.

Quel est le statut biologique de la néogénèse quand son évolution aboutit à la généralisation ?

La masse dysplasique a pris en charge la réceptivité exclusive de l'apport anabolique. Celui-ci est nécessairement limité, même si l'on tient compte de précurseurs éventuels susceptibles d'être fixés et métabolisés.

a) L'équilibre entre l'anabolisme et la réceptivité étant établi, la cytopoïèse s'estompe. Cet équilibre est toutefois précaire. En effet, chez le sujet non sénescant, dont la sécrétion hypophyso-stimulatrice n'est pas tarie, les îlots métastatiques se comportent comme des cultures artificielles de cellules placées dans des conditions physico-chimiques idéales. Leur hyperplasie est favorisée par la stimuline hypophysaire comme on le constate *in vitro* pour toute espèce de cellule. La masse dysplasique reste donc cinétique, sans aucune finalité biologique. Elle ne présente

aucune tendance spontanée à limiter sa prolifération. Seule l'involution hypophysaire est capable de réduire cette cytopoïèse normale et ce phénomène participe à la moindre évolutivité du cancer du vieillard, dont la sécrétion hypophysaire est tarie.

Par contre, un mécanisme freinateur humoral intervient. Le cancer a acquis une fonction endocrine par son aberrance topographique, quel que soit son type histologique. Un équilibre homéostasique régi par feed-back s'établit donc, comme pour toute colonie endocrine ou toute culture cellulaire, entre la masse cellulaire dysplasique et la concentration de son milieu de culture en ses propres déchets, qu'ils soient métaboliques ou cyto-nécro-hormonaux.

b) Mais l'économie n'est pas un milieu clos, et cet équilibre est malheureusement instable en raison du jeu des émonctoires. Il participe toutefois à éviter l'évolutivité aiguë de toutes les formes cancéreuses. « En clinique, on a, depuis longtemps, noté que l'évolution des tumeurs malignes n'est pas progressive et inéluctable. Il existe, en effet, des phases d'évolution rapide alternant plus ou moins avec des phases de quiescence » (Denoix).

c) Si cet équilibre est rompu par la cytolyse partielle, provoquée par la thérapeutique, de la masse cellulaire, une prolifération additionnelle se produit dont le but est son rétablissement, par un mécanisme de feed-back. C'est l'équivalent d'un repiquage, ou d'un lavage du milieu, en culture artificielle de cellules.



La dynamique de la néogénèse mammaire correspond aux données d'observation.

Il est intéressant de considérer une néogénèse dont le déterminisme communément admis est en contradiction avec les phénomènes cliniques et les statistiques. Et, à cette occasion, de définir le cheminement qui, en appliquant le concept supplétif, accède à la pathogénie.

*L'expérience immédiate de la vie résout les problèmes qui déconcertent le plus l'intelligence pure.*

W. JAMES.

## DE LA METHODOLOGIE OU LE NAEVO CARCINOME

L'application du concept supplétif à toute néogénèse est un exercice des plus satisfaisants en raison de la cohérence qu'elle apporte dans les corrélations, du lien qu'elle constitue entre les phénomènes observés et de la clarté qui en résulte.

L'apport des phénomènes d'observation est permanent, et ce qui est le plus proliférant dans le cancer, c'est la littérature qui lui est consacrée : 700.000 publications annuellement. Mais « il est possible de déduire, de la confrontation de faits judicieusement choisis dans l'immense masse des publications, des vérités jusqu'alors méconnues » (Turpin).

Cela excède les limites de cet essai qui a pour objectif de préciser un mécanisme biologique. Observons donc, à l'occasion d'un cas de pratique courante, le système et le cheminement qui permettent d'exclure les contradictions entre les a priori et les constats statistiques et d'éclairer la mystérieuse pathogénie qu'aucune des théories actuelles ne définit.

Cette femme, âgée de 55 ans, se présente avec une adénopathie axillaire de nature naevo-carcinomateuse. L'origine en est un naevus pigmentaire, complètement sous unguéal, apparemment quiescent. Toutefois, au retour d'un séjour méridional, il a présenté un aspect congestif temporaire avec discrète sensibilité à la pression de l'ongle.

Comment schématiser le mécanisme d'induction ?

1° Est-ce l'irritation répétée — mécanisme classiquement invoqué — qui provoque une hyperplasie réactionnelle favorisant la néogénèse ?

Certes pas. Le naevus est parfaitement protégé par la phanère et rien dans l'anamnèse n'évoque une telle éventualité. Ce qui est en accord avec les constats statistiques. Les naevi qui

dégénèrent électivement sont précisément ceux qui se situent dans les plis, entre les orteils par exemple, et qui sont le moins soumis aux traumatismes. Ce qui amène certains auteurs au scepticisme sur cette étiologie. « A peine peut-on incriminer des irritations cutanées, des grattages, éléments bien légers pour expliquer l'éveil brusque de la malignité » (Imbert).

2° Est-ce la photo-irritation, la stimulation du naevus dans sa dopa-réaction ?

Elle ne peut être retenue. En effet la phanère arrête tout rayonnement ultra-violet. Cette protection est telle que l'évolution n'a pas nanti les races noires de pigmentation protectrice sous-unguéale.

Statistiquement, les naevi qui dégénèrent le plus fréquemment sont précisément ceux qui échappent aux photo-irritations. « Encore un fait surprenant : la localisation de la tumeur primitive siège le plus souvent au pied, entre les orteils, au talon, à la plante, alors que les autres cancers cutanés siègent presque toujours à l'extrémité opposée du corps, à la face » (Imbert). La localisation, parmi les plus fréquentes, et la plus évolutive, se situe à la vulve (Godforth) et l'on ne peut retenir à ce niveau une photo-irritation répétée due à l'ensoleillement — les constats statistiques requérant une latence et n'intégrant pas les habitudes vestimentaires actuelles.

Ainsi ce naévus, parfaitement protégé de tout stress irritatif, est pourtant celui qui, parmi tant d'autres — « tout individu étant porteur d'îlots de cellules mélaniques » — a subi une néogénèse. Pourquoi ?

3° Tous les individus disposent du même nombre de mélanocytes, quelle que soit leur race (Greep, Poirier, Numez, *P.M.*, n° 24, 1968, *Néopostulats*, p. 35). C'est une constante génotypique. Mais l'activité des cellules pigmentaires est évidemment variable avec le phénotype, depuis celle du Finlandais à celle du Nigérien, et la distribution des îlots fonctionnels et des plages quiescentes est aussi variable.

Cette femme blonde, au teint clair, présentant des éphélides, dispose d'un potentiel fonctionnel de pigmentation réduit. Elle a soumis sa colonie mélanocytaire à une sollicitation brusque et intense provoquée par un ensoleillement inhabituel.

Cette femme corressepond au phénotype dont on commence à se rendre compte qu'il constitue un état privilégié pour l'induction des mélanomes malins. « Les sujets qui font des mélanome malin sont le plus souvent des sujets à peau claire, aux la fois à un certain génotype et ont un certain comportement. C'est ce qu'apporte l'étude que viennent de terminer G.A. Gellin et ses collaborateurs de New York et qui a porté sur 79 patients qui, atteints de mélanome malin histologiquement prouvé, ont

été comparés avec 79 autres sujets choisis pour avoir les mêmes caractéristiques phénotypiques et subi les mêmes influences extérieures, mais exempts d'atteinte cancéreuse. Cette comparaison montre que, statistiquement, les patients qui ont un mélanome malin sont le plus souvent des sujets à peau claire, aux yeux pâles, blonds ou roux de chevelure et qui passent une grande partie de leur temps hors de chez eux... Pourquoi ? Ceci est d'autant moins expliqué que l'histoire familiale de ces sujets, quant aux atteintes cancéreuses, ne diffère guère de celle des sujets du groupe témoin... On en est à une constatation de plus » (*Concours Médical*, 3-5-69).

4° Ainsi cette femme, présentant un potentiel fonctionnel réduit de sa colonie mélanocytaire, a induit une néogénèse mélanique sans que l'ensoleillement ait pu stimuler directement le naevus concerné. Par contre, l'ensoleillement brusque et intense a provoqué à coup sûr une stimulation de la modalité mélanophorotrope de la sécrétion hypophysaire.

La sécrétion de cette stimuline est provoquée par le stimulus lumineux, par la voie optique. Chez l'animal d'expérience, la coloration des phanères de la vêtue nuptiale préalable à la pariade, « s'effectue par l'action de la lumière par l'intermédiaire des yeux ». Chez cette femme, la sécrétion de la stimuline mélanophorotrope a été déclenchée par la luminosité intense et prolongée et est devenue disponible pour les aires mélanocytaires dont la fonction pigmentaire est sollicitée par l'ensoleillement.

5° Le sujet présente un potentiel de réceptivité mélanocytaire relativement faible, se traduisant par une pigmentation réduite et la distribution espacée des îlots mélanocytaires fonctionnels que caractérisent les éphélides. C'est ce caractère phénotypique que l'on retrouve au maximum chez les sujets victimes du xeroderma pigmentosum.

6° La brusque stimulation de la colonie mélanocytaire se heurte à sa faible réceptivité. Ce conflit engendre, pour la colonie, un besoin supplétif. Il est comblé par la mobilisation des cellules dysplasiques qui y trouvent l'occasion de leur promotion. Ce mécanisme est la traduction du phénomène général que constitue la stimulation de n'importe quelle néogénèse par les extraits hypophysaires.

7° Pourquoi ce privilège échoit-il à un îlot non fonctionnel, plutôt qu'à un autre, actif, situé par exemple sur la face qui est le siège d'une photo-stimulation permanente, d'irritations constantes (rasage, vent, infrarouges, variations thermiques, frottements) et où la néogénèse mélanique est exceptionnelle alors qu'elle est le siège électif — pour ces mêmes raisons — des néogénèses cutanées ?

Précisément parce que l'îlot mélanocytaire concerné est afunctionnel. Un groupement cellulaire qui n'est jamais sollicité perd son potentiel de réceptivité. La quiescence totale ou excessive diminue le coefficient fonctionnel de réponse. Nous avons vu que l'oisiveté était la mère de toutes les viciations. La quiescence totale de notre naevus, par manque de sollicitation depuis la naissance, favorise la cellule mutée dans la compétition avec ses voisines saines, comme si elles étaient raréfiées, et donc sa dominance.

Nous retrouvons le phénomène, déjà observé pour la néogénèse mammaire qu'un foyer cicatriciel appauvri, ou hypoxique, ou afunctionnel, favorise dans sa compétitivité et son induction. Parmi tous les mutants susceptibles d'être mobilisés, celui qui se trouve privilégié par de telles conditions dans sa concurrence de réceptivité avec les cellules saines voisines est favorisé et est le premier à assurer la suppléance par son développement.

Et l'on comprend que les aires électives du naevo-carcinome soient précisément celles qui sont le moins photostimulées, et exactement celles qui sont dépigmentées dans la négritude. On peut présumer d'ailleurs que, chez le nègre, cette forme doit être quasi inexistante, en raison d'un large potentiel de réceptivité de la colonie pigmentaire. On n'en retrouve d'ailleurs pas trace dans la littérature.

Par contre, si une race blanche s'est installée dans un biotope dont la photostimulation excède le potentiel de réceptivité que lui a dévolu l'Évolution, on peut présumer que les tumeurs mélaniques seront fréquentes : « Beaucoup d'affections cutanées européennes se retrouvent dans les pays chauds, mais avec des particularités et un degré de fréquence différent. C'est ainsi que Ch. Nicolle et ses collaborateurs constatent des cas relativement nombreux de xeroderma pigmentosum en Tunisie, cette affection étant rare en Europe (A.P.T. depuis 1919, Joyeux et Sicé).

On peut présumer que dans l'albinisme partiel du nègre (nègre-pie) l'incidence des tumeurs mélaniques doit être majorée par rapport à la fréquence moyenne, qui doit être faible.

Ainsi, l'îlot sous-unguéal était un site électif pour fournir le mutant nécessaire.

8° Suivant le conseil de P. Goret, passons à la pathologie comparée. Constatations cohérentes : « Chez les caprins, l'épithélioma mélanique cutané s'observe, en Afrique du Sud et en Afrique occidentale, sur les seules chèvres angora, animaux de robe blanche (Thomas, 1931 ; Curasson, 1933). Cette prédisposition à la mélanose — au sarcome cette fois — se retrouve, singulièrement accrue, chez les chevaux blancs ou gris » (Lombard).

« L'épithélioma mélanique se retrouve dans la proportion minima de 1 à 50 pour mille chez la chèvre angora sud-africaine. Au Soudan, on a pu compter 6 malades dans un troupeau de 42 chèvres. Le périnée constitue le point de départ usuel. L'évolution est fatale. Curasson fait, de ces tumeurs, des naevo-épithéliomes ; Thomas incrimine l'hérédité. Ils ont, selon toute vraisemblance, raison l'un et l'autre » (Lombard).

La robe des chevaux obéissant aux lois mendéliennes, on est amené à considérer que les tumeurs mélaniques des équidés est de déterminisme héréditaire : sarcome mélanique des chevaux blancs ou gris (Gohier).

Favorisons artificiellement la réceptivité de la colonie à la photostimulation par la tonte régulière, éliminant les phanères à la période d'ensoleillement, comme chez le mouton : « les tumeurs mélaniques, observées chez les équidés, les bovidés, les caprins, les carnivores domestiques, les oiseaux, les poissons, manquent chez les ovins » (Lombard).

9° Cette femme de 55 ans, se situe à l'âge de vie normal pour la survenue du naevo-carcinome, qui apparaît généralement après 40 ans.

En cela, il répond à la courbe de cancérisation générale. La colonie mélanocytaire, comme toutes les colonies somatiques, commence son involution. La canitie et la dépigmentation progressives que présente l'individu en est la traduction. On conçoit qu'à cette période de vie, alors que le tarissement sécrétoire préhypophysaire est beaucoup plus tardif, cette involution et cette minoration progressives du potentiel de réceptivité de la colonie favorisent l'induction de néogénèses.

10° On comprend que la grossesse, qui accentue la sécrétion hypophysaire mélanophorotrope, ce qui se traduit par l'hyperpigmentation des aires électives, soit un état favorable pour le naevo-carcinome, alors qu'elle est inhibitrice des autres néogénèses en raison de la dérivation des stimulines vers les avides néo-récepteurs fœtaux.

On peut présumer, pour la même raison, que l'état paranéoplasique, l'acanthosis nigricans, dont on vient de découvrir la fréquence dans le cancer gastrique, se révélera riche en tumeurs mélaniques dégénératives.

11° Pour revenir à notre cas, pourquoi cette quiescence de la tumeur primitive sous-unguéale, après une brève période de congestion ?

Ce retour à la quiescence de la néogénèse primitive est fréquent. Il est normal. Lorsque le développement métastatique est tel qu'il offre une réceptivité suffisante ou surabondante pour la stimuline mélanophorotrope, la dysplasie primitive en est carencée. Sa cytopoïèse se stabilise. C'est l'application de la

« loi » de Moutier-Kitain, qui constate la complémentarité fréquente entre la tumeur primitive et la masse métastatique. La dysplasie primitive n'a fait que fournir le mutant.

12° Cette complémentarité est telle que lorsque la prolifération métastatique des mélanoblastes excède l'apport de stimuline mélanophorotrope, elle se poursuit sans dopa-réaction, sans pigmentation, et l'on assiste à ce phénomène curieux qu' « alors que la pigmentation ne manque évidemment pas à la tumeur primitive, dont elle est un élément essentiel, elle peut manquer dans la masse ganglionnaire, et même, fait vraiment étonnant, on trouve côte à côte des ganglions également gros, également malades, dont les uns sont noirs tandis que d'autres sont achromatiques » (Imbert). C'est le même mécanisme qui provoque la fixation d'iode par la colloïde des cellules métastatiques thyroïdiennes quand on pratique la stérilisation ou l'exérèse de la masse cellulaire orthoplasique de la glande d'où est née la néogénèse (Dargent).

13° Pourquoi, chez notre malade, la dysplasie a-t-elle pris naissance au niveau d'un groupement mélanique afunctionnel de la main, alors que les localisations électives sont les aires pigmentées du pied ?

Parce qu'elle n'en avait pas dans cette aire géographique.

En eût-elle présenté, qu'il eût été probable que la suppléance eut été assumée par un îlot mélanique du pied. Avec l'âge, l'hypoxie progressive que provoque l'artériosclérose prédomine au segment distal des membres inférieurs. Et cette hypoxie est un facteur favorisant la dysplasie dans sa compétition avec les éléments orthoplasiques voisins. On comprend que les aires peu pigmentées des extrémités des membres inférieurs soient celles qui soient statistiquement privilégiées pour cette néogénèse.

On peut présumer, sans que les constats statistiques disponibles en permettent actuellement — à notre connaissance — le contrôle, que plus le sujet est âgé, plus la localisation à ces aires pédiées s'accroît.

14° Pourquoi l'exérèse partielle, la coagulation insuffisante, la biopsie, l'irradiation provoquent-elles inéluctablement un coup de fouet évolutif ?

Toute réduction massique de la masse mélanique, à moins qu'elle ne soit totale, se traduit nécessairement par un effet favorable à la dysplasie.

En éliminant une partie des cellules orthoplasiques, la compétitivité des cellules dysplasiques est majorée car l'on augmente, ce faisant, leur fonction de réceptivité de suppléance. On comprend aussi que le même mécanisme puisse provoquer la stimulation métastatique, fréquemment observée à l'occasion de destructions larges en un seul temps.

15° Mais alors, pourquoi, dans certains cas, il est vrai exceptionnels, observe-t-on des régressions de foyers éloignés ? « On a été surpris, à la suite d'une électrocoagulation, de voir céder des propagations ganglionnaires et même des métastases. Il y a une action secondaire par résorption des produits libérés de la cellule, par exemple du pigment » (Guilbert), et « l'électrocoagulation n'aurait pas seulement un effet local » (Roussy).

Ces phénomènes heureux, trop exceptionnels, procèdent d'un mécanisme homéostasique valable pour toute colonie cellulaire. La résorption des cadavres cellulaires d'une masse détruite brusquement assure un équilibre homéostasique temporaire, dans tous les cas. Il est naturellement précaire et, dès que les émonctoires ont assuré leur rôle, la concentration plasmatique, temporairement inhibitrice de tout développement, se réduit, et la poussée évolutive reprend de plus belle.

Mais dans le cas heureux où la stimulation mélanophorotrope hypophysaire a été un incident fugace, sans lendemain, cet effet inhibiteur — que nous retrouverons pour toute néogénèse et qui explique le caractère rythmique, « avec phases de repos » (Denoix), de l'évolution cancéreuse — peut être suffisant pour permettre à la lignée orthoplasique d'assurer sa fonction réceptrice normale, surtout si la pigmentation a eu le temps de se produire, et elle récupère ainsi sa dominance normale, d'autant plus que l'hyperstimulation a disparu. C'est le même mécanisme que celui qui est souvent observé dans le chorio-épithéliome, où il est majoré par le caractère homogénique de la dysplasie, et, exceptionnellement, mais sans exclusive, dans toute autre forme de néogénèse. C'est encore ce même mécanisme homéostasique qui amène à utiliser actuellement des broyats de cellules tuées homologues dans le traitement des lymphomes malins (Schwarzenberg) ou embryonnaires dans celui des formes cancéreuses différenciées.

16° Doit-on récuser l'action favorisante, sinon inductrice, que constituerait l'irritation d'un foyer mélanique ?

Généralement oui. Et nous avons vu que, ni dans notre cas, ni dans les statistiques, les foyers producteurs de la dysplasie ne correspondent à ces aires privilégiées d'irritation. Si tel était le cas, on devrait constater une incidence majorée pour la face et non pour les plis protégés ou les aires dépigmentées.

Toutefois, si un traumatisme provoque une hyperplasie réactionnelle, « l'hyperplasie irritative », elle peut excéder le potentiel de réponse des éléments orthoplasiques du foyer, surtout si ceux-ci sont normalement trop quiescents ou involutionnels de par leur topographie. Une stimulation mélanophorotrope survenant alors peut favoriser la dysplasie dans la compétition cellulaire de réponse, induire sa mobilisation et lui donner l'occasion d'assurer sa lignée.

Ce n'est pas le cas habituel, en dépit des a priori, et c'est ce qui ressort de l'étude statistique.

On peut contester ces considérations sur le rapport, et le conflit possible, entre la stimulation de la colonie et sa réceptivité.

On doit préalablement offrir une approche plus satisfaisante de ces phénomènes, car « toutes les constatations sur les cancers mélaniques soulèvent (sur ce point spécial) des mystères qui se surajoutent à tous les autres mystères déjà signalés dans les origines et l'évolution du cancer en général. On comprend que les médecins se soient efforcés, sans succès du reste, d'en donner une explication acceptable » (Imbert).

Nous avons examiné la dynamique de néogénèses dans leurs diverses traductions biologiques. Elles varient évidemment avec la physiologie de la colonie cellulaire concernée.

Le polymorphisme clinique de la cancérisation est donc riche. Mais fondamentalement, essentiellement, il se rattache toujours au statut du couple anabolisme-réceptivité à la période d'induction de la néogénèse, et à son caractère endocrine monstrueux parce qu'inorthodoxe — anatomiquement ou fonctionnellement — quand le stade de dominance de la dysplasie est atteint.

Il est intéressant de considérer comment ce mécanisme biologique a été interprété jusqu'à présent, et de comprendre pourquoi, « il convient d'avouer que les recherches en cancérologie se trouvent aujourd'hui dans une impasse ; et ceci, malgré des succès plus spectaculaires que réels » (Rudali).

Les théories pathogéniques s'affrontent, mais chacune a levé un coin du voile en s'étayant sur des données expérimentales ou cliniques.

Le concept supplétif apporte le lien qui les unit. Il les situe dans un système qui rend cohérents leurs acquêts et, ce faisant, supprime leurs apparentes contradictions.

Il satisfait les deux conditions nécessaires et suffisantes, définies par Oberling :

« Quel est le facteur déterminant du cancer ? — Il devra pour jouer ce rôle, répondre aux deux postulats suivants :

1° Pouvoir être incriminé dans la genèse de chaque tumeur maligne.

2° Etre compatible avec tous les autres facteurs reconnus cancérogènes et expliquer leur action. »

*Pour l'organisme, toute dérivation équivaut à une agression, en ce sens qu'elle provoque une compensation.*

PARROT.

## LES ETIO-PATHOGENIES

Toutes les conditions étiologiques, tous les états permissifs ou favorisants, ont été promus à leur heure en pathogénies. Chacune, par les recherches qu'elle a provoquées, a permis de définir et d'analyser une des pièces du puzzle que le concept supplétif intègre.

La revue de toutes ces théories est intéressante, car chacune d'elles éclaire un des facteurs nécessaires à l'éclosion de la carcinogénèse : soit la cytolysse prématurée de la colonie, soit la surcharge anabolique, soit encore la stimulation préférentielle du clone dysplasique. Chacun de ces facteurs se traduit, en fin de compte, par un déséquilibre, générateur de l'hyperplasie supplétive, entre l'apport anabolique et le potentiel cellulaire.

### 1° THÉORIE DE VIRCHOV.

« N'importe quelle irritation, pourvu qu'elle soit suffisamment prolongée, peut finalement aboutir à la formation d'un cancer. »

Le caractère requis de chronicité ou de répétition du facteur agressif traduit bien l'action cytolytique nécessaire pour induire la nécessité de suppléance.

### 2° THÉORIE DE LUMIÈRE.

Modalité de la précédente, elle précise l'importance d'une stimulation cytopoïétique nouvelle, immédiatement inductrice, que constitue une irritation excédant les possibilités normales de réponse focale, lorsque préalablement « la cicatrice a été lente et le vieillissement prolongé » ; en bref, lorsque l'appauvrissement en cellules orthoplasiques est déjà tel qu'elles faillissent à une nouvelle sollicitation.

Le caractère irritatif de l'agression terminale, directement inductrice de la néogénèse, traduit bien le recours à une suppléance cellulaire, la colonie appauvrie étant incapable de répondre à une quelconque sollicitation cytopoïétique qui excède le potentiel de la lignée orthoplasique.

### 3° THÉORIE DE MÉNÉTRIER.

C'est la « sélection pathologique ». « Durant les poussées dégénératives et régénératives constamment répétées dans les lésions irritatives chroniques, beaucoup de cellules succombent, mais celles qui persistent acquièrent peu à peu des propriétés nouvelles sous forme de races cellulaires autonomes et indépendantes. »

Cette théorie évoque bien la compétition entre le clone dysplasique et la lignée saine, la dominance progressive de la néoplasie lorsque l'appauvrissement de la colonie en individus orthoplasiques est tel que la dominance de la dysplasie s'affirme.

Elle définit les stades de la néogénèse avec la cytolyse préparatoire et permissive de la prolifération d'un clone « autonome et indépendant », en fait d'une lignée mutée et dysrégulée.

### 4° THÉORIE DE CONHEIM.

« La fertilité de la cellule cancéreuse est due à ce qu'elle a conservé les capacités prolifératives de la cellule embryonnaire. Les « germes embryonnaires », à un moment donné, reprennent leur évolution et s'affranchissent des influences organogénétiques ». Ainsi, des îlots quiescents, reliquats embryonnaires, trouveraient tardivement les conditions nécessaires pour parfaire leur rôle et réaliser leur destin.

Certes, cette théorie ne pouvait résister au fait que les dysembryomes induits par inoculation de tissus embryonnaires sont bénins et se résorbent spontanément. Elle ne résiste pas aux connaissances actuelles sur les altérations du caryotype de la cellule cancéreuse.

Mais elle eut le mérite d'inciter à des recherches systématiques qui révélèrent la fréquence des îlots métastatiques, anatomiquement aberrants, cliniquement quiescents et non émergés au niveau de la traduction pathologique.

En outre, elle précise le mécanisme de la particulière évolutivité des cancers développés sur formations tératoïdes. La néogénèse est alors nantie, dès son induction, d'un caractère de métastase anatomiquement aberrante, affranchie des influences régulatrices de la sphère neurovasculaire de l'organe homologue. La compétition cellulaire avec la masse orthoplasique est nulle ou réduite, les impulsions cytopoïétiques que reçoit la

néogénèse étant dyschroniques et indépendantes de celles, cycliques, que reçoit l'organe homologue. La néogénèse, métastatique dès son origine, répond à une régulation exclusivement humorale, quel que soit le niveau anabolique auquel est soumise la colonie saine. Elle répond donc en priorité et son développement, affranchi de la compétition avec la lignée orthoplasique, est anormalement rapide.

#### 5° THÉORIE DE LA « RÉCLUSION CELLULAIRE » DE RIBBERT.

« L'isolement de groupes cellulaires, par traumatisme ou lésion inflammatoire chronique, provoque des hétérotopies cellulaires et peut induire le cancer en entraînant à la longue leur autonomie. »

Cette théorie attribue une valeur causale à la constatation d'une hétérotopie, qui n'est en fait que la traduction d'un phénomène. Il est en effet évident que l'aberrance anatomique n'est pas génératrice de cancer. Ce serait la condamnation de toute greffe autologue.

Toutefois, dans sa confusion, elle met en évidence l'importance de la « réclusion » et donc l'influence d'un biotope favorable à la cellule dysplasique dans sa compétition avec la lignée saine. Cette réclusion d'îlots cellulaires qu'engendrent les lésions chroniques et leur organisation fibreuse cicatricielle provoque des modifications du biotope cellulaire que définira parfaitement Warburg.

#### 6° THÉORIES MICROBIENNES.

Depuis la fin du XIX<sup>e</sup> siècle (Nepveux, 1872 ; Rappin, 1886) on ne compte plus microbes et bacilles divers qu'on a crus spécifiques de néogénèses malignes.

Le même sort a été réservé aux levures et champignons depuis le *saccharomyces néoformans*, étendu aux parasites avec le *spiroptera néoplastica* du cancer gastrique du rat pie et le *cysticerque fasciolaris* du sarcome hépatique du rat.

Tous ces facteurs de néogénèses présentent le caractère commun de constituer des agresseurs cytolytiques par leur chronicité.

Cette cytolyse est soit directe, soit secondaire à la stimulation cytopoïétique épuisante de « l'irritation hyperplasante », soit induite par le caractère de vecteurs viraux que constituent germes et parasites.

Cette théorie rejoint la théorie virale bien précisée expérimentalement depuis 1910 par Rous avec le sarcome transmissible de la poule. De tous les agresseurs vivants, le virus est en effet l'idéal puisque sa survie même implique le parasitisme du

génome cellulaire et nous retrouverons, avec la théorie de Borrel, bien définie expérimentalement, cette pathogénie basée sur l'action d'agents biologiques.

### 7° THÉORIE DE WARBURG.

Le métabolisme intracellulaire du glucose peut s'effectuer suivant deux modalités : par oxydation, métabolisme rationnel avec dégradation complète du glucose et utilisation totale par la cellule, et par fermentation avec simple dédoublement de la molécule de glucose et production d'acide lactique. « La première modalité est celle des tissus normaux suffisamment pourvus d'oxygène ; la deuxième modalité, métabolisme de luxe, est celle des tissus cancéreux. On peut le provoquer en supprimant la respiration d'un tissu en prolifération active. »

Puisque « tout tissu, quelle que soit sa nature, possède à des degrés divers ce double pouvoir métabolique », on a admis que « s'il survient dans ce tissu en mosaïque une cause quelconque, mécanique ou inflammatoire, qui le prive d'oxygène, les cellules capables d'effectuer une glycolyse fermentative survivent seules ».

Voici parfaitement définie une modification du biotope cellulaire qui favorise le clone dysplasique.

Mais une hypoxie peut affecter toute colonie cellulaire sans provoquer nécessairement une néogénèse. Il ne s'agit donc pas d'un facteur déterminant.

Il n'en reste pas moins que la privation d'oxygène constitue un facteur favorisant ou même permissif pour la néogénèse, en fléchissant la compétition cellulaire en sa faveur.

Quel que soit son intérêt, la théorie de Warburg ne répond pas aux postulats d'Oberling, car on ne peut incriminer l'hypoxie dans la genèse de toutes les tumeurs malignes. Elle n'a donc pas de portée universelle.

Elle a le mérite toutefois de mettre en évidence et de préciser un des caractères du biotope de la colonie cellulaire le plus favorable à la colonie dysplasique dans sa compétition. Nous reviendrons sur les conclusions qu'il est licite d'en tirer.

### 8° THÉORIE DE DELBET.

« Les affections néoplasiques se développent en raison inverse de la richesse du sol en "éléments magnésiens" » (Savy).

Cette corrélation, établie en 1915 par Delbet, précisée par Robinet et Dubard, fut confirmée définitivement en 1954 (Tromps, Diehl). La théorie pathogénique qu'elle inspira constitue un autre exemple d'état favorisant ou permissif promu au rôle de facteur causal exclusif.



Il est clair que « le système poly-enzymatique de la synthèse des acides ribonucléiques nous montre que le magnésium est nécessaire pour la transmission des caractères héréditaires, et cela d'une façon directe, suivant le schéma (où les sigles XMP, XDP et XTP désignent les mono, di- et tri-phosphates de ribonucléosides et les lettres sigles A, G, C, U l'adénosine et les dérivés correspondants où l'adénine est remplacée par la guanine, la cytosine et l'uracile) ».

Ainsi, « le rôle physiologique du magnésium est extrêmement important et s'étend, en tant que catalyseur, à de très nombreux systèmes enzymatiques », et singulièrement à celui de la synthèse de l'ARN qui conditionne la régulation mitotique de la cellule.

b) Que survient-il en cas de carence magnésienne ?

« Il est prouvé que le magnésium peut être remplacé par des ions de substitution, calcium et manganèse par exemple, dans la synthèse des acides ribonucléiques. » Une insuffisance en magnésium provoque donc la suppléance par d'autres ions. Mais « cette substitution, si elle est volumétriquement possible, ne l'est pas qualitativement ». La cellule dont la synthèse de la cinétide s'effectue à l'aide d'un ion substitutif altère ou perd l'intégrité orthoplasique de sa régulation mitotique.

« La constitution enzymatique est telle que le magnésium peut être remplacé in vitro par le manganèse, dont le volume atomique est sensiblement double, mais dont la couche externe peut présenter le même aspect que celle du magnésium. Il est bien évident, dans ces conditions, que l'activité finale du système ainsi complété n'est pas la même que celle du même système avec le magnésium. » Ainsi, lorsqu'un ion substitutif remplace le magnésium dans la synthèse de la cinétide, la cellule abandonne le clan des cellules orthoplasiques et renforce celui de la dysplasie concurrente.

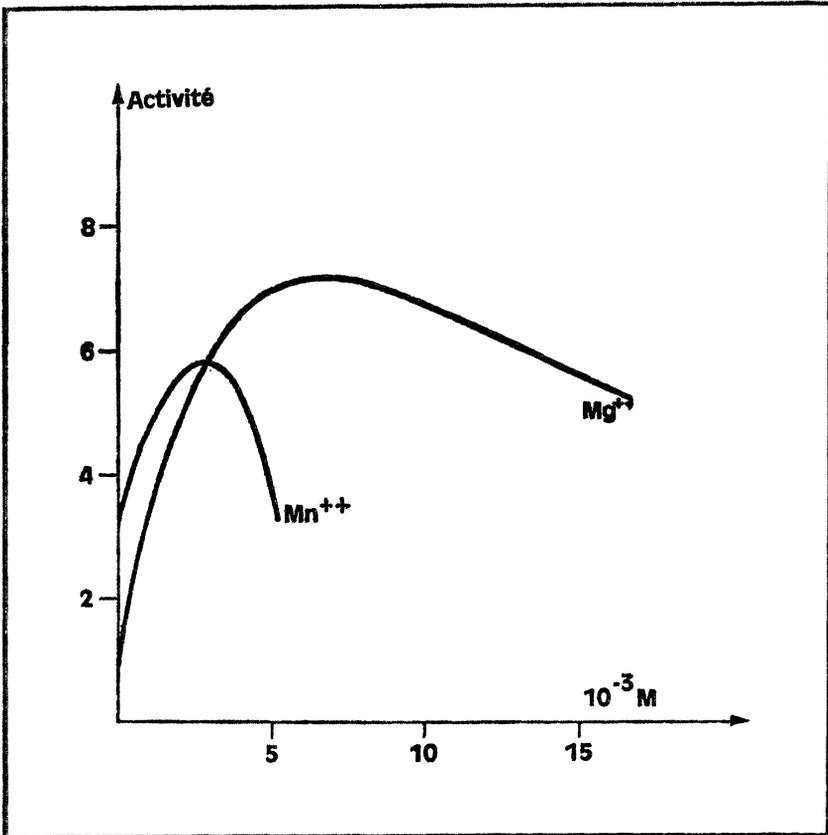
c) Que survient-il lorsque la cellule a le choix entre l'ion magnésien orthoplasique et des ions de substitution ?

« En augmentant les concentrations en métal (Mn ou Mg) mis in vitro en présence d'une même quantité d'apo-enzyme, le magnésium se montre plus actif que le manganèse. » En raison d'un fait, « qui marque bien la différence entre le métal co-enzyme naturel (magnésium) et celui qui peut le remplacer expérimentalement. C'est que l'activation par addition de magnésium est un phénomène rapide, alors que celle réalisée par le manganèse demande de nombreuses heures avant que l'équilibre soit atteint » (Bertrand).

Ainsi, dans des conditions normales, c'est le magnésium qui prévaut dans la compétition des ions et favorise ainsi une synthèse orthodoxe de l'ARN.

De plus, en cas de carence magnésienne, cette synthèse est encore possible, mais elle est viciée.

Il convient donc d'en assurer un apport suffisant pendant le turn-over cellulaire général, de sorte que chaque cellule génératrice ait la possibilité d'effectuer une mitose avec l'ion orthoplasiant.



d) Suffit-il donc d'un apport magnésien minimal pour garantir une synthèse orthodoxe de l'ARN et donc l'orthoplasie de la cellule ?

Non, parce que cette compétition entre ion orthoplasique et ions substitutifs s'effectue simplement par la concentration des ions en présence.

« En augmentant le nombre des ions métalliques, on accroît le nombre probable de ceux qui se fixent mal sur l'apo-enzyme et diminuent ainsi le pourcentage des groupes actifs. » « Dans le phénomène d'antagonisme possible entre deux ions : l'un,

activateur effectif, et l'autre, le calcium peut volumétriquement le remplacer, mais non au point de vue des liaisons électroniques, ce qui rend ainsi l'ensemble : apo enzyme-calcium inactif. S'il y a beaucoup de calcium en présence de peu de magnésium, l'effet compétitif inhibiteur du calcium va se manifester. »

Retenons que :

- d'autres ions peuvent remplacer le magnésium dans la synthèse de l'ARN ;
- cette substitution s'effectue suivant un mécanisme de compétition des ions en présence ;
- le magnésium prévaut normalement mais cette prévalence dépend des concentrations d'ions en présence ;
- la substitution par des ions de vicariance n'est pas fonctionnellement indifférente. La cellule orthoplasique est rigoureuse dans la sélection de son ion, la cellule dont l'ANR de la cinétide est vicié est moins exclusive et se contente de substitutifs. La cellule dysplasique « ramasse » les ions nécessaires à sa cytopoïèse active, comme elle fixe les précurseurs de l'anabolite normal pour assouvir sa réceptivité boulimique ;
- la carence magnésienne prolongée constitue un facteur de promotion et de prévalence de la dysplasie, en réduisant le potentiel de compétitivité de la lignée orthoplasique.

L'incidence primordiale du magnésium sur la cinétique cellulaire doit nécessairement se traduire sur la dynamique et la compétition des lignées cellulaires. Certes, la théorie de Delbet offre un nouvel exemple de facteur favorisant érigé en pathogénie générale. Son interprétation est abusive parce qu'elle ne répond pas aux postulats d'Oberling : tous les carencés magnésiens n'induisent pas de cancer, tous les cancéreux ne sont pas carencés. Mais elle éclaire nombre de phénomènes.

a) « Une subcarence prolongée en magnésium peut entraîner un état de moindre résistance favorisant le développement du cancer » (Bertrand).

b) L'ingestion de complexes magnésiens « entraîne une notable inhibition de la carcinogénèse mammaire des souris femelles R III » (Rudali) ; elle en réduit l'incidence des métastases de 88 % (témoins) à 20 % (souris traitées).

c) Les complexes magnésiens administrés per os exercent une action inhibitrice sur la carcinogénèse (Rudali, Juliard, 1963). Cette inhibition se produit dans le développement des cancers multiples induits expérimentalement par injection d'un adéno-carcinome de greffe (Fondation Curie).

d) Le grêle, qui a le privilège avec le rein de l'absorption magnésienne et synthétise la phospho-monoesterase de Roche,

protéine associée à des ions Mg + + activateurs, a aussi celui d'une cancérisation faible.

e) « A partir de la quarantaine, une suralimentation magnésienne est des plus salutaires et évite souvent la venue des taches de sénescence. » Son action orthoplasique est « telle qu'elle atténue considérablement la crasse sénile si elle est déjà formée ».

f) A une période où l'alimentation était encore d'origine régionale, « avec ses collaborateurs, Delbet compara la carte géologique du ministère des Travaux publics relative à la répartition de la magnésie et celle qu'il établit en portant les pourcentages de mortalité par cancer d'après les résultats publiés par le ministère de la Santé publique. Là où la carte géologique indique beaucoup de magnésie, la mortalité par cancer est de moins de 3,5 pour 10.000. Là au contraire, où la carte géologique indique peu ou pas de magnésie, la mortalité par cancer est de plus de 8,5 pour 10.000 et la coïncidence des zones est des plus remarquables ».

g) Depuis lors, l'alimentation humaine s'est diversifiée dans ses origines, ce qui participe à corriger les carences. Mais, en pathologie comparée, où n'intervient pas ce phénomène, Robinet note la rareté du cancer animal en Tunisie et l'importance des eaux et terrains magnésiens » (Courtial). L'interprétation qui en est donnée procède toujours de la conception — qu'il convient d'abandonner — d'agressivité et d'induction pathogène directe du cancer, mais elle stigmatise l'importance du facteur enzymatique : « Si l'organisme se trouve appauvri en matériaux qu'il n'est pas capable de synthétiser lui-même, il peut en résulter, entre autres, des déficiences portant sur des enzymes impliqués dans le catabolisme de la substance cancéreuse et, de là, une augmentation de l'action cancérogène » (Courtial).

h) Choisissons un biotope qui associe une carence magnésienne à un surcroît permanent d'apport d'ions substitutifs, qu'obtient-on ? — Un record de cancérisation.

La Belgique nous offre un bel exemple de cette conjonction.

Elle constitue une plaine sableuse, d'une pauvreté magnésienne insigne, entretenue par le lessivage permanent dû à des précipitations abondantes.

A cette carence s'associent des habitudes culturelles intensives avec utilisation d'engrais calciques et potassiques apportant des catalyseurs substitutifs. Leur fixation végétale se traduit dans l'alimentation animale et humaine.

De surcroît, des habitudes alimentaires renforcent les ions substitutifs dans leur compétition. En particulier la consom-

mation de mollusques (moules), qui fait figure d'institution nationale avec de multiples postes de distribution, complète le déséquilibre entre l'apport magnésien orthoplasique et celui des ions substitutifs : manganèse, zinc. « Il ne fait pas de doute que le zinc est indispensable aux animaux comme constituant de certains enzymes et comme élément nécessaire à la constitution d'autres enzymes » (Picard).

LE MANGANÈSE DANS LES ORGANISMES VIVANTS

		<i>Mg par kg de matière fraîche</i>
VÉGÉTAUX	Riz .....	8,0
	Pommes de terre .....	0,36
	Pois écosés .....	4,6
	Cresson .....	3,6
	Dattes .....	10,0
ANIMAUX	Veau (foie) .....	2,90
	Mouton (muscles) .....	0,06
	Maquereau .....	0,56
	Huîtres de Marennes .....	6,49
	Huîtres portugaises .....	16,60

(D'après Jadin et Astruc, G. Bertrand et Medigreceanu.)

LE ZINC DANS LES ORGANISMES VIVANTS

		<i>Mg par kg de substance fraîche</i>
VÉGÉTAUX	Carotte .....	4,96
	Riz .....	14,65
	Seigle .....	17,19
	Blé .....	26 à 84
	Pois .....	34,53
	Lentilles .....	90
ANIMAUX	Lait de vache .....	4,20
	Bœuf (muscles) .....	21,0
	Bœuf (foie) .....	43,0
	Œuf (jaune) .....	44,5
	— entier .....	16,5
	Huîtres .....	1.157,0

(D'après Javillier, Delezenne, Birkner.)

Que produit un biotope aussi dysplasiant, alors que toutes les autres données, ethniques et socio-économiques, sont sans particularité ?

Un record de cancérisation avec taux de mortalité par 100.000 habitants de 226,2 en 1960 (France = 196,8, Etats-Unis = 149,2, Espagne = 107,8, Colombie = 46,5), qui présente un pourcentage d'augmentation de 287,3 % entre 1900 et 1960...

L'observation du tableau suivant est d'ailleurs assez évocatrice pour ne pas requérir de commentaires sur la fixation d'ions substitutifs (1).

#### LE ZINC DANS LES TUMEURS

		<i>Mg par kg de substance sèche</i>	
<b>TUMEURS BÉNIGNES</b> ...	} Utérus : fibromyome .....	307	
		— — .....	259
		— — .....	267
		Sein : adénome kystique .....	316
<b>TUMEURS MALIGNES</b> ...	} Utérus : épithélioma .....	794	
		Sein : squirrhe atrophique .....	397
	— carcinome .....	761	
	— carcinome .....	783	
	Rein : cancer à cellules claires ...	931	
	— — — — — sombres ..	1.490	
Foie : cancer secondaire .....	549		
<b>LEUCÉMIE MYÉLOÏDE</b> ...	} Foie .....	1.231	
		Rate .....	996
		Sang .....	2.651

(D'après P. Cristol.)

(1) Cette carence enzymatique orthoplasique n'a d'ailleurs pas cette seule traduction.

L'observateur attentif est surpris de la fréquence des dysplasies constitutionnelles qu'il constate en Belgique. L'examen d'un groupement d'individus permet de dénombrer un taux de viciations organo-génétiques frustrés sans commune mesure avec celui qui ressort du même pointage effectué sur un groupement italien par exemple. Elles constituent les stigmates infra-pathologiques d'une orthoplasie imparfaite dans l'organogénèse.

Il est probable qu'elle est en cours de correction depuis que l'alimentation est moins strictement régionalisée, si on l'en juge par la peinture flamande ancienne où le taux d'anomalies morphologiques dénombrées dans les représentations de groupes est extrême (en pondérant cette observation de la notion de truculence caractérisant l'inspiration du génie flamand).

Un rapprochement s'impose entre la fréquence de la carie dentaire dans les aires hypofluorées. La carence n'affecte alors qu'une colonie cellulaire avec traduction pathologique limitée; la carence magnésienne est d'une traduction plus large parce qu'elle affecte la synthèse enzymatique de la cinétide de toutes les cellules. L'organisme complète sa maturation avec l'aide partielle de substitutifs: il y parvient mais en porte les stigmates.

On peut prévoir que ce taux, record mondial, ne régressera que lorsque l'apport magnésien orthoplasique sera obligatoirement inclus dans l'alimentation, comme le fut l'iode dans le sel alimentaire en Suisse et en Autriche pour parvenir à éradiquer le goitre endémique, et comme le sera le fluor en Angleterre pour réduire la carie dentaire.

i) La colonie cellulaire peut avoir une prédilection dans le choix du coenzyme substitutif. La leucoblastique, lorsqu'elle est en cytopoièse active dans sa fonction de défense, a une électricité pour le cuivre. « Heilmeyer et Krebs constatent une sorte de mobilisation du cuivre par le sang au cours des phénomènes de défense active de l'organisme contre les évolutions tuberculeuses. Nous pensons que ce phénomène s'explique par une élimination accrue du cuivre endocellulaire » (Picard). Cette hypercuprémie traduit une fixation et une désintégration privilégiées de l'ion Cu en cas de stimulation cytopoiétique particulière de la colonie.

On devrait donc constater une accentuation du phénomène lorsque la cytopoièse est en activité exubérante, indéfinie. Et c'est le cas.

« Les phases évolutives, tant dans la maladie de Hodgkin que dans les leucémies lymphoblastiques aiguës, sont en effet marquées par une hypercuprémie, alors que la cuprémie redevient normale en période de rémission. Les taux les plus élevés sont observés en cas d'extension rapide du processus néoplasique. Les améliorations dues à la chimiothérapie et aux radiations sont toujours précédées ou accompagnées d'une évolution des taux sériques vers la normale. Il semble que ces modifications soient en rapport avec des désintégrations ou des proliférations cellulaires » (Ravina).

Cette captation d'un coenzyme substitutif se retrouve lorsqu'une cytopoièse active est induite. Celle-ci peut être dysplasique. C'est ainsi que les statistiques anglaises mettent en évidence la corrélation du cancer gastrique et la prévalence cuprique dans le biotope. Mais une cytopoièse orthoplasique brusque, impérative et continue, provoque cette même utilisation d'ions substitutifs : « Il faut se rappeler que le taux du cuivre sérique peut être augmenté par la survenue d'une grossesse » (Ravina).

j) Certaines corrélations bizarres, de déterminisme obscur, ont probablement leur fondement dans le statut du biotope cellulaire.

Par exemple, on sait que les associations de cancers évolutifs sont rares. Ce qui s'explique par le fait qu'une cytopoièse anormalement active dérive d'une manière abusive ou exclusive la stimuline hypophysaire, qui en est le support nécessaire et

dont la sécrétion est limitée par le potentiel cellulaire de la préhypophyse. C'est ainsi que la grossesse, avec l'organogénèse fœtale qu'elle implique, n'est favorable ni aux cancers d'induction autogène ni aux cancers greffés. Le même mécanisme s'oppose au développement d'un cancer lorsqu'un cancer associé est déjà en pullulation active.

Mais dans le cas où une néoplasie est peu active, torpide, de cytopoïèse lente, ce phénomène de dérivation inhibiteur d'une autre dysplasie est moins net. Et dans le cas de carence en coenzyme orthoplasique, on devrait retrouver statistiquement une majoration de la pluri-cancérisation.

C'est en effet ce que l'on constate. Prenons l'exemple d'une forme longtemps torpide avant l'explosion évolutive : la tumeur mixte salivaire. Son effet biologique général est aussi pauvre que son évolutivité est faible. Or, son existence traduit, si l'on exclut l'influence des affections inflammatoires préalables qui n'ont pas d'exclusivité géographique, un état favorable à la cancérisation. Ce que prouve la fréquence de cancers associés. C'est ainsi que la proportion anormale de cancers mammaires est bien définie : « Cette proportion est 8 fois plus forte que celle qui serait due au simple hasard. Il ne s'agit pas de métastases, les tumeurs mammaires n'étant pas du même type que les tumeurs salivaires. Il existe donc des facteurs communs à ces deux localisations cancéreuses ; ils sont inconnus. Mais cette relation, quoique inexplicquée, existe. Il est donc nécessaire pour le praticien en présence d'une tumeur parotidienne maligne de surveiller les seins » (J.W. Berg, *JAMA*, 27-5-68).

On ne peut évidemment affirmer que ces états de cancers conjugués soient dépendants du caractère dysplasique du biotope cellulaire général. Il est toutefois possible, et il convient de l'envisager pour avoir quelque chance de préciser si la carence en coenzyme orthoplasique est déterminante dans ces corrélations étranges, déconcertantes parce que le lien qui les unit n'est pas défini.

Corollairement, on comprend :

k) la rareté du cancer de la fibre musculaire striée « qui est, après l'os, le tissu le plus riche en magnésium » ;

l) le niveau très bas du taux de properdine de Pillemer chez les cancéreux (Marques), lorsque l'on observe que « le magnésium fait partie du système properdine en compagnie de l'éno-lase et du composé C3 du complément » ;

m) l'action inhibitrice de la rétine sur la cancérisation, lorsque l'on examine les protocoles expérimentaux (Nicolesco, Parshley, Redding).

Comment provoque-t-on, en effet, cette libération de la rétine musculaire ? — Par injection d'une solution concentrée de sulfate de magnésium. On peut se demander si cette même cytolysse, provoquée par un procédé neutre comme l'irradiation, aurait la même action.

— Ainsi l'hypomagnésinémie, si elle ne constitue pas un facteur causal, réalise un état adjuvant de la dysplasie en affaiblissant la lignée orthoplasique dans la compétition cellulaire. En frustrant cette dernière du coenzyme indispensable à une cytopoïèse orthodoxe, elle stimule la compensation par des cellules dysmitotiques dont la sélectivité pour le coenzyme est plus lâche.

Et quand on observe que le magnésium est le plus puissant acidifiant, que sa carence provoque une alcalose, on saisit les liens cohérents et étroits qui unissent la théorie de Delbet à celle de Reding.

### 9° THÉORIE DE REDING.

« L'acidose constitue un état défavorable au développement de la cellule cancéreuse, l'alcalose contribuant à son éclosion. »

C'est un nouvel exemple d'état favorisant ou permissif promu au rang de pathogénie causale.

Cette influence est bien établie.

— La colonie cellulaire la moins cancéreuse (7 cas rapportés dans la littérature) est la fibre musculaire striée. Elle jouit du privilège d'une acidose permanente (acide lactique), associé à celui d'une richesse en magnésium qui conditionne son orthoplasie obligatoire.

— La corrélation négative entre la cancérisation et le diabète constitutionnel, générateur d'acidose allant jusqu'au coma, est établie depuis Ducoing, Oesbreicher, Boez.

— Un autre état pathologique générateur d'acidose est l'artériosclérose (1).

Le récent rapport de Juret, Fauvet, Pierard, confirme les observations statistiques antérieures (Carlson, Busch, Casper, Dungoll) : « L'autopsie révèle chez les sujets décédés de lésions circulatoires moins de cancers, et chez les cancéreux moins de lésions athéromateuses que chez les témoins ». La corrélation est d'une telle évidence que, « sans vouloir préjuger de la causa-

---

(1) A noter que ces deux états pathologiques provoquent en outre une minoration adjuvante de la sécrétion stimulatrice hypophysaire : d'une part, « l'artériosclérose généralisée provoque une hypoplasie hypophysaire » (Oberling) ; d'autre part, « les solutions d'urée provoquent la dénaturation des stimulines hypophysaires » (Bisschopp, 1944). Cette inhibition renforce le conditionnement négatif du biotope cellulaire pour la promotion d'une néogénèse.

lité profonde de ces maladies aux symptomatologies tellement différentes, il semble que, à un certain stade de déséquilibre biologique, l'organisme se trouve placé devant une alternative. Entre l'artériosclérose et le cancer, il paraît devoir opérer un choix est un choix exclusif » (Peeters). Retenons, comme taux de corrélation négative entre l'incidence cancéreuse et l'acidose de déterminisme athéromateux, celui de la série d'Elkeless : 18,7 % contre 35,7 % chez les témoins.

Et notons de nouveau le lien qui unit l'acidose à l'hypermagnésinémie, qui est une constante de l'artériosclérose (Berthezène, Gauthier, Mauvernay, 1955).

— Corollairement, il est probable que le pH du biotope cellulaire explique la corrélation positive, remarquée par nombre d'observateurs (Driessens), entre la cancérose et les facteurs psychosomatiques. Les stressés psychologiques, les « émotions productrices de vagotonie et d'alcalose », participent à modifier le terrain dans un sens favorable à la dysplasie dans sa compétition avec la lignée orthoplasique.

— C'est encore l'épuisement de la réserve alcaline, génératrice d'acidose, qui explique la corrélation négative de la cancérose et de la néphrite azotémique. Là encore, le lien qui unit cet état à l'hypermagnésinémie est étroit. De 25 mgr normalement (Bertrand, Dor) elle passe à 50 mgr dans la néphrite azotémique alors qu'elle atteint 32 mgr dans l'artériosclérose (1).

### 10° THÉORIE DE BOVERIE.

Elle a évoqué pour la première fois la perte de régulation de la mitose, en invoquant une anomalie dans la transmission de la cinétide aux cellules filles. Les théories mutationnistes ont été son prolongement.

Elle constitue l'approche la plus intime du mécanisme de la néogénèse. Elle a pu s'appuyer sur une nouvelle et remarquable discipline, définie par les travaux de Turpin et de son école, la caryotypie, qui précise tout à la fois la structure et la dynamique du génome.

Apport essentiel dans la compréhension du mécanisme de la carcinogénèse, les théories mutationnistes sont toutefois incomplètes. Car, il reste que la génération de cellules dysplasiques est un processus permanent. A chaque instant des milliers de cellules présentent, chez le même individu, une mutation qui

---

(1) L'augmentation de glycémie dans le cancer constitué n'est que la traduction d'une captation glycogénique privilégiée par la masse dysplasique et de la dérivation de la stimuline hypophysaire par la dysplasie en cytopoïèse active, carenant les colonies endocrines, dont l'insulinique. Elle n'intervient donc pas en tant qu'état préalable à l'induction de la néogénèse.

sera récessive par manque de viabilité. Ce qui représente annuellement un nombre incommensurable dans une population d'individus comme la France.

Et pourtant, dans le même délai, 160.000 seulement de ces cellules auront le destin exceptionnel et privilégié de proliférer et d'accéder à une traduction pathologique : leurs hôtes sont les 160.000 cancéreux décelés annuellement.

### 11° THÉORIES CHIMIQUES.

Elles sont multiples et dérivent de la carcinogénèse expérimentale chimique :

- théorie de la transformation adaptative de Haddow ;
- théorie électronique ;
- théorie enzymatique de Rondoni ;
- théorie de la néosynthèse des facteurs de contrôle de Lederberg ;
- théorie de la dégradation des systèmes enzymatiques de Hanseman ;
- théorie des rogue-enzymes de Rhoads ;
- théorie des complexes protéiniques de Miller ;
- théorie des modifications mitochondriales de Sworzoff-Schlater.

En bref, on peut induire une néogénèse à volonté, et facilement, par des produits chimiques divers.

Que retient-on essentiellement de ces phénomènes ? — La mutation.

« La diversité des corps cancérigènes est extraordinaire : si l'on cherche à découvrir ce qu'il pourrait y avoir de commun entre le bleu trypan, les carbures cancérigènes, le jaune de beurre et l'ypérite, on ne voit qu'une seule chose : en fin de compte, tout facteur qui, sans tuer la cellule, est capable de créer à son niveau des lésions irrémédiables intéressant le plasma héréditaire, est susceptible d'entraîner à la longue sa cancérisation » (Oberling).

Ce qui, mutatis mutandis, ramène les théories chimiques à la théorie de Boverie : « Si l'on veut rester objectif, il faut reconnaître que le seul fait réellement démontré pour la grande majorité des corps cancérigènes est leur action sur les complexes nucléoprotéiques révélée notamment par des modifications chromosomiques. En prononçant ce mot, on suggère immédiatement la possibilité d'une mutation » (Oberling).

Démonstratif est le fait que « les expériences de Strong indiquent que les corps cancérigènes sont capables d'agir même sur les chromosomes des cellules germinatives et de provoquer chez les descendants des modifications qui ont tous les caractères des mutations les plus authentiques ».

Ainsi, « il a été possible de démontrer l'action mutagène d'un certain nombre d'agents cancérigènes chimiques » et l'on en a conclu, à l'évidence, que « les agents chimiques de cancérisation pourraient donc agir en provoquant des mutations dans les cellules » (Courtial).

Mais il convient d'observer une autre évidence parfaitement claire mais méconnue comme le sont généralement les truismes : c'est que toute cellule subissant une mutation s'exclut par le fait même de la masse orthoplasique qui s'appauvrit d'autant. La compétitivité de la lignée saine régresse donc au prorata de l'action mutagène du cancérigène.

Et l'on comprend alors les particularités de la carcinogénèse chimique.

a) « Un phénomène observé sans exception, toutes les fois qu'une nouvelle substance cancérigène est essayée, c'est le temps de latence, le délai d'opposition de la tumeur maligne, délai qui ne peut être raccourci en deçà d'un temps minimum » (Courtial).

C'est le délai nécessaire pour que l'appauvrissement de la lignée saine soit suffisant pour que la bascule, dans la compétition cellulaire, s'effectue au profit de la lignée mutée, ainsi promue en raison de la suppléance qu'elle apporte.

b) Bien plus. On sait que la cellule est identique pour tous les mammifères, quelle que soit leur masse. Celle de la souris est similaire à la cellule homologue de l'éléphant : même taille, même cytoplasme, même métabolisme, même constante homéothermique, même diamètre des capillaires vasculaires irrigateurs.

La cytolyse a par contre un effet absolument différent. Si l'on ampute, par exemple, d'un mmc le parenchyme thyroïdien ou d'un cc la corticale rénale, l'effet cytolytique est négligeable chez l'éléphant ; il éradique par contre presque toute la masse parenchymateuse de la souris. Ainsi la même cytolyse est plus appauvrissante pour les espèces massivement défavorisées que pour celles qui disposent de réserves cellulaires plus importantes. Le phénomène procède d'une disparité due à une structure cellulaire identique avec masses différentes des colonies cellulaires.

Même lorsque la cytolyse est proportionnée, l'effet est encore différent : l'embolie d'une artériole de la corticale rénale entraîne une nécrose ischémique du territoire correspondant. L'effet de cet embol au niveau de la même artériole est différent chez la souris et l'éléphant.

En bref, la cellule étant l'unité physiologique en même temps qu'anatomique, le même métabolisme, effectué par des cellules identiques, peut être d'autant plus prolongé que le nombre de cellules disponibles est élevé (cf. *Néopostulats*, p. 64).

Si la sébille du mendiant est amputée de la moitié de son contenu, cela peut signifier la faim et la nécessité d'une aide supplétive pour assurer la survie. La même amputation de l'encaisse du banquier limite simplement son potentiel d'agiotage ; le besoin supplétif pour assurer la survie ne se produit dans ce cas qu'après des ponctions multiples, requérant donc un délai proportionnel à l'encaisse initiale.

On comprend pourquoi « le temps de latence minimum est caractéristique de chaque espèce » (Courtial) et « qu'il s'évalue par décades chez l'homme, par années chez le chien et par mois chez les rongeurs de laboratoire » (Oberling).

c) On comprend aussi pourquoi ce temps minimum qui « varie en fonction de l'activité de la substance, de la fréquence de son application, de la dose, est proportionnel à la durée moyenne de vie de l'espèce animale » (Courtial).

En effet, si la néogénèse était d'induction directe, réactionnelle, la variabilité de masse cellulaire n'interviendrait pas. Comme elle procède d'une réaction supplétive, plus la masse cellulaire est abondante, plus la nécessité supplétive est tardive.

C'est exactement le même mécanisme qui assure aux espèces une longévité proportionnelle à leur masse (cf. *Néopostulats*, p. 64). C'est encore le même déterminisme qui provoque la mort de l'individu lorsque l'appauvrissement cellulaire est tel qu'il ne permet plus de maintenir l'équilibre homéostasique général et qui, corollairement, provoque la néogénèse lorsque l'appauvrissement d'une de ses colonies constitutives est tel que celle-ci n'est plus capable de maintenir son propre rôle homéostasique et doit mobiliser tous ses individus pour y parvenir.

d) C'est encore le déterminisme supplétif qui permet de comprendre le phénomène de la « dose effective maximum » des Anglo-Saxons : « Même les doses les plus fortes ne peuvent réduire le temps de latence au-dessous d'un certain minimum et les doses administrées en excès par rapport à un optimum restent sans effet. »

Ce qui, d'une part, exclut le caractère réactionnel direct que constituerait la néogénèse à une agression chimique.

D'autre part, ce caractère de dose optimale s'explique par la dynamique cellulaire : en effet, la garniture chromatique de la cellule ne se réalise qu'à la phase mitotique et la mutation ne peut survenir qu'alors. Aussi élevé que soit l'indice caryocinétique, aussi rapide que soit le turn-over, aussi marquée que soit l'action du vecteur chimique sur la stimulation de la cytopoïèse, les cellules en interphase échappent à cette action et seules les mitotiques y participent. Une dose excédant leur efficacité est donc inutile : elle déborde...

En outre, le cycle mitotique, le turn-over, est spécifique de chaque race cellulaire et il est si rigoureux qu'il est respecté par la cellule cancéreuse. « Par la fixation d'hydrogène radioactif sur les composants de l'ADN cellulaire, il a été possible de constater que dans un tissu cancéreux les cellules se divisent toutes. On en a ainsi conclu que l'on pouvait différencier un tissu cancéreux d'un tissu normal par la fertilité anormale des cellules du premier nommé et non pas, comme on le pensait auparavant, par un accroissement de division cellulaire » (*P.M.*, 12-10-68).

Ainsi, même dans des conditions idéales où la totalité des cellules accédant à la mitose serait mutée, le temps de latence minimum ne peut être réduit au-dessous de celui du cycle mitotique caractéristique de chaque type histologique. C'est pourquoi « aucune des substances cancérogènes actuellement connues ne provoque le cancer immédiatement, il s'écoule toujours un certain temps jusqu'à l'apparition de la tumeur » (Courtial).

On peut poser que, quels que soient les progrès de la carcinogénèse chimique, on n'obtiendra jamais, pour chaque colonie concernée, un délai de latence inférieur à un seuil, qui est celui du turn-over.

e) La dynamique supplétive du cancer se traduit parfaitement et très clairement dans « l'effet déclenchant ».

Quel que soit le protocole expérimental, « il y a deux périodes dans la carcinogénèse chimique : la phase précarcinogène de transformation en cellules cancéreuses latentes, et la phase épilocarcinogène répondant au déclenchement effectif du processus néoplasique » (Berenblum, Shubik).

Or, « l'effet déclenchant n'est pas spécifique et des substances non carcinogènes comme l'huile de croton, des facteurs quelconques comme un traumatisme ou une brûlure peuvent le provoquer. La durée du temps de latence dépend du pouvoir promoteur beaucoup plus que de l'action " initiatrice " qui n'est pas spécifique ».

Et nous voilà revenus à la théorie de Lumière, définissant si bien la successivité des états préalables. D'abord un appauvrissement de la colonie en éléments orthoplasiques (qu'il s'agisse d'une destruction réelle ou d'une mutation excluant la cellule de la masse orthoplasique), puis déclenchement provoqué par n'importe quelle stimulation cytopoiétique, de quelque nature qu'elle soit, excédant le potentiel de réponse de la lignée saine. Cette action déclenchante constitue moins une induction cancérogène agressive directe, qu'une stimulation donnant l'occasion au stock cellulaire appauvri de traduire son épuisement.

f) Supprimons l'action déclenchante, on devrait constater la cancérisation, lorsque la cytolyse atteint une importance suffisante pour nécessiter une suppléance.

C'est ce que l'on constate en effet. Si l'on répartit la dose cancérogène sur une très longue durée par fractions échelonnées, en laissant donc tout le temps nécessaire à une restitution cellulaire, le cancer est induit à partir d'une dose suffisante et sans incidence de la durée d'application, pourvu qu'elle excède le turn-over. Druckrey et Kupfmüller procèdent à la cancérisation hépatique du rat par jaune de beurre : « le cancer apparaît lorsque les rats ont absorbé une quantité approximative de 1.000 mgr de la substance active, indépendamment du temps sur lequel est répartie cette quantité ».

g) Précisons plus. Ajoutons, à la cytolysé chimique, l'appauvrissement cellulaire naturel et inéluctable que provoque l'usure métabolique due au temps, c'est-à-dire utilisons des doses tellement faibles que l'animal ait la possibilité d'accéder à une longévité moyenne. Cette addition des deux cytolyses, en se conjuguant, devrait avoir pour résultat une diminution de la dose cancérogène nécessaire.

Et, de fait, Druckrey constate le phénomène et, dans ce cas, « la somme globale de substance nécessaire pour la production du cancer diminue ». Et toutes les expérimentations avec d'autres produits sont corroborantes (Maisin, Desmedt, Hieger, Cramer, Stowell).

On a évidemment interprété ce phénomène comme résultant « d'une sensibilité accrue des animaux plus âgés » à l'agression chimique (Druckrey).

En réalité, cette sensibilité n'est que la traduction de l'état majoré de besoin de suppléance que présente la colonie cellulaire à la suite de la sommation de la cytolysé due à l'âge et à la procédure chimique.

C'est pourquoi « l'effet des substances cancérogènes est additif ; autrement dit, chaque modification, même minime, déterminée sous leur influence au niveau des cellules, est permanente et persiste à travers les générations cellulaires qui se succèdent pendant la vie ».

h) Cette action, mutagène accessoire, mais caryoclasique essentielle des agents cancérogènes, se retrouve sur la dynamique cellulaire dans toutes les conditions : action inhibitrice de croissance des jeunes animaux de laboratoire (Haddow, Scott et Scott). « On s'est aperçu que la plupart des carcinogènes étaient capables d'inhiber la croissance des tissus normaux et cancéreux ; leurs homologues non cancérogènes ne présentent pas cette faculté » (Courtial).

Ce qui a amené plusieurs observateurs à pressentir que la néogénèse constitue une réponse de la dynamique cellulaire à une modification de l'état de la colonie.

Nous avons vu que Lacassagne, à la suite de ses expériences fondamentales sur la carcinogénèse hormonale, l'évoque explicitement.

Courtial retient le facteur mutagène de l'induction chimique, mais envisage une pathogénie fondée sur la dynamique cellulaire : « La cancérisation pourrait être une réponse à l'inhibition de la croissance, exercée assez longtemps. »

On retrouve même, dès 1891, la conception de mécanisme supplétif orthodoxe que constitue la néogénèse, réaction prolifératrice désespérée et exaspérée de la colonie cellulaire à l'égard d'influences inhibitrices sur sa croissance normale, que l'on observe aussi bien chez les bactéries, les levures et les protozoaires placés en milieu défavorable : « Le déclin constant du pouvoir de prolifération des tissus vieillissants et le ralentissement de la croissance portent en eux-mêmes le stimulant nécessaire des phénomènes de croissance anormale » (Minot).

Il est probable que cette prise de conscience, encore confuse, aurait pu aboutir à la révision du dogme erroné du double cycle, générateur et fonctionnel, de la cellule.

Mais il était écrit qu'avant d'être acculé à la rédemption, le biologiste, coupable de l'inobservance des principes fondamentaux de Cl. Bernard, devrait s'arrêter à toutes les stations du chemin expérimental.

Et la séduisante théorie virale, forte de ses convaincantes réalisations, devait arrêter le retour possible à une orthodoxie conceptionnelle en altérant la pureté du processus néogénétique par l'apport parasite de facteurs immunogénétiques.

Nous y retrouverons la confusion entre action permissive ou déterminante et facteur causal, avec les modalités particulières à l'agent viral.

## 12° THÉORIE VIRALE DE BORREL.

Le virus ne peut survivre qu'en parasitant le génome cellulaire et il pullule en passant d'une cellule vivante à une autre.

Ce cytotropisme implique donc une agressivité envers la cellule. Il présente une affinité variable pour certaines espèces animales et, dans l'organisme d'une espèce sensible, pour certaines espèces cellulaires qui constituent des hôtes d'élection.

Les documents accumulés sur l'action carcinogénétique de ce parasitisme viral sont d'une richesse inouïe ; il en ressort quelques évidences qu'il est intéressant de considérer sommairement.

a) La constante de tous les mécanismes invoqués, aussi subtils soient-ils, est que l'induction de la néogénèse est déclenchée par l'action directe, causale, du virus.

La seconde constante est que l'action cytolytique du virus sur la lignée orthoplasique est ignorée ou négligée.

Et pourtant, toute cellule parasitée et détruite, ou stérilisée, est par le fait même exclue du stock cellulaire de la colonie, dont le patrimoine est génétiquement limité et s'appauvrit d'autant. Toute cellule dont la cinétide est parasitée devient dysrégulée dans sa mitose et gagne le clan des cellules dysplasiques ; le stock orthoplasique en fait encore les frais et se réduit numériquement, dans son potentiel de réceptivité et de réponse à la stimulation anabolique.

b) Plus la lignée orthoplasique de la colonie est parasitée à des stades précoces d'organogénèse, et tant que celle-ci n'est pas encore terminée, plus cet effet appauvrissant est marqué.

Il est évident qu'une cellule encore douée de potentiel organo-génétique, immature ou même embryonnaire, implique par sa disparition celle de toute sa descendance. La viciation de toute cellule a une traduction appauvrissante d'autant plus accentuée que sa descendance était normalement abondante. Et c'est le fait de n'importe quel agresseur, comme les radiations ionisantes ou les mutagènes chimiques.

On comprend ainsi l'importance, que l'on retrouve dans toutes les inductions virales, de l'infestation au stade néo-natal. La colonie immunocytaire de défense est encore immature ou non fonctionnelle ; serait-elle même active que l'immunité retardée requerrait un délai, deux semaines chez l'homme, pour prendre en charge cette défense. Le virus trouve donc, au stade néo-natal de l'hôte, une période idéale de fixation et de pullulation, avec ce qu'implique d'appauvrissement une telle invasion pour la lignée orthoplasique de la colonie concernée dont le potentiel organogénétique est encore élevé.

On incrimine la défaillance immunitaire comme responsable de la néogénèse. Elle n'est que permissive et c'est la cytolyse qui est causale. A telle enseigne que la néogénèse n'apparaît pas comme une suite ou une complication de cette infestation, mais en constitue un effet tardif. C'est la raison du « phénomène qui résulte de la nécessité d'une infestation néo-natale, avant que les processus d'immuno-défense soient enclenchés, pour induire un cancer viral de Bittner chez la souris, ou de Rous chez le canard qui n'est sensible au virus de Rous que pendant les premières 24 heures après son éclosion ».

Les cancers mammaires de la souris et les divers sarcomes du canard ne se développent qu'à l'âge adulte. On en a conclu à une « latence » de l'infection pendant une grande partie de leur vie. En réalité il y a bien longtemps que l'incendiaire est parti quand l'incendie se déclare. La dysplasie ne se traduit qu'à la période où la lignée orthoplasique, ayant été précocement

ment appauvrie, est incapable de faire face, à l'âge adulte, à l'apport anabolique normal qui lui est spécifique. C'est pourquoi :

c) Réduisons cet anabolisme en réduisant par exemple le métabolisme général, quel qu'en soit le procédé (carence glucidique, freination hypophysaire), le développement de la néogénèse est retardé ou ralenti.

d) Inversement, appauvrissions un peu plus la colonie par une agression cytolitique pure comme l'irradiation : on accélère ou favorise l'induction de la néogénèse.

Pour expliquer ce phénomène, et dans le concept irréductible d'une induction virale directe, on a évidemment invoqué un mécanisme plus subtil que biologiquement fondé, c'est la « révélation oncogénétique » du virus par l'irradiation : « Sans vouloir soulever toute l'histoire des virus oncogènes, rappelons que le lapin (papillome de Schoppe), la poule (sarcome de Rous), la souris (facteur de Bittner, leucémies de Gross, Friend, Rauscher, Graffi, Moloncy) présentent des affections malignes d'origine virale, le virus pouvant être "révélé" par l'irradiation » (Mouriquand).

Quel est le mécanisme invoqué ? — « Il semble qu'on puisse répondre en admettant soit une action directe de ces facteurs sans l'intervention d'un virus, soit qu'un virus constitue une étape intermédiaire obligée. Le virus est présent chez le sujet, mais latent. Il peut devenir pathogène sous l'action de ces agents extérieurs. L'alternative est admissible » (P.D.).

Mais, en réalité, quelle est l'action biologique d'une radiation ionisante ? — Fondamentalement et exclusivement une action abiotique.

— Et cette action léthale affecte aussi bien le virus que la cellule. Comment, en le tuant, favoriserait-on l'action du virus ?

— Comment, en raréfiant les cellules vivantes qui sont indispensables à sa survie et à sa pérennité, favoriserait-on la pullulation du virus ?

On ne peut sortir de ce dilemme qu'en reconnaissant simplement le seul phénomène provoqué par l'irradiation : la cytolyse. Celle-ci appauvrit inéluctablement la colonie orthoplasique et, ce faisant, diminue sa compétitivité avec la souche dysplasique qui, elle, n'est pas limitée dans sa prolifération en cellules génératrices. Chaque cellule fille l'étant, ce qui n'est pas le cas des cellules orthoplasiques (cf. p. 4), la dysplasie est donc gagnante dans cette procédure expérimentale.

Et l'on comprend que Beard se soit « élevé contre l'emploi abusif des termes de "virus masqué", "virus latent", "provirus", "virus endogène", etc. » (Courtial).

e) L'induction virale nous offre l'exemple le plus idéal de la dynamique néogénétique, d'une dominance inéluctable et rapide de la dysplasie.

Considérons en effet ce que serait l'action d'un facteur se substituant à la cinétide des cellules orthoplasiques à chaque fois que l'une d'entre elles, quittant la quiescence de l'interphase, accède à la période préparatoire de la mitose pendant laquelle elle reconstitue sa garniture chromatique. Systématiquement, la cellule deviendrait dysplasique et, après un turn-over général de la colonie, seul subsisterait le clône dysplasique. Sa dominance présenterait donc un caractère inéluctable, s'instaurant suivant un mode exponentiel foudroyant.

La traduction clinique associerait un état de pullulation virale, de syndrome infectieux, à celui d'une néogénèse hyper-évolutive.

L'observateur serait amené à adopter une attitude variable dans sa classification nosologique selon qu'il retiendrait la primauté d'un de ces éléments de différenciation.

Assez paradoxalement, la néogénèse la plus pure serait la plus incertaine en raison même de la coexistence de phénomènes qui sont normalement successifs et présentent généralement une latence dans la chronologie de leur apparition.

Seul, un virus ARN est capable d'offrir une telle induction, en raison du parasitisme direct de la cinétide dont il est capable ; le virus ADN, s'identifiant à un locus alléliquement individualisé et qui lui est conforme, ne présente pas une qualité dysplasiante aussi directe sur la régulation mitotique.

Dispose-t-on d'une induction néogénétique aussi élective ?

C'est ce que permet d'obtenir le virus ARN du sarcome des oiseaux. Le sarcome aviaire de Rous « commence à croître dès l'introduction cellulaire de l'agent » (Courtial) et « Mauer et Lavine ont montré que le développement néoplasique s'effectue sans aucun temps de latence ».

De quel mécanisme procède donc une dominance aussi rapide de la dysplasie ? — C'est la réplique exacte du schéma considéré.

Le virus de Rous ne laisse aucune chance à la lignée orthoplasique dans la compétition, chaque cellule saine accédant à la phase mitotique voyant sa cinétide parasitée et étant donc refoulée dans le clan dysplasique.

La poule a la particularité d'être sujette à des infestations virales de nature ARN (leucose myeloblastique et sarcome de Rous). Or, l'ARN est le constituant de la cinétide, élément dynamique de la cellule, formé de deux éléments de même nature, le centrosome et le centromère ou cinétochore chromatique, dont on sait qu'il constitue un gène spécial, privé d'ADN (Darlington) et dont l'altération est responsable des misdivisions cellulaires. Parmi tous les facteurs mutagènes, les ribovirus constitués d'ARN

1. Quelques virus lytiques	Dimensions en millionièmes de millimètre (m $\mu$ )	Acide nucléique constitutif	
<i>Comparaisons :</i>			
● Globule rouge .....	7.000 à 7.500		
● Staphylocoque (microbe) .....	750		
Rickettsies .....	250 <i>sur</i> 1.000		
Maladie vénérienne de Nicolas-Favre ..	450		
Mosaïque du tabac .....	430		
Psittacose .....	300 (200 à 400)	ADN	
Vaccine .....	275 (200 à 350)	ADN	
Varicelle .....	225 (200 à 250)		
Herpès simplex .....	180	ADN	
Rubéole .....	150 (100 à 200)	ADN	
Rage .....	125 (100 à 150)	ARN	
Grippe asiatique .....	100 (80 à 150)	ARN	
Peste aviaire .....	80		
Adénovirus .....	60 à 70	ARN	
Poliomyélite .....	15	ARN	
Bactériophages .....	10 à 75		
Fièvre jaune .....	10		
Fièvre aphteuse .....	10		
2. Virus prolifératifs	Dimensions en millionièmes de millimètre	Acide nucléique constitutif	Année de la découverte
<i>Comparaisons :</i>			
● Globule rouge .....	7.000 à 7.500		
● Staphylocoque (microbe) .....	750		
Leucoses de la poule {	88 à 140		1908
Lymphomatose .....	67		
Erythroblastose .....	67	ARN	
Myéloblastose .....	75	ARN	1910
Sarcome de Rous de la poule .....	330	ADN	1932
Fibrome de Shope du lapin sauvage ..			
Papillome de Shope du lapin domes- tique .....	40	ADN	1933
Epithélioma mammaire de la souris de Bittner (facteur lacté) .....	100 à 150	ADN	1936
Leucémie de la souris de Gross .....	65		1951
Polyoma des rongeurs de Stewart et Eddy .....	27 à 30		1955
Leucémie de la souris de Friend .....	78		1957
Chloroleucémie de la souris de Graffi ..			1957
Virus de Schwartz .....			1957
Epithélioma rénal de la grenouille ..			1959
Epithélioma cutané du singe d'An- drews .....			1960

paraissent électifs pour induire des mutations portant sur la cinétide : leur survie est précisément conditionnée par l'ARN (cf. p. 12).

Or, « le virus peut libérer son acide nucléique pour l'accrocher à un gène afin de pouvoir se multiplier avec lui, la preuve étant faite, par les expériences au phosphore radio-actif, qu'à ce moment le virus se substitue à la cellule comme bénéficiaire des synthèses que celle-ci effectue ».

Parasitant la cinétide, la remplaçant, les ribovirus usurpent son rôle dans le déterminisme de la division cellulaire. Cette substitution peut être telle que leurs propres divisions induisent alors celles de la cellule, jusqu'à ce que les réactions anti-infectieuses et immunologiques les détruisent avec comme résultat un appauvrissement de la colonie orthoplasique, variable avec la durée de l'infection virale et sa virulence. Cette prolifération présente tous les caractères de transmissibilité et de syndrome infectieux. Dans de tels cas, l'épuisement de la colonie orthoplasique est particulièrement rapide car, dès que la cellule constitue sa structure chromatique prémitotique à la prophase, l'infestation parasitaire virale se produit, et suit une progression géométrique, ce qui explique le caractère suraigu de l'évolution.

Si cette interprétation est correcte, on devrait trouver la preuve de sa réalité dans la dynamique du sarcome de Rous.

a) « Si on inocule à une poule le virus de Rous, il se produit une généralisation viscérale des localisations virales. Les localisations tumorales ne diffèrent donc que par les délais de fixation des virus en l'un ou l'autre point viscéral. » Ainsi, après être apparue au point d'injection, la tumeur initiale « sera suivie très rapidement d'autres localisations tumorales viscérales ». Sont-elles des foyers d'essaimage infectieux, septicémiques, ou de véritables cancers secondaires ? — Ces localisations tumorales viscérales « ne sont nullement des métastases de la tumeur d'inoculation mais de multiples tumeurs primitives dues à la dispersion viscérale initiale des virus de Rous ». Rien donc dans ce processus qui soit fondamentalement néoplasique !

b) Mais, second temps : « Ces multiples tumeurs primitives peuvent, bien sûr, donner lieu plus tard à des phénomènes métastatiques, différents du mécanisme de généralisation primitive. »

c) En fin de compte, le sarcome de Rous est-il un cancer ? — C'est une virusite dysplasante. Si l'organisme est agressé à un moment où ses réactions de défense sont inexistantes ou insuffisantes, ce qui est le cas de l'état néo-natal, il se laisse envahir par l'ARN qui se substitue à la cinétide cellulaire normale et prend en charge la division cellulaire qu'il effectue au gré de ses propres divisions.

La compétition entre le clône dysplasique et la lignée orthoplasique se traduit par une bascule immédiate en faveur de la dysplasie, puisque la cinétide cellulaire est immédiatement remplacée par le rivirus dès qu'elle s'organise à la phase mitotique. A brève échéance, la lignée saine est épuisée et la dominance de la néogénèse établie.

d) Pourquoi l'âge a-t-il, sur la dynamique cancéreuse, une action inverse de celle qu'on observe dans le cancer humain ?

Parce que, d'une part, plus on tarde à provoquer l'infestation, plus les lignées immunocytaires de défense acquièrent leur maturité.

D'autre part, au niveau cellulaire, plus la masse de cellules fonctionnelles, non génératrices, amitotiques et démunies de cinétide à parasiter, est abondante avec le temps. Leur potentiel de réceptivité diminue d'autant celui de la lignée dysplasique qui n'en a plus l'apanage, ce qui réduit sa stimulation cytopoïétique.

Enfin et surtout, il est évident que plus le stock de cellules génératrices s'épuise, moins il subsiste de cinétides à parasiter puisqu'elles ne se constituent qu'à la phase mitotique. Il est donc évident que le parasitisme s'en réduit nécessairement.

Ce qui explique les phénomènes suivants.

e) En premier lieu, « l'action du virus de Rous est très influencée par l'âge des animaux inoculés. Injecté au poussin ou à l'embryon il donne naissance à une maladie rapidement mortelle. Lorsque les animaux vieil-

lissent, le développement se ralentit et la tendance à faire des métastases diminue ».

f) Le caractère saisonnier de la transmissibilité est curieux : « Les sarcomes à virus des oiseaux présentent une transmissibilité difficile, voire impossible, à certaines époques, entre les mois de juillet et janvier » (Traenkel).

On a évidemment invoqué la forme masquée, latente, du virus. Il ne semble pas qu'il faille avoir recours de nouveau à ce cache-cache avec un fantôme viral, et cette variation saisonnière apparaît comme inéluctable si l'on considère la dynamique cellulaire.

En effet, moins l'indice caryocinétique de la colonie cellulaire est élevé, moins les cellules en phase mitotique sont abondantes, et moins le virus trouve de cinétides organisées à parasiter. Or, cette saison correspond à celle des cycles reproductifs avec modulation gonadotrope de la stimuline hypophysaire, et hypoplasie somatique corollaire.

Il n'est nul besoin d'invoquer un état viral masqué incontrôlable et d'ailleurs impossible : l'organisme constitue, pour le virus, un biotope d'une rigoureuse constance, et le virus ne peut être sensible à des fluctuations saisonnières extérieures avec lesquelles il est sans contact. Seule la dynamique cellulaire varie et la modulation gonadotrope à cette saison explique la minoration cytopoiétique du soma (*Néopostulats*, p. 85) et donc la raréfaction d'hôtes cellulaires susceptibles d'être parasités.

Vigier, en 1953, évoquait déjà un hypofonctionnement hypophysaire.

On peut d'ailleurs trouver une corrélation biologique convaincante. C'est ainsi que les agents chimiques sont d'autant plus actifs que l'indice caryocinétique est élevé et, cela, pour la même raison, à savoir qu'ils altèrent le génome. Donc, plus est élevé le nombre de cellules sortant de la quiescence de l'interphase, accédant à la mitose et reconstituant à cet effet leur chromatide, plus les facteurs mutagènes sont actifs, de quelque nature qu'ils soient d'ailleurs, et « il est curieux de signaler que les tumeurs chimiques, non filtrables, accusent souvent durant la même saison une diminution nette de leur virulence » (Peacock, 1935, 1946 ; Murphy et Sturm, 1941).

g) La garniture chromatique n'étant organisée qu'à la phase mitotique, plus la cytopoièse est stimulée, plus l'infestation virale est accentuée. C'est pourquoi le « virus de Rous ne pénètre que dans les fibroblastes se trouvant sur un territoire lésé » et donc soumis à une stimulation cytopoiétique de remplacement, « l'hyperplasie irritative ».

Ainsi le virus ARN est nécessairement le plus dysmitotique, puisqu'en se substituant à la cinétide, il donne un avantage immédiat à la dysplasie dans sa compétition avec la lignée saine. Et toute sollicitation cytopoiétique reçue par la colonie favorise son parasitisme, sa pullulation et donc la dominance de la cellule dysplasiée.

On conçoit qu'un facteur aussi électif que l'ARN provoque une néogénèse tellement privilégiée que son évolutivité la situe à la frontière du processus infectieux, la néogénèse se confondant avec l'infestation et la fonte parallèle de la lignée orthoplasique.

Il serait évidemment abusif d'extrapoler cette néogénèse de Rous, privilégiée et exceptionnelle, à tous les cas de néogénèse.

Même en cas d'induction virale, l'ADN ne présente pas des caractères de dominance aussi inéluctable et immédiate de la dysplasie induite. Et tout facteur additionnel qui la favorise concourt à accélérer sa fixation ou promotion.

De sorte que, si l'on dégage des constats le facteur immunitaire qui intervient à la période où l'infestation virale est active, on retrouve constamment la cytolysse de la lignée saine

en tant que promoteur de la néogénèse et moteur de sa dynamique.

Comment parvenir à dissocier la réaction immunitaire induite par l'infestation de la réponse de la dynamique cellulaire que constitue la néogénèse ?

Plusieurs phénomènes le permettent :

a) Plus le virus est antigénique, moins l'induction virale est active. Et l'on comprend que le record d'évolutivité soit détenu par l'ARN de Rous : « il est maintenant bien établi que les virus, en particulier DNA, une fois pénétrés dans la cellule, et en cours de replication, font apparaître des substances douées de pouvoir antigène, qu'il s'agisse d'antigènes viraux ou le plus souvent induits par lui ». — Il est naturel que l'ARN soit plus néogénétique, tant en raison de son effet dysplasiant immédiat sur la cinétide, que de sa portée plus générale, l'ADN viral devant correspondre au modelage allélique du locus parasité.

b) L'action favorisante d'une cytololyse purement physique, directe et neutre, « qu'il s'agisse d'expositions répétées aux rayons X, aux isotopes ou des effets tardifs des expositions thermonucléaires », n'a rien qui procède d'un effet immédiat sur le statut viral. Ce n'est pas en le tuant ou en tuant les cellules qu'il peut parasiter qu'on favorise le virus. Et pourtant cet effet est parfaitement caractérisé.

On ne peut qu'admettre, simplement, qu'en détruisant ou en minorant la lignée saine, on favorise la compétition de la lignée dysplasique qui, dans cette agression, est moins perdante puisque son potentiel générateur n'est pas limité : les cellules-filles résultant de la mitose de la cellule cancéreuse sont toutes deux génératrices, alors que, pour la cellule saine, une seule l'est et, au mieux, remplace donc la cellule-mère sans génération excédentaire.

c) Toute cytololyse, autre que physique, a les mêmes effets : dans le fibrome infectieux de Shope chez le lapin, « en préparant les animaux par application de goudron, de carbures cancérigènes ou de rayons X (Ahlström, Andrewer, Clemmensen) on accentue considérablement l'effet du virus qui provoque alors, après injection intraveineuse, une fibromatose parfois mortelle. Même des sarcomes peuvent se développer dans ces conditions ».

Bien plus. On aurait été en droit de s'attendre à une prolifération virale associée à une telle évolutivité. Or « dans ces conditions, et dans ces tumeurs malignes, le virus ne peut plus être retrouvé ».

On en a conclu, bien sûr, qu'il se trouve à l'état masqué. Le recours à cet état fantomatique est facile ; il paraît peu licite

lorsque l'évolutivité de la néogénèse est précisément majorée et devrait se traduire logiquement par une pullulation du virus. Il apparaît plus rationnel de constater les choses telles qu'elles s'observent : le virus a été inducteur, ce qui est évident ; quand la néogénèse ultérieure se produit, on ne le retrouve plus. C'est qu'il n'y est plus ou, s'il se cache, c'est qu'il est inactif.

D'ailleurs Syverton, Hatfield et Garrod « sont arrivés à la conclusion que le virus de Shope n'intervient qu'au premier stade du processus tumoral, c'est-à-dire dans la formation des papillomes et qu'il ne joue aucun rôle dans la production des cancers qui en résultent ». Qui donc joue ce rôle ? La seule réponse cohérente avec l'observation est que c'est l'état de la colonie cellulaire, modifié par le virus, et répondant par sa dynamique au nouveau statut.

d) Plus encore. Chez le lapin domestique, la transformation cancéreuse du papillome induit par le virus de Shope se produit entre le 4<sup>e</sup> et le 7<sup>e</sup> mois, donc après une large latence, tenu compte de la longévité de l'animal.

Au moment de la transformation cancéreuse, on assiste à la coexistence de papillomes bénins et de néogénèses. On ne peut plus invoquer l'état masqué ou une phase fantomatique quelconque. Le virus est présent, bien décelable, et même pullulant.

Or, « on a été surpris de voir que dans les cancers dérivés de ces papillomes, le virus fait invariablement défaut. Dans aucune des nombreuses tumeurs examinées par Rous, par Syverton, le virus libre n'a pu être démontré. Et ceci est d'autant plus frappant, que, chez ces animaux, on voit très souvent côte à côte des papillomes contenant du virus libre en abondance et des cancers qui en sont totalement dépourvus ».

C'est à l'évidence, la constatation de deux phénomènes corrélatifs : un parasitisme viral entraînant une hyperplasie réactionnelle de la colonie cellulaire avec sa traduction en « tumeurs inflammatoires » bénignes, et une néogénèse supplétive, réponse dynamique de la colonie constamment maintenue en tension cytopoïétique épuisante, lorsque le délai requis pour son épuisement est arrivé à échéance.

C'est solliciter abusivement le raisonnement que de conclure au « passage à une forme masquée du virus ». Et cela d'autant plus que le virus n'est même pas observé au hasard d'une forme accidentelle ou d'une phase intermédiaire, et que « la transformation cancéreuse marche pratiquement toujours de pair avec la disparition du virus sous sa forme corpusculaire ».

Notons que ce phénomène se retrouve dans les autres inductions virales : cancer mammaire de Bittner, leucémie lymphoïde de Gross.

Il est évident que l'agent cytolitique étant viral, plus la défense immunitaire est précocement active, moins l'infestation est génératrice de néogénèse.

— Et toute la confusion réside dans cette intrication de deux phénomènes de nature différente et d'action pourtant corrélatifs.

Le piège est bien tendu sur le chemin du biologiste, mais il peut éviter d'y mettre le pied.

a) On comprend que la période élective pour l'induction virale du cancer soit la période néo-natale. Le virus ne se heurte alors à aucune barrière, les colonies immunitaires étant, soit immatures, soit afunctionnelles.

Il suffit de quelques jours pour que le mécanisme immunitaire s'enclenche et diminue le parasitisme viral, en éliminant, réduisant ou retardant sa traduction néogénétique ultérieure.

b) Par ailleurs, si l'on apporte un complément de défense immunitaire à cette période néo-natale, on obtient un résultat freinateur sur la néogénèse ; ce qui ne procède nullement d'un phénomène immunitaire direct, mais simplement d'une minoration du statut cancérigène ultérieur de la colonie.

Les procédés d'obtention d'une telle action sont divers. Prenons l'exemple de la leucémie virale.

« Si l'on fait allaiter les souriceaux d'une mère leucémique par une mère de lignée réfractaire, le pourcentage de leucémies est abaissé. Plus la femelle allaitante est âgée, plus l'effet de son lait se fait sentir. On ignore le mode d'action et la nature de cet agent » (Courtial).

— En fait, plus la mère réfractaire, et donc munie de défense immunitaire naturelle contre l'agent viral responsable, est âgée, plus elle a pu constituer une défense abondante en anticorps, et plus son lait en est généreux, ce qui réduit l'indice leucémique chez le nourrisson de lignée leucémique démunie de cette défense.

c) La leucémie lymphoïde du poulet, connue généralement sous le nom de lymphomatose, se présente généralement sous une forme aleucémique. Comment a-t-on pu lui donner un effet cancéreux ?

En accentuant son action cytolitique par une infestation précoce. « Ce n'est qu'en 1946 que Burmester, Prickett et Belding, utilisant des poussins de 2 jours, réussirent la première transmission par filtrat d'une tumeur lymphomateuse qui avait été entretenue par greffe sur 200 passages. La maladie ne se déclare que 2 mois après inoculation » (Oberling). C'est pourquoi « la place des leucémies dans le cadre des processus morbides a toujours été incertaine » (Oberling) et « les changements de milieu ont suffi pour dévoiler sa véritable nature en trans-

formant la leucémie lymphoïde du poulet en une maladie épi-zootique présentant tous les caractères d'un processus infectieux banal » (Laboratoires d'East Lansing). Il n'y a aucune contradiction dans les deux états, infectieux et cancérigènes : ils sont corrélatifs.

C'est le même phénomène d'infestation cytolitique pratiquée avant que l'hôte ait une défense immunitaire efficace que l'on retrouve dans la leucémie lymphoïde de la souris, dont Gross a fourni la preuve que son origine virale est certaine. Elle requiert les injections de filtrat à des souris nouveau-nées, pour provoquer une néogénèse qui n'apparaîtra qu'à l'âge adulte.

d) On conçoit que, plus on altère, par croisements artificiels « in bred » dirigés dans ce but, une race animale dans sa défense immunitaire, plus cette viciation facilite l'induction cancéreuse virale. Et « pas plus pour le virus de Bittner que pour celui de Gross, les animaux infectés ne présentent d'anticorps dans le sang ».

Mais cette faillite immunitaire n'est pas l'essence même de la cancérisation et quand la souris C 57 Black, résistante au virus de Bittner, est soumise à une stimulation cytopoïétique provoquée par transplantation sous-dermique de fragments d'hypophyse, sa résistance génétique s'effondre et le cancer mammaire apparaît (Mühboch, Boot). On observe toujours cette corrélation sans causalité directe.

En sorte que :

— La différenciation entre virus onco-gènes et lytiques est accessoire. Tous les virus sont oncogènes au prorata de leur histocompatibilité, de la masse cellulaire parasitée et de la faiblesse de la défense immunitaire de l'hôte infesté.

— Ils ne se différencient pas en cela des autres cytolitiques comme les radiations ou les carcinogènes. Il n'y a pas de seuil à leur action ; elle est additionnelle et cumulative.

— Ils partagent avec les facteurs physiques ou chimiques une identité d'action : celle d'altérer la cellule en modifiant son génôme, donc d'induire des mutants.

— Le mutant agit moins en tant que chef de famille d'une descendance dysplasique — la colonie en disposant naturellement en permanence — qu'en tant que dévoyé dont le passage dans le clan dysplasique appauvrit d'autant la lignée saine, son potentiel de réceptivité, et donc sa compétitivité.

— Le fait qu'on n'ait jamais mis en évidence de virus dans une tumeur humaine n'a rien qui soit étonnant. Le virus peut porter, comme tout autre agent, la responsabilité de la cytolyse préalable à l'éclosion du cancer. Il est même probable que dans des cas privilégiés où la néogénèse succède rapidement

à l'infestation, au point de lui être contemporaine, on pourra le déceler. Certaines leucémies africaines, ou le lymphome de Burkitt, constituent les éventualités les plus probables d'une telle mise en évidence. Ce qui ne signifiera pas que la cellule infestée soit directement promotrice de la néogénèse.

— « Le fait que bien souvent les anomalies chromosomiques existent avant le début clinique de la maladie laisse à penser à certains qu'elles pourraient être la cause, tandis que l'inconstance de leur survenue dans d'autres cas fait dire à d'autres qu'elles n'en sont que la conséquence » (Mouriquand).

Les cellules mutées ne sont ni la cause, ni la conséquence du cancer ; elles constituent une cour des miracles permanente dans tout groupement cellulaire, tout en étant plus ou moins riche en individus suivant le statut de la colonie. C'est d'elle que surgira, si la dynamique cellulaire l'exige, l'individu dysplasique qui établira sa dynastie en secourant puis en détrônant la lignée saine.

— Le fait que l'altération du génôme, qui caractérise la cellule dysplasique, soit due à la substitution de l'ARN ou l'ADN viral à un locus de génôme, ou à une altération autre sans intervention corporelle de virus, est accessoire.

Dans la compétition entre les mutants, lorsqu'ils sont sollicités pour une promotion, le mieux placé et le plus fécond domine comme dans n'importe quel groupement biologique. Et si les ribovirus semblent présenter une qualité particulière dans l'induction néoplasique, c'est qu'ils peuvent parasiter l'ARN de la cinétide cellulaire et que cette substitution est le plus rapidement appauvrissante pour la lignée orthoplasique.

Mais le virus peut avoir un cytotropisme à large spectre et affecter de multiples colonies.

C'est ainsi que le polyoma de Stewart induit des cancers affectant de nombreux organes (glandes salivaires, thymus, rein, glande mammaire) chez les rongeurs lorsqu'il est inoculé, comme de règle, dans les premières heures néo-natales. Il inhibe totalement la ligne de défense (atrophie généralisée du système lymphoïde : Runting syndrome) en ouvrant toute grande la porte à un parasitisme sans contrôle.

— Les virus présentent un cytotropisme variable, mais leur action est médiate et non spécifique. « Dans les expériences d'Oberling et Guérin sur les virus leucémiques, dans celles de Duran-Reynolds sur l'hétérogreffe du cancer de Rous, dans celles de Rose sur le cancer rénal de la grenouille, on voit un seul virus donner naissance à des lésions tumorales très diverses » (Oberling).

Ce qui contraste avec la spécificité de la néogénèse qui est rigoureuse pour la colonie concernée.

— L'effet favorisant des autres facteurs cancérigènes, lorsqu'ils sont associés à l'action virale, est un effet additionnel de sommation d'agressions et donc de cytololyse. Il n'a rien de « révélateur » du virus au sens strict du terme. Outre cet effet cytotolytique, ils peuvent favoriser le parasitisme viral en stimulant la cytopoïèse par leur action irritative, en augmentant donc le nombre de cellules reconstituant leur garniture chromatique en vue de la mitose, et donc en majorant la masse cellulaire parasitable. Ce phénomène constitue un foyer d'appel pour la fixation du virus.

La dynamique cellulaire éclaire le déterminisme, resté obscur, de ce phénomène aussi déconcertant qu'accessoire. On comprend pourquoi Calmette et Guérin observent que l'injection intraveineuse du virus vaccinal chez le lapin reste sans effet si l'on ne provoque pas préalablement une lésion cutanée (scarification ou épilation), que « le virus de Rous ne pénètre que dans les fibroblastes se trouvant dans un territoire lésé, que le virus de Shope injecté par voie intraveineuse ne provoque aucune tumeur et requiert un badigeonnage préalable au goudron ou au benzopyrène pour induire d'abondantes tumeurs ». Mais « des facteurs physiques, les rayonnements, le froid, la chaleur, peuvent avoir le même effet ».

— La défense immunitaire de l'hôte n'agit qu'au stade de l'infestation de la colonie, et non contre la néogénèse de celle-ci.

\*  
\*\*

Au terme de cet examen des pathogénies, il appert que tous les facteurs — infectieux, parasitaire, métabolique, physique, chimique, biologique — sont susceptibles d'induire une carcinogénèse.

La somme des travaux dont chacun a fait l'objet est inouïe.

Aucun n'a répondu aux postulats d'Oberling. Aucun ne satisfait à cette exigence : « Toutes les formes de la croissance néoplasique, quelque multiples et diverses qu'elles soient, ne sont que des variantes d'un seul et même processus, si bien qu'une cause, susceptible d'en expliquer une, doit les expliquer toutes et qu'il faut rejeter par conséquent toute théorie étiologique du cancer qui ne peut s'appliquer à l'ensemble des néoplasmes. »

Talonnée par la progression foudroyante et continue du fléau depuis le début du siècle, avec une augmentation actuellement accélérée de son incidence, dont l'étiage se situe de 58 % (Suisse) et 347 % (Hongrie) depuis le début du siècle, la recherche allait se focaliser sur le dernier recours possible au concept d'agressivité.

Puisque aucun agent agressif ne peut être retenu comme fondamental, ne serait-ce pas l'effondrement des défenses de l'hôte devant l'agression tumorale qui serait responsable ?

Et nous accédons à l'examen du dernier mythe pathogénique possible, issu du postulat erroné du déterminisme agressif de la néogénèse, avant que le biologiste ne soit acculé à réviser ses prémisses et à retourner à l'observance orthodoxe des principes fondamentaux de Cl. Bernard.

*Les chants désespérés sont les chants les plus beaux.*

MUSSET.

## LA THEORIE IMMUNOLOGIQUE

Etayée par les acquisitions modernes de l'immunologie, la conception d'une défaillance pathogénique de l'hôte dans sa défense contre l'agression cancéreuse complète le cercle parcouru par le biologiste depuis qu'il quitta les principes de Cl. Bernard.

Ce cercle est nécessairement vicieux puisque l'organisme, toujours cohérent, ne peut opposer une réaction de défense à une autre réaction de défense et que « tous les mécanismes vitaux, quelque variés qu'ils soient, n'ont toujours qu'un but, celui de maintenir l'unité des conditions de vie dans le milieu intérieur » (Cl. Bernard).

La réaction immunitaire, réaction de défense, ne peut donc s'opposer à la néogénèse, réaction de défense homéostasique.

Quoique débouchant nécessairement sur un cul-de-sac biologique, la théorie immunologique est intéressante à considérer pour plusieurs raisons :

- elle accumule par les recherches qu'elle inspire des acquis immunologiques précieux ;
- elle témoigne, par ses travaux obstinés et impatients, de l'urgence de réviser les fondements de la recherche contre un fléau croissant ;
- si elle est stérile, elle prépare le biologiste à accepter cette révision qui le ramènera, après son escapade dans un chemin des écoliers qu'il parcourt depuis un siècle, à l'observation orthodoxe de la lie cellulaire que constitue la cour des miracles dysplasique, et de sa dynamique lorsqu'elle secourt la population saine rivale : « j'embrasse mon rival, mais c'est pour l'étouffer ».

Mais peut-on présumer de cette stérilité, alors que les travaux en cours sont encourageants et dégagent quelques aperçus thérapeutiques ?

Examinons les fondements de la théorie.

« La tumeur, en quelque sorte, est un élément étranger qui cherche à se développer sur l'organisme. C'est donc une greffe » (Denoix), de sorte que l'organisme « met en route un phénomène de rejet, du moins essaie, et ce phénomène va être plus ou moins efficace ».

Ce phénomène de rejet est la réponse immunitaire. Or « la réponse immunitaire normale dépend des lymphocytes immuns, capables de pénétrer dans le cytoplasme cellulaire et de rejeter tout antigène étranger (hypersensibilité retardée), et des immunoglobines, anticorps spécifiques sécrétés par les plasmocytes et les lymphocytes immuns ».

D'où le recours à une immunothérapie chargée de renforcer cette réaction de rejet.

Cette théorie fondée sur une « tolérance immunitaire » de l'hôte, qui est responsable du développement de la tumeur-greffe, implique trois conditions nécessaires pour que la néogénèse éclore :

A. — Une altération préalable, ou une défaillance concomitante, de l'état immunologique de l'hôte.

B. — La traduction d'une réaction de défense immunitaire lors de la cancérisation.

C. — La confirmation du caractère antigénique de la tumeur.

Observons quelques évidences.

#### A. — ETAT IMMUNOLOGIQUE DE L'HOTE.

1° Tout d'abord, si la tolérance immunitaire est responsable de l'éclosion du cancer, considéré comme greffe, on devrait constater que l'ascension de la courbe de cancérisation se produit à l'âge de la défaillance immunitaire.

Ce n'est nullement le cas. Cette période correspond au contraire à l'âge où l'organisme a accumulé les anticorps de défense, dispose de la pleine maturité de sa colonie immunocytaire, est bien loin du stade néo-natal où la colonie est immature, et à des décades de la sénescence où cette colonie, comme toutes les autres, deviendra défaillante.

Il serait paradoxal que la défense de l'hôte soit minorée au fur et à mesure que son potentiel de défense immunologique est majoré.

2° La faillite constitutionnelle ou acquise de la défense immunitaire devrait nécessairement être associée à une cancérisation majorée, d'autant qu'on assure que « les lymphocytes immuns sont les vecteurs jouant le rôle essentiel dans la défense immunologique contre le cancer ».

— Or, on n'observe rien de tel dans les cas d'hypoplasie lymphocytaire, d'agammaglobulinémie avec lymphopénie, de dysgénésies réticulaires avec agammaglobulinémie, et même d'aplasie totale de lignée blanche, en ce qui concerne la néogénèse générale.

3° L'état néo-natal, avec ce qu'il implique d'immaturation ou de non-fonction de la colonie immunitaire, devrait représenter une période de vie élective pour la cancérisation et se situer à un sommet de la courbe générale de son incidence.

— Il n'en est évidemment rien.

4° A la période sénescence de la vie, le potentiel de réaction immunitaire s'affaiblit. Cette diminution de la défense devrait favoriser l'évolutivité du cancer-greffe chez le sujet âgé.

— Si l'on excepte le cancer glandulaire gastrique ou pancréatique dont nous avons vu l'action hypoplasique directe nécessairement majorée avec l'âge, on constate généralement le contraire. Précisons ce phénomène, de constatation constante, pour une forme : dans le cancer bronchique non traité, « la survie au 12<sup>e</sup> mois est 3 fois plus fréquente chez les sujets de plus de 60 ans que chez ceux de moins de 50 ans, 20 % entre 60 et 69 ans, 21 % au-delà de 70 ans » (Bignall).

5° Observons les phénomènes expérimentaux.

L'utilisation actuellement étendue et massive des corticoïdes, à large support d'études cliniques et statistiques, constitue une véritable expérimentation. Or, les corticoïdes sont immuno-dépresseurs et cette utilisation, en inhibant les immuno-défenses contre les cellules malignes « qui se forment sans doute quotidiennement chez tout individu normal » (Moulias), devrait provoquer une explosion de cancérisation.

— Et pourtant aucun accroissement de la cancérisation n'est observé. Et même les séries statistiques privilégiées par une utilisation prolongée n'en portent trace, alors même que les infestations virales présentent une majoration témoignant de cette immuno-dépression.

6° Même constatation au plan de l'observation clinique. Si le cancer survenait à l'occasion d'une défaillance ou d'une faille des réactions immunitaires, il devrait être nécessairement associé à une prolifération d'états infectieux traduisant cette carence de la défense.

— Il n'en est rien. Et le cancéreux évolutif, pourtant fragilisé par la recherche d'un équilibre homéostatique inaccessible, ne présente pas néanmoins d'associations infectieuses particulières.

7° L'argument fondamental des tenants de la théorie immunologique est que la sénescence constitue une période élective de

la cancérisation et qu'elle se caractérise par une dépression du potentiel immunitaire.

— Ce sont deux phénomènes biologiques normaux, simultanés, coexistants, inéluctables et sans corrélation de causalité.

La néogénèse compensatrice doit nécessairement augmenter avec l'âge, puisque son induction procède d'une finalité correctrice de l'épuisement des lignées orthoplasiques. Or, plus le temps passe, plus l'involution somatique s'accroît, plus les besoins supplétifs augmentent, et plus les chances de disparité et de dyschronisme dans l'involution des colonies en corrélation métabolique sont majorées. Les agressions et l'usure sont nécessairement différentes d'intensité d'une colonie à une autre et les risques de dysharmonie, inductrice de néogénèse, dans la simultanéité de leur involution, atteignent à la sénescence la période élective de leur traduction.

Cette involution somatique de la sénescence est globale. Elle intéresse toutes les colonies, l'immunocytaire comme les autres. Il est abusif et illicite de ne retenir que celle qui conditionne l'hypersensibilité retardée. On pourrait invoquer une simultanéité d'involution de n'importe quelle autre ethnie puisque chacune est affectée dans sa masse et déprimée dans sa fonction.

Certaines présentent même, en raison des aléas pathologiques, un état involutif anormalement précoce. Pourquoi ne retenir que celui de la colonie immunocytaire chez un cirrhotique ou un prostatique par exemple ?

Un tel rapprochement ne serait fondé que si le cancer faisait la preuve d'une action particulière sur la dynamique de la colonie immunocytaire.

## B. — TRADUCTION IMMUNITAIRE DE LA CANCÉRISATION.

1° La première évidence est que l'existence d'une telle action devrait provoquer une traduction, précieuse pour permettre un diagnostic précoce, de la défense de l'organisme.

— Il n'en est rien et le sérum du cancéreux ne présente aucune particularité évocatrice d'une telle défense, et encore moins aucun stigmate, séquelle de sa défaillance.

Aucune des réactions proposées (Freund-Kaminer, Ascoli, Botelho, Fry, Roffo, Thomas-Binetti, Abderholden, pouvoir hémolytique, fibrinolytique, index antitrypsique..., etc.) n'est spécifique, n'a fait ses preuves, ne donne un résultat de pourcentage concluant.

On s'est étonné que la néogénèse, processus biologique qui altère l'organisme plus que toute autre affection, n'engendre

paradoxalement aucune substance spéciale ou propriété particulière permettant d'en établir un diagnostic sérologique. Le paradoxe serait qu'il en donnât, la néogénèse étant précisément une hyperplasie dont la finalité est de compenser l'inaptitude d'un groupement cellulaire à maintenir son potentiel de réceptivité.

2° Si la défense immunitaire était réactive au cours du développement du cancer, les barrières d'avant-garde, lymphatiques et ganglions, devraient traduire cette réaction.

— Il n'en est rien. Et les défenses locales sont même si peu réactives que c'est par voie lymphatique et ganglionnaire que se fait généralement la première extension métastatique.

3° Plus encore. La destruction des lymphatiques locaux, par exérèse ou radiation, loin de provoquer une aggravation, s'est imposée comme un acte thérapeutique systématique.

4° Sur un plan général, il en est de même de l'utilisation des antimitotiques. Ils sont tous immuno-dépresseurs et altèrent la prolifération lymphocytaire. Leur utilisation supprime donc tout espoir de réactivité de l'hôte envers la tumeur.

— Et pourtant, il faut bien reconnaître que leur usage s'est imposé à tous les stades de la thérapeutique anticancéreuse, nonobstant cette inhibition immunologique.

5° Observe-t-on d'ailleurs, préalablement à l'induction du cancer ou au cours de son évolution, une faillite des défenses ?

— Nullement, et même « dans les cas de cancers avancés, l'hypersensibilité immédiate (liée aux anticorps) est conservée » (Aizowa). Si l'on tient compte au surplus que le vecteur lymphocytaire lui est nécessaire, on ne peut que conclure à la non-corrélation des deux phénomènes.

6° On s'accroche au fait que « une diminution des réponses d'hypersensibilité retardée a été démontrée dans des états de cancers avancés » (Gross).

— Certes, à l'état cachectique, la totalité des colonies somatiques est épuisée par la recherche indéfinie d'un équilibre homéostasique constamment rompu par la prolifération incontrôlée de l'une d'elles. La colonie lymphocytaire est affectée au même titre que les autres, et « la dépression immunitaire du cancéreux avancé est une conséquence et non une cause ».

C'est aussi pourquoi « l'abaissement de la réactivité lymphocytaire, viciant la valeur fonctionnelle des lymphocytes qui, injectés normalement à un sujet normal, n'ont qu'une réactivité faible envers l'antigène testé et sont rapidement éliminés, n'intéresse que les états de cancers avancés avec métastases » (Moulias).

7° On a invoqué des mécanismes « aboutissant par un jeu savant d'expériences entrecroisées, à des labyrinthes inextricables ».

cables », pour combler les évidentes déficiences du concept immunologique.

C'est ainsi que ses partisans admettent que « le mécanisme de défense est facilement débordé par la rapide croissance tumorale et est inefficace. Son efficacité ne peut être maximale que devant un très faible nombre de cellules, qu'on peut estimer à moins de  $10^4$ - $10^3$  cellules. Or, il faut se rappeler que  $10^3$  cellules tumorales ne pèsent environ que 1 gr » (Jasmin).

— Mais il convient d'observer ce truisme : avant que d'être importante, la masse cancéreuse est infime, pauci ou monocellulaire. Comment à ce stade la réaction immunitaire serait-elle débordée par la masse antigénique ?

Quelle réalité attribuer à un processus de défense qui, inefficace au stade paucicellulaire, s'effondre en outre dès qu'utile, et dont le pouvoir serait paradoxalement fonction inverse de la sollicitation qui lui est adressée ?

Certes, lorsqu'une immunité antitumorale est créée chez l'animal d'expérience, elle ne protège contre la prise d'une greffe tumorale que si celle-ci ne comporte pas un trop grand nombre de cellules ; au-delà d'une certaine quantité la greffe prend. On peut en effet admettre dans un tel cas un phénomène de débordement des défenses immunitaires par la surcharge antigénique.

Mais la procédure est toute différente de celle de la cancérisation autogène. Dans cette induction expérimentale, l'apport du greffon est nécessairement multicellulaire, ce qui n'est pas le cas au stade initial de l'éclosion du cancer autogène. En outre, l'immuno-dépression provoquée préalablement lève toutes les barrières s'opposant à la prolifération cellulaire ou virale de la greffe. Tel n'est pas le cas de la néogénèse autogène où, au contraire, la chimiothérapie, pourtant immuno-dépressive, s'est imposée comme une arme fondamentale.

En réalité, toute greffe, qu'elle soit ortho- ou dysplasique, est favorisée par la dépression immunitaire de la sénescence.

8° Alors, après avoir invoqué un « débordement » de la réaction immunitaire par la « masse antigénique » que constituerait le cancer, on a proposé, dans une volte-face, l'hypothèse d'une « tolérance » qui serait fonction d'un rapport entre la quantité d'antigène et le nombre de cellules immuno-compétentes capables d'y répondre ; la réponse ne survenant que pour une quantité importante d'antigène.

Mais alors, cette réaction devrait nécessairement se traduire de quelque manière lorsque la masse supposée antigénique accède à cette quantité. Or, aucune réaction de l'hôte n'est observée, que la masse dysplasique soit faible ou forte. « La dépression immunologique chez le sujet porteur de cancer n'est pas mise en évidence au début du processus tumoral », et pas

plus par la suite, si l'on excepte la phase cachectique où elle n'a rien de singulier mais participe au marasme biologique terminal de toutes les fonctions.

9° « Débordement » du potentiel de défense immunitaire, ou tolérance immunitaire jusqu'à un excès d'apport antigénique : on devrait être amené à stimuler l'hypersensibilité retardée. Ce qui fut fait par vaccin : BCG, vaccin anticoquelucheux, antigonococcique, propidon.

Il n'en est résulté aucune modification probante dans l'évolution cancéreuse.

10° Et même, au risque d'une expérimentation humaine, Southam dut conclure qu'« il n'y a aucune preuve que la prolifération tumorale ait jamais pu être influencée par l'immunologie chez l'homme cancéreux ». Rappelons les faits.

Au pénitencier de l'Ohio, sur 50 sujets, la greffe d'une culture de cancer humain disparut en 4 semaines dans tous les cas. Un second essai pratiqué chez ces mêmes volontaires fut suivi d'une disparition encore plus rapide du greffon. Jusque-là, rien de normal.

Par contre, l'implant de cellules cancéreuses à 15 autres volontaires cancéreux arrivés à la période cachectique donna naissance 13 fois sur 15 à des nodules cancéreux.

Il est illicite de porter d'autre conclusion que celle-ci : le cancéreux à la phase cachectique présente une dépression des mécanismes immunitaires, au même titre qu'il présente une dépression de toutes les autres fonctions en raison de l'épuisement global de toutes les ethnies cellulaires. Le greffon homologue se comporte alors comme une simple culture artificielle de cellules, dans des conditions thermiques et nutritionnelles optima. Il végète sans réaction de rejet de la part de l'hôte, comme végèterait n'importe quel greffon orthoplasique homologue. Il n'y a rien dans cette procédure expérimentale qui permette de considérer la dépression immunitaire comme causale d'une cancérisation endogène. On assiste à la simple facilitation d'une greffe exogène.

Et Southam tire la conclusion : « La somme des expériences qui tendent à appliquer l'immunologie au traitement du cancer chez l'homme ne laisse aucunement supposer l'existence d'un antigène cancéreux spécifique. » Et pourtant le recours à cette qualité antigénique du cancer est obstinément invoqué, mobilisant la Recherche, « couvrant le visage de la vérité par des voiles d'or, épais et prestigieux » (Yadjour-Veda).

## C. — ANTIGÉNÉCITÉ TUMORALE.

1° Si elle existe, le premier problème à résoudre serait de comprendre comment le supposé anticorps anti-tumeur est capable de reconnaître l'antigène tumoral.

— En réalité, rien ne différencie la cellule dysplasique de l'orthoplasique que sa dysrégulation mitotique.

On a incriminé des effets de membrane : ils découlent de la rapidité de division. Mais alors, quelle différence peut-on retenir entre la cellule orthoplasique en mitose active et la cellule dysplasique en phase de quiescence ?

— Si l'on excepte certaines leucémies dont le déterminisme viral vicie l'observation par la présence d'une protéine hétérologue, l'activité d'anticorps spécifiques vis-à-vis des cellules malignes n'a jamais pu être démontrée *in vivo*.

— L'effet cytotoxique des anticorps n'apparaît qu'*in vitro*, et dans des conditions d'examen pour le moins suspects en ce qui concerne l'exclusion de toute protéine étrangère : « les cellules tumorales sont porteuses d'antigènes tumoraux, absents des cellules normales, sur des greffes tumorales entre animaux d'une lignée pure isogénique *in bred* et à l'occasion de tumeurs d'induction virale ».

— Ainsi, on choisit le cas le plus contestable, même nosologiquement, d'une maladie virale cancérogène, pour extrapoler au cancer humain dans lequel, au contraire, « le fait le plus habituel est la perte d'antigènes normalement présents dans un tissu » (Navin, Weiber).

2° Mais, en dehors de « ce fait le plus habituel », dans quels cas exceptionnels décèle-t-on ces auto-anticorps ?

— Dans des cas de cancers digestifs : (estomac, colon, rectum) ou mammaire. En fait, dans des formes où le caractère endocrine anormal qu'acquiert la colonie cellulaire par sa prolifération, provoque une réaction de défense, de neutralisation et de rejet des catabolytes et des cadavres cellulaires entraînés par le drainage sous-basal.

Certes, l'organisme a eu l'occasion de reconnaître ses propres protéines à l'occasion des multiples aléas pathologiques : traumatisme, ulcérations, épithélite inflammatoire, abcès, exérèse. Mais l'apport brusque et croissant de cellules, dont le devenir normal est la desquamation extérieure, même préalablement reconnues, constitue un surcroît agressif d'autoprotéines auquel l'organisme peut réagir s'il est excessif.

C'est pourquoi « la plus élémentaire prudence commande de bien distinguer la maladie par auto-anticorps de la maladie avec auto-anticorps, au cours de laquelle l'auto-anticorps est la conséquence et non la cause de l'affection considérée » (Paupé).

D'ailleurs, « la valeur diagnostique d'une telle recherche est médiocre ; un taux élevé d'auto-anticorps ne permet pas d'affirmer avec certitude l'existence d'un cancer d'organe étudié, un taux très faible ou nul ne permet pas de l'éliminer » (Burtin, Von Kleist, Rapp).

3° En règle générale, loin de constituer un antigène réactif, le cancer subit une perte de l'antigénicité « normalement présente dans les tissus normaux ».

— Ce qui est naturel.

Elle est due à la simplification, la dédifférenciation, de la cellule cancéreuse, que la rapidité des mitoses schématise et tend à ramener vers une structure moins différenciée et quasi embryonnaire, reconnue de tout temps par l'organisme.

4° On a donc saisi l'occasion de cette involution vers la structure embryonnaire pour attribuer à la cellule cancéreuse la production d'antigènes qui lui seraient spécifiques, antigènes embryonnaires présents durant la vie in utéro et disparus après la naissance, « que l'organisme devrait ainsi tolérer » (God-Hoh).

L'hypothèse devient subtile. Ne serait-il pas plus simple de conclure que, bien entendu, l'organisme est capable de tolérer ses propres protéines quand il a eu l'occasion de les reconnaître, et qu'il a eu l'occasion avec le temps de les reconnaître toutes.

Car les antigènes « inaccessibles », « étrangers », sont rares parmi les constituants de l'organisme (cristallin, myéline, spermatozoïdes). Les hasards de la pathologie ne laissent en fait aucune chance à quelque constituant que ce soit d'échapper à cette reconnaissance. A chaque instant des millions de cadavres cellulaires, de toute origine, sont drainés et leurs protéines reconnues. Seraient-ils « inaccessibles », en raison de leur mode normal d'élimination, que la moindre contusion, ulcération, infection, fracture, les livreraient à la reconnaissance, d'autant plus que la carcinémie est immédiate et « qu'on peut calculer que le début réel de la métastase est habituellement antérieur au premier signe clinique de la tumeur primitive » (Kreis).

On peut donc exclure la notion que la néogénèse constitue une novation pour la reconnaissance immunocytaire. On ne peut qu'admettre, si l'on y tient, que le surcroît auto-antigénique qu'elle provoque peut déborder les possibilités de réponse. Et l'on revient à cette évidence qu'avant d'être massive la néogénèse est paucicellulaire, ce qui donne tout le temps nécessaire à une reconnaissance et une réaction dirigée et non débordée.

5° En dernier ressort, et avec la laxité qu'impliquent des prémisses non fondées, on en arrive à poser que « les cellules néoplasiques peuvent proliférer au sein d'organes différents, ce

qui n'est pas le cas pour les cellules normales, même à l'intérieur du même organisme » (Moulias).

— C'est nier l'évidence. Il y a bien longtemps, depuis Ollier, que l'on a constaté qu'un fragment de périoste prolifère n'importe où dans l'organisme.

Attribuer au cancer l'exclusivité de cette survie en ectopie serait nier la possibilité d'autogreffe, dont on connaît la pratique de plus en plus étendue.

Ce serait d'ailleurs consacrer le fait que l'antigénicité tumorale est mythique puisque la greffe ectopique serait reconnue comme processus normalement toléré pour la néogénèse, et récusée pour la cellule orthoplasique.

6° Et l'on débouche sur la plus subtile et la plus fragile construction conceptuelle, qui a la faveur du moment : la facilitation immunologique, qui évoque le cheval de Troie :

Une immunisation préalable de l'animal, lui faisant produire des anticorps qui se combinent à l'antigène cellulaire, le couvre et bloque toute autre réaction immunitaire (Möller), de très petites quantités d'antigène étant suffisantes (Gorer).

Si ce phénomène a une portée générale, il convient de nier l'innocuité de toute vaccination et lui attribuer une action dangereuse allant à l'encontre du but recherché.

Quel est le fondement de cette facilitation ? Il procède de la greffe de sarcome à des souches de souris de lignée pure, isogénique, « in bred ».

Ces rejetons d'une lignée artificiellement viciée, ne recevant aucune correction par les hasards de l'amphimixie, présentent, entre autres carences constitutionnelles, celle d'une minoration de la défense immunitaire. On a déjà observé que la souris C3H est incapable de produire des anticorps spécifiques du virus de Bittner.

On conçoit qu'une agression antigénique répétée ou soutenue soit incapable d'être neutralisée par un sujet si biologiquement défaillant qu'il est déjà remarquable qu'il soit viable.

L'obstination de cette nouvelle voie comble des hiatus par des invocations brillantes et acrobatiques.

On envisage actuellement un processus bivalent : les systèmes d'histocompatibilité interviendraient pour défendre l'organisme, non seulement contre les mutations somatiques, mais aussi contre certains virus dont l'enveloppe renfermerait des antigènes de membrane provenant des hôtes précédents (Thomas, Burnett, Lilly, Dausset). Et l'on invoque « le rôle fondamental que jouent les anticorps humoraux neutralisant dans la défense de l'organisme contre une seconde invasion de certains virus, par incorporation de caractères d'histo-compatibilité de l'hôte, ce qui favoriserait ensuite grandement leur pénétration dans une autre cellule du même hôte » (Dausset).

Quelle valeur attribuer à ce processus du cheval de Troie qu'adopterait le virus oncogène ?

— « En ce qui concerne les virus DNA, la capside semble ne pas se modifier au cours des passages et aucune incorporation de matériel provenant de l'hôte n'est actuellement connue. » Et d'ailleurs, ce matériel ne serait pas antigénique.

— « En ce qui concerne les virus RNA, il faudrait supposer une identification totale, absolue du virus et du génome, "supposer" une introduction dans le matériel génétique viral d'informations provenant du génome de l'hôte par hybridation du RNA viral et cellulaire. »

A ce stade d'identité structurale et physiologique, on ne voit plus de différence entre le virus et le locus normal.

Que conclure de ces observations ?

— On n'a jamais découvert, isolé, de virus oncogène dans le cancer humain.

— On n'a jamais mis en évidence une réaction sérologique spécifique qui témoignerait d'une réaction de défense.

— On n'a jamais pu élaborer un vaccin ou un sérum protecteur.

— La cancérisation ne survient pas à l'occasion d'une dépression immunitaire.

— Le cancer ne constitue pas un antigène direct.

De toutes les théories, l'apport de l'immunologie est le plus pauvre tant en ce qui concerne la pathogénie que la prévention et la thérapeutique.

Sa fécondité était nécessairement réduite puisqu'elle constitue le dernier recours possible au concept d'agressivité de la néogénèse considérée comme greffe antigénique contre laquelle l'organisme se défend avec une réussite variable. Tous les vecteurs de la néogénèse ayant été explorés avant elle, le reliquat des acquêts pathogéniques et thérapeutiques possibles est limité.

L'immunologie arrive donc où elle devait nécessairement être acculée, c'est-à-dire à ne donner quelque ouverture thérapeutique que sur la néogénèse concernant les colonies immunocytaires. Elle ne peut sortir de ce cul-de-sac et prétendre à une portée générale d'application.

Et, progressivement, au fur et à mesure des constats expérimentaux, son horizon se réduit et se focalise sur la colonie immunocytaire et les inductions immuno-réactives virales. C'est le tableau de fond des travaux de Foley, Prehn, Old, Boyse, Klein et de l'école française.

— Il est évident que, dans la carcinogénèse virale, on doit nécessairement trouver la traduction de la réaction immunitaire à l'infestation préalable.

— Il en est de même de la néogénèse affectant les colonies leucoblastiques.

— Les lymphosarcomes, les épidémies leucémiques africaines, et d'une manière privilégiée le lymphome africain de Burkitt, dont la classification nosologique est encore contestable, se situent à la frontière des affections infectieuses, ont tout à attendre pour leur prévention de l'immunothérapie, car la pullulation virale dysplasante est non seulement causale mais contemporaine de l'effondrement de la lignée orthoplasique ; et réduire cette pullulation c'est simultanément prévenir ou éviter la cancérisation.

Par l'immunologie, on n'intervient en réalité que dans les affections « présentant une évolution comparable à celle de certaines maladies à virus ».

Le schéma des indications traduit cette progressive limitation de l'immunothérapie :

a) active non spécifique : BCG pour leucémie lymphoblastique (Mathé) ;

b) active spécifique : injection d'un « pool » de cellules néoplasiques allogènes dans la leucémie (Mathé) ou autologues irradiées dans l'hématosarcome africain (Clifford) ;

c) passive : injections de sérum de donneurs immunisés ou d'immuno-globulines allogéniques de donneurs immunisés ou non, dans l'hématosarcome africain ;

d) adoptive : greffes de moelle allogénique dans la leucémie (Mathé) apportant un complément de cellules immuno-compétentes, transfusions de globules blancs ou de cellules lymphoïdes d'animaux immunisés.

Notons d'ailleurs — et nous verrons, à l'examen du cancer évolué, l'intérêt d'une telle procédure — que certaines rémissions attribuées à l'effet immunologique sont en réalité de déterminisme homéostasique. C'est ainsi que l'effet de l'apport d'un broyat de cellules lymphoïdes stérilisées, irradiées, mortes, procède d'un phénomène de biologie générale connu, et actif pour n'importe quelle autre ethnie cellulaire : il provoque une quiescence de la cytopoïèse de la colonie en assurant artificiellement l'équilibre homéostasique. Et cette action n'est d'ailleurs pas spécifique et peut être supportée par des protéines allogènes, ainsi que l'ont démontré Binet et ses collaborateurs.

L'effet des extraits embryonnaires sur des formes indifférenciées, involuées et retournées à une structure schématisée, quasi embryonnaire, peut procéder du même mécanisme.

En fin de compte, il convient d'observer qu'on guérit un certain taux de cancers, et que la cure est précisément obtenue par des procédés qui, à des degrés divers, sont immuno-dépresseurs ; qu'il s'agisse focalement de la destruction des relais ganglionnaires par chirurgie ou radiation, ou, sur un plan général, de la dépression immunitaire que réalisent antimitotiques et corticoïdes.

Peut-on admettre que, dans ces cas de guérison succédant à la destruction d'une masse dysplasique, la réaction immunitaire soit délestée d'une partie de sa charge et devienne efficace ?

Mais alors :

- pourquoi cette réaction n'était-elle pas efficace au début du processus ?
- pourquoi ne se traduit-elle pas au cours ou à la suite de cette cure ?

Car toute exérèse ou destruction, même définitivement curatrice, est nécessairement partielle. Il est illusoire de penser que toutes les cellules néoplasiques sont détruites par le traitement et qu'aucune ne lui échappe, si l'on considère la précocité de la carcinémie qui est contemporaine de la rupture de la basale. Et si l'on retient le virus comme inducteur de la néogénèse, l'infestation devrait nécessairement se poursuivre. Et si l'on admet la qualité antigénique du cancer, on devrait à tout coup le favoriser puisque la thérapeutique est fondamentalement immuno-dépressive.

Quels sont les résultats acquis dans cette voie qui focalise les efforts les plus obstinés ?

Ils sont positifs, mais uniquement pour les colonies immunocytaires concernées.

Et si l'on exclut quelques déclarations encourageantes, utiles à réduire l'angoisse d'un public légitimement inquiet de la progression du fléau, on ne peut que noter les réserves des chercheurs les plus avertis des résultats et des espoirs de ces travaux : « Je ne pense pas que les hommes de notre génération verront la guérison du cancer » (J.-L. Amiel, 1969).

Au terme de cette revue des diverses théories pathogéniques, il apparaît que chacune a soulevé une partie du voile.

Chacune s'est fondée sur un facteur qui favorise la dysplasie ou affaiblit l'orthoplasie dans leur compétition et leur dynamique. Les unes tirent argument de la cytolyse, d'autres d'une modification du biotope cellulaire directement dysplasiant ou inhibitrice de l'orthoplasie, d'autres d'inductions mutagènes, majorées par rapport à la normale (1 % mitoses), accélérant ou provoquant la défaillance de la lignée saine. En fait, on a promu des étiologies au rang de pathogénies.

Il est actuellement évident que le biologiste, ayant exploré toutes les voies possibles ouvertes par le concept d'agressivité de la néogénèse, ayant abouti dans chacune à un cul-de-sac, n'ayant pu définir aucune pathogénie répondant aux postulats d'Oberling, est acculé à abandonner une vue anthropomorphique que

ne partage pas la colonie cellulaire et à secouer les colonnes du temple dogmatique.

Il doit en recueillir les éléments pour reconstituer un édifice cohérent et fonctionnel.

La cohérence nous paraît acquise par le concept supplétif, qui est un retour à l'orthodoxie biologique dans l'observation de la dynamique cellulaire. Il répond aux postulats d'Oberling et satisfait aux exigences de l'observation expérimentale et à la sommation des phénomènes cliniques.

Il convient de déterminer si la référence au concept supplétif permet d'infléchir le mécanisme biologique de la néogénèse dans un sens souhaitable, pour le contenir dans les limites compatibles avec la survie de l'individu dans une action préventive, puis, aux stades avancés de la néogénèse, dans une action inhibitrice en coordonnant les procédés actuellement disponibles.

*Pour le moment on ne peut que constater l'insuffisance de nos thérapeutiques. Dans bien des cas, ni la précocité du diagnostic, ni l'étendue des interventions, ni le faible volume de la tumeur au moment où elle est extirpée, ne mettent à l'abri de récidives locales rapides ou de généralisations précoces.*

RAVINA.

## FONDEMENTS THEORIQUES D'UNE PREVENTION BIOLOGIQUE GENERALE DE LA NEOGENESE

Les statistiques regroupées de l'O.M.S. montrent, en dix ans (1950-1960), une augmentation globale de 20 % de la cancérisation. A chaque minute, un Européen meurt de cancer. Plus alarmant est le fait que l'âge moyen des cancéreux est en baisse continue.

La prévention de la néogénèse est actuellement limitée au dépistage périodique et systématique. Aucune traduction sérologique spécifique n'est disponible au stade précoce, ni même à espérer en raison de la nature orthodoxe du mécanisme biologique que constitue la néogénèse, modalité d'hyperplasie compensatrice.

Donc, « il reste à espérer que l'altération cancéreuse n'est pas d'une nature telle que les moyens dont dispose la biologie générale ne puissent en venir à bout » (J. Courtial).

Comment introduire la biologie générale pour modifier le mécanisme d'induction de la néogénèse ?

Par un rappel préalable de la dynamique de la colonie cellulaire avant la dominance de la dysplasie, et par l'observation de quatre courbes figurant la dynamique de la néogénèse à son stade initial, telle qu'elle se traduit expérimentalement et cliniquement.

### A. — RAPPEL PRÉALABLE.

« Pour comprendre ce que représente le cancer, il faut partir du début, c'est-à-dire de la cellule, qui est l'élément initial »

(Denoix). Et « on ne doit jamais considérer la cellule à l'état statique ; il faut la voir en vie, c'est-à-dire à l'état dynamique » (Policard).

A quelle période de la vie d'une cellule génératrice se traduit normalement cette dynamique ? — Lorsque la colonie n'est plus en équilibre homéostatique entre l'apport anabolique et la réceptivité assumée par les cellules-filles fonctionnelles. Elle rétablit cet équilibre par une cytopoïèse suffisante de ses cellules génératrices. Cette stimulation mitotique est une réponse réflexe à la sollicitation anabolique.

Pour ce faire, la colonie mobilise des individus cellulaires qui sont à l'état de repos, en interphase, et dont l'ensemble constitue la réserve quiescente du groupement cellulaire. Cette réserve comprend les cellules orthoplasiques saines et une lie : cellules mutées, tarées dans leur génome par les aléas pathologiques, les inductions mutagènes provoquées, ou simplement le temps, « le vieillissement favorisant les aberrations chromosomiques » (Turpin) et l'aneuploidie étant un mode d'extinction d'une lignée diploïde humaine, dont le potentiel de génération n'est pas inépuisable mais limité (Bourlière). La proportion de ces mutants est variable dans la réserve quiescente, mais il en existe un taux liminaire à l'état spontané, naturel, de l'ordre de 1 ‰, donc constamment disponible.

Ces cellules sont donc commensales mais leurs aptitudes diffèrent. Aptitude à survivre tout d'abord. L'altération de son génome est généralement létale pour la cellule, certaines combinaisons caryotypiques étant « interdites » et « non compatibles avec la survie des cellules anormales » (Lejeune). Si elle survit, elle est fragilisée et sa lignée s'éteint rapidement. Pour qu'elle réalise le destin exceptionnel d'assurer une descendance, de proliférer et de dominer les lignées orthoplasiques, il faut qu'elle trouve des conditions parfaitement définies en biologie générale et rappelées dans : Conditions de dominance du mutant (p. 11).

Parmi ces conditions, deux sont primordiales :

1. — Que la colonie soit appauvrie en individus sains, réellement, ou, ce qui revient au même, virtuellement par incapacité de répondre à une stimulation anabolique qui excède sa réceptivité ; la pauvreté étant fonction des besoins. C'est pourquoi, la dimension des populations est l'un des facteurs dominants dont dépendent les chances de fixation d'une mutation » et « dans les populations réduites, la sélection est moins efficace » (Simpson). Si la colonie est défaillante, il y a « une place à prendre ».

2. — Qui la prendra ? Quel est le mutant qui sera le plus apte à l'occuper parmi les innombrables individus mutés, aux

aberrations les plus variables, que comporte la colonie ? — Un de ceux dont la régulation mitotique est altérée parce que, dans ce cas, « la mutation est dominante parce que plus fertile et supplantant peu à peu la forme primitive » (Tetry).

A-t-on la confirmation d'un tel potentiel prolifératif de la cellule dysplasique ? — Oui, par l'autoradiographie après fixation d'hydrogène radio-actif sur le génôme : « la fixation de tritium sur les composants de l'ADN cellulaire démontre qu'en processus normal, une cellule-mère se divise en deux cellules-filles dont une seule pourra se diviser par la suite. Grâce à cette méthode, il a été possible de constater que dans un tissu cancéreux les cellules se divisent toutes. Ainsi, on peut différencier un tissu cancéreux d'un tissu normal par la fertilité anormale des cellules du premier nommé ».

Ayant acquis sa promotion à l'occasion d'un statut de la colonie qui requiert la supplétivité qu'il apporte par son potentiel générateur illimité, le mutant va-t-il inéluctablement dominer la lignée saine, ainsi qu'il le fait in vitro, en culture de tissu ? — Pas nécessairement in vivo.

1. — *Au stade monocellulaire.* — La cellule dysplasique a une cinétique dysrégulée, mais le cycle mitotique n'est pas modifié. Elle diffère de la cellule orthoplasique par sa fertilité mais « non pas, comme on le pensait auparavant, par un accroissement de la vitesse de division cellulaire ». — Son interphase quiescente est donc aussi prolongée que celle de la cellule orthoplasique et elle ne peut répondre immédiatement, en priorité, d'emblée à la stimulation cytopoïétique. Sa compétitivité avec la lignée saine ne bascule donc pas immédiatement en sa faveur et si le statut anabolisme-réceptivité de la colonie rétablit son équilibre, le mutant a toutes les chances de disparaître. Il a constitué une simple particularité de division cellulaire, infraclinique et même infrapathologique, une de ces « misdivisions » que l'histologiste constate au hasard de l'examen d'une coupe et qu'il classe comme accidentelle.

2. — *Au stade paucicellulaire.* — L'apport de la dysplasie à la réceptivité de la colonie est moins négligeable. La promotion du clone est obtenue, mais sa dominance ne l'est pas et il court encore les risques de l'éradication par extinction si le statut homéostasique de la colonie s'y prête.

C'est le stade « des cancers restant uniquement histologiques et guérissant sans manifestations cliniques ». Leur intérêt n'est pas négligeable, car ils se situent à un stade de la dynamique néoplasique où leur destin est incertain, avec des implications risquant d'être déconcertantes. C'est ainsi que le cyto-diagnostic systématique par frottis du col utérin permet de déceler un nombre de cancers supérieur à la moyenne générale

de cancérisation clinique. « Il n'est même pas certain que ceux qui sont décelés étaient destinés à poursuivre leur évolution... » « Il semble que beaucoup de lésions classées comme "cancers" du col in situ ne deviennent jamais des cancers » (Stewart, Fauvet).

3. — *Au stade multicellulaire.* — La dysplasie est promue et fixée ; la compétition engagée entre les deux clones cellulaires devient incertaine. Si le statut anabolisme-réceptivité de la colonie s'y prête, la dominance de la dysplasie finit par s'imposer. Et cette dominance suit un mode exponentiel : Plus la masse dysplasique est importante, plus elle participe à la stimulation cytopoïétique, et plus, ce faisant, elle diminue la stimulation de la lignée orthoplasique. Le point de rupture d'équilibre des masses dans leurs participation à la cytopoïèse est un point de non-retour et de dominance irréversible de la dysplasie, car la lignée saine est limitée dans le nombre de ses cellules génératrices et la dysplasie ne l'est pas.

C'est pourquoi, « pour le cancer du sein qui représente 20 % de la totalité des cancers en France, les chances de guérison d'une tumeur d'un centimètre de diamètre sont de l'ordre de 90 %, tandis que le pourcentage tombe à 10 % lorsqu'elle atteint 4 centimètres » (Gros).

C'est pourquoi, « la souris leucémique L 1210 meurt inexorablement lorsque le nombre de cellules malignes atteint le chiffre de 1 milliard » (Jasmin).

C'est pourquoi le magma dysplasique d'une culture artificielle mixte de cellules domine inexorablement, car chaque repiquage ampute la culture d'un certain nombre de cellules génératrices orthoplasiques non remplaçables, puisque chacune ne peut générer qu'une cellule reproductrice, alors que les cellules dysplasiques, exclues simultanément par ce repiquage, sont immédiatement remplacées par une pullulation indéfinie.

C'est pourquoi s'est imposé le principe thérapeutique actuel de « réduire au maximum la masse tumorale, par chirurgie et radiothérapie, lorsqu'on veut éradiquer les cellules malignes par la chimiothérapie », la procédure pouvant être inversée, ce qui revient à tenter de ramener la tumeur dans une catégorie massive inférieure, où réapparaissent les chances d'une dominance de la lignée orthoplasique qui finisse par provoquer l'extinction de la dysplasie.

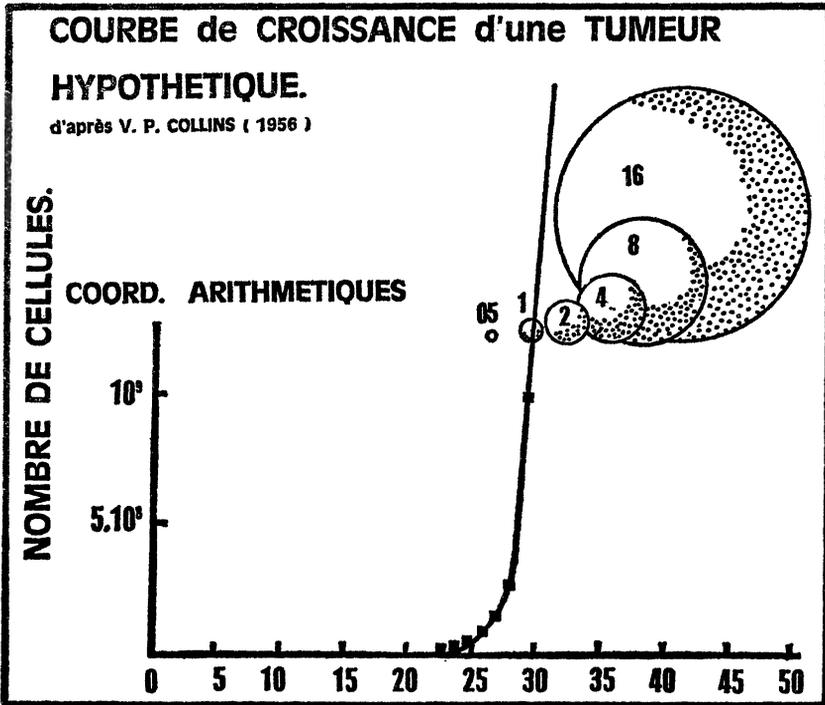
## B. — OBSERVATION DES COURBES.

Il convient de considérer les quatre courbes fondamentales caractérisant la dynamique de la néogénèse. Elles présentent un profil exponentiel.

### 1° Stade et taux de guérison.

Le taux de guérison est inversement proportionnel au stade de développement du cancer.

Le cancer non traité évolue inéluctablement, même s'il n'est pas léthal. Le taux de guérison spontanée est négligeable statistiquement : 1 pour 90.000 cas.



Le traitement entraîne un taux de guérison moyen de 36 % pour la totalité des cancers. Mais ce taux progresse rapidement si le traitement est appliqué au stade initial d'évolution clinique pour atteindre, suivant les formes, 80 % (Blokhin) à 95 % (Albot).

Or, on admet que le cancer n'est décelable cliniquement que lorsque la néogénèse atteint une masse cellulaire de 1 cc (Lalanne) : « Aucune tumeur ne peut être dépistée valablement avant le trentième doublement, c'est-à-dire avant un diamètre de 1 cm » (Israël).

On peut donc poser que tout cancer dont le traitement se situerait sur le segment initial de la courbe exponentielle, intégrant le stade de développement et le taux de guérison, aurait une chance de guérison supérieure à 80 %.

Donc tout traitement éradicateur qui surviendrait alors que la néogénèse n'est même pas décelée approcherait un taux d'efficacité absolu. Si « tout cancer décelé à son extrême début est curable », il ne peut que l'être s'il est traité avant même sa traduction clinique.

Tenu compte de l'importance du cancer dans la mortalité générale, il est légitime de considérer qu'un traitement prophylactique systématique est justifié s'il est possible.

## 2° *Stade et quantum éradicateur.*

Pour être possible, ce traitement prophylactique doit ne pas nécessiter une action éradicatrice lourde qui n'est justifiée qu'au cas où le cancer émerge à la traduction clinique.

Or, le cancer impose un traitement cytolytique proportionnel à son développement.

C'est ainsi que, pour la chimiothérapie, « l'effet éradicateur s'est révélé avec évidence à Mathé plus puissant, pour une dose donnée, quand le nombre de cellules au départ est plus faible » et « ses effets sont presque toujours proportionnels à la quantité du tissu cancéreux » (Adenis).

« Cela signifie que, si un composé donné, à une dose donnée, réduit de 99 % le nombre des cellules, le taux de celles-ci passerait à  $10^6$ , s'il était de  $10^8$ , à  $10^2$  s'il était à  $10^4$ , à 1 s'il était de  $10^2$  ; cela signifie qu'il y a 99 chances sur 100 d'éradiquer le cancer si l'organisme n'était porteur que d'une seule cellule » (G. Mathé, *P.M.*, 1-3-69) (1).

Donc, à son extrême début, au stade infraclinique et paucicellulaire, la moindre réduction massive annihile les chances de survie de la néogénèse dans sa compétition avec la lignée orthoplasique.

Le quantum additionnel des divers procédés d'éradication peut donc être très minoré en comparaison avec celui que requerrait le stade de traduction clinique ou d'extension métastatique.

On peut poser que le cancer, traité en début de la courbe exponentielle intégrant dans ses coordonnées la masse dysplasique et le quantum cytolytique nécessaire, ne requerrait qu'une intervention thérapeutique réduite.

---

(1) Ce qui se traduit cliniquement, comme nous l'avons vu pour le cancer du sein, dont les constats dimensionnels sont facilités par la mammographie, par des conclusions étayées par de larges statistiques : « Pour le cancer du sein, les chances de guérison d'une tumeur d'un centimètre de diamètre sont de l'ordre de 90 %, tandis que le pourcentage tombe à 10 % lorsqu'elle atteint 4 centimètres » (Gros).

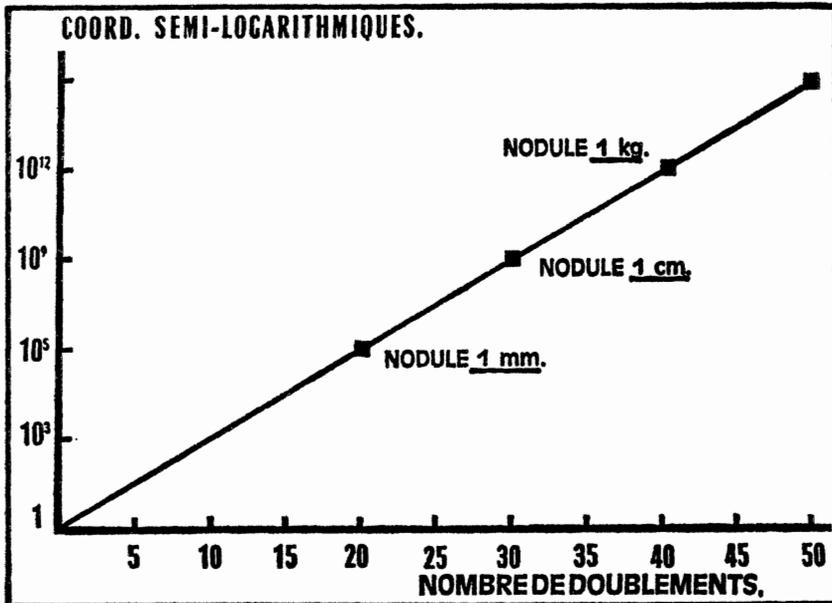
### 3° Stade et période d'intervention.

Cette intervention thérapeutique doit-elle être continue, la néogénèse pouvant survenir n'importe quand ? Autrement dit, le traitement, préventif d'une promotion clinique, nécessite-t-il une intervention permanente ?

Il est établi que le développement massique de la néogénèse suit une courbe exponentielle, variable avec la forme histologique et le biotope cellulaire, mais dont le profil est constant. « La courbe de croissance observée est compatible avec un modèle exponentiel simple (Rambert, Malaise, Laugier).

« Le temps de doublement en volume est constant pour une tumeur donnée. Cette loi capitale fut énoncée par Mottram en 1935. De nombreux travaux expérimentaux et cliniques ont permis de l'établir avec une certitude raisonnable. Si l'on admet que la première cellule cancéreuse, « qui suffit à tuer l'organisme qui en est porteur », a un diamètre 10  $\mu$ , il s'ensuit qu'il faut vingt doublements en volume pour aboutir à une tumeur de 1 mm de diamètre, et 30 doublements pour aboutir à la zone de dépistage (1 cm de diamètre). Au 40<sup>e</sup> doublement, la tumeur pèserait 1 kg et l'on entre dans la zone de mortalité, si aucun organe vital n'a été lésé auparavant ».

Ce que traduit la représentation graphique fondamentale de V. Collins.



Représentation graphique  
de la croissance exponentielle d'une tumeur hypothétique.

« Ces données signifient que pour un temps de doublement de 100 jours (plutôt satisfaisant, en matière de cancer bronchique), il s'écoule huit ans entre l'éclosion de la première cellule et le dépistage, et moins de trois ans entre le dépistage et la mort. La thérapeutique ne peut être offerte, aujourd'hui, que dans le dernier quart de l'évolution d'une tumeur » (Brael, Chahinian, *P.M.*, 1-3-69). « Ceci démontre combien est actuellement illusoire l'effort pour un diagnostic précoce du cancer » (Kreis) (1).

Ainsi, « ce que nous constatons au moment où le cancer se manifeste pour la première fois, même si ce début apparent n'est pas grossièrement clinique, mais correspond au résultat d'un examen qui révèle un cancer asymptomatique, ce n'est pas le début réel de la maladie. Nous assistons à l'émergence d'un processus qui se poursuivait depuis de longues années » (Denoix). La représentation graphique de la croissance de la néogénèse traduit clairement ce phénomène si l'on tient compte qu'une masse de 1 cc est nécessaire à cette émergence clinique.

Ainsi donc, la courbe de développement massique de la néogénèse comporte un segment initial très long sur l'abscisse du temps, avant l'ascension de la courbe suivant une progression géométrique. La durée de ce segment initial est variable suivant les formes, et les auteurs, mais se traduit par mois à décennies (hormis le chorio-épithéliome non autogénique).

On peut poser que le traitement éradicateur peut intervenir en début de courbe, dont l'étiage est prolongé et s'étale sur des

---

(1) Cette dynamique de la néogénèse procède de règles générales, applicables même à la métastase :

« A partir de mesures faites sur téléradiographies pulmonaires successives, le temps de dédoublement (TD) des métastases pulmonaires de 90 malades a été calculé selon une méthode graphique dérivée de celle de Collins.

Les résultats, groupés par localisations et grands cadres histopathologiques, sont confrontés aux différents paramètres cancérologiques : âge, survie, espace libre. Ils permettent d'énoncer les propositions suivantes :

— La croissance des métastases pulmonaires humaines s'effectue, durant la période d'observation, selon un mode exponentiel.

— Deux métastases de taille voisine chez le même malade exhibent des TD identiques.

— Le TD d'une métastase dépend de l'organe receveur.

— Le TD de la métastase dépend de l'âge du malade.

— Il existe une relation entre le TD de la métastase et le TD de la tumeur primitive du même malade.

— La radiosensibilité d'une métastase pulmonaire est inversement proportionnelle à son temps de doublement.

— La chimio-sensibilité d'une métastase est inversement proportionnelle au T.D.

— Après irradiation ou chimiothérapie, le TD revient au taux initial. »  
(Marqués.)

mois. Donc l'intervention éradicatrice ne requiert pas la continuité.

On peut admettre, pour cette procédure préventive, la même périodicité de un an ou six mois qui est admise comme règle générale dans le dépistage systématique actuel. Elle peut être modulée :

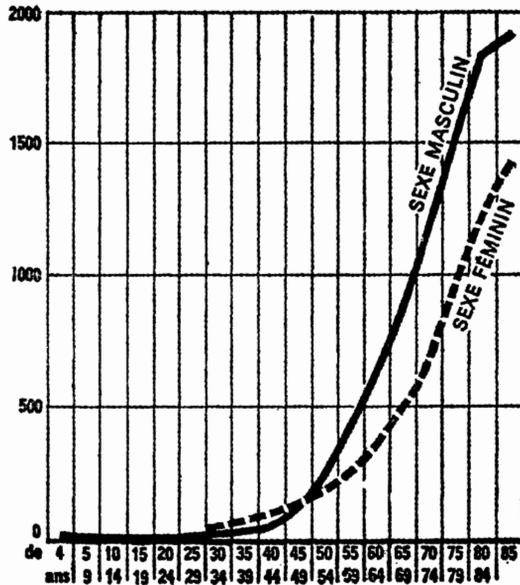
- par l'âge du sujet par rapport à la courbe de cancérisation générale ;
- par des considérations particulières impliquant l'hérédité, l'état pathologique général, l'existence d'états précancéreux ou la psychologie du sujet ;
- par la possibilité d'associer au temps d'éradication de la dysplasie une utilisation ultérieure peu astreignante d'adjuvants des lignées orthoplasiques.

Une procédure annuelle, arbitraire mais satisfaisante, peut être retenue.

#### 4° *Âge et incidence statistique.*

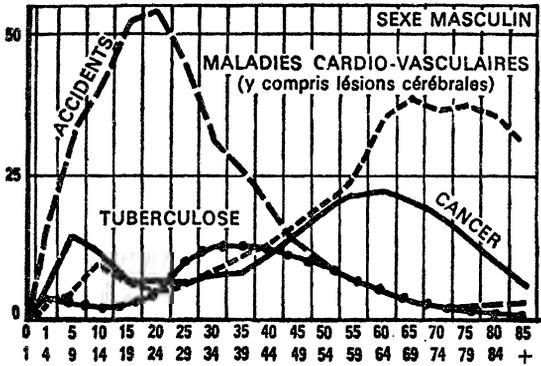
Quelle est la période de vie électorale pour l'application de cette procédure ?

Sur ce graphique est représentée la mortalité attribuée au cancer, non compris les leucémies, par rapport à 100 000 habitants de chaque groupe d'âge. L'accroissement commence aussi vers 40 ans, mais est moins brutal que pour les maladies cardio-vasculaires; la différenciation est assez nette entre les deux sexes. L'allure de la courbe ne serait pas sensiblement modifiée si on faisait intervenir les leucémies. (D'après Moine.)



L'observation de l'exponentielle de mortalité se situe de 40 à 75 ans, sans exclusive mais sans intérêt statistique pour les autres périodes.

L'objectif primordial est d'écrêter le dôme de la courbe se situant de 45 à 75 ans, ou de le reporter à un âge plus avancé où l'évolutivité et la morbidité sont moindres.



Sur ce graphique, les taux de mortalité d'après ses différentes causes principales sont évalués par tranches d'âge de 5 ans et rapportés dans chaque tranche à 100 décès généraux. On remarque l'importance des décès par accidents jusque vers 40 ans. Mais celle des affections cardio-vasculaires s'accroît très fortement avec l'âge et atteint son maximum chez le vieillard ; elles deviennent alors la cause principale de décès. (D'après Candiotti et Moine.)

#### EFFICACITÉ GÉNÉRALE DE LA PROCÉDURE.

La procédure préventive étant légitime, requérant une intervention réduite, discontinuée, périodique, peut-on envisager une action qui ne soit pas spécifique de chaque colonie cellulaire mais ait une efficacité générale.

— Oui et pour quatre raisons :

1) Des facteurs biologiques généraux interviennent sur le biotope cellulaire. Ceux qui favorisent le clône dysplasique dans sa compétition avec la lignée orthoplasique le font sans exclusive ni spécificité. Ils interviennent directement sur la régulation de la mitose, et la structure chromatique est identique pour toutes les cellules du soma.

L'intervention préventive sur le biotope cellulaire, éliminant ou réduisant ces facteurs, agit sur la totalité des colonies cellulaires en maintenant la dominance de la lignée orthoplasique.

2) Corollairement, tout facteur favorable à la lignée orthoplasique est à majorer dans la procédure.

3) L'exérèse et l'irradiation constituent des procédés permettant de réduire focalement la masse dysplasique.

Mais la chimiothérapie et l'hormonothérapie ont une portée générale. Ce sont d'ailleurs les seules armes dont on dispose au stade avancé de l'évolution cancéreuse et elles sont efficaces. Elles peuvent être déterminantes au stade paucicellulaire de la néogénèse, « les effets de la chimiothérapie étant presque toujours inversement proportionnels à la quantité de tissu cancéreux » (Adenis).

4) Il est possible de provoquer une déplétion anabolique générale.

Donc, dans le cas où la tension anabolique, stimulatrice de la cytopoièse d'une colonie, excède le potentiel de réponse assumé par la lignée orthoplasique, ce qui constitue un état susceptible d'induire une néogénèse continue,

a) Une déplétion de cette stimulation permet à la colonie de retrouver une réceptivité suffisante de la lignée orthoplasique, de « recharger » sa réserve quiescente en cellules en interphase, et d'éviter d'avoir recours à ses individus mutés.

b) Cette déplétion prolongée peut être correctrice du déséquilibre du statut anabolisme-réceptivité.

c) Elle fait, de toute manière, gagner du temps. Et ce faisant, elle permet, par des procédures répétées si besoin est, le rétablissement d'une involution isochronique des colonies, anabolique et réceptrice, en corrélation. La quiescence de la première, en délestant la charge de réceptivité de la seconde, tend à rétablir l'équilibre et le retour, dont les chances augmentent avec le temps, à une involution harmonieuse. Par analogie avec le groupement d'atomes que constitue une étoile, il vaut mieux souffrir de variabilité, être une étoile « variable » qu'une « nova » ou « supernova » explosant par maintien d'une tension interne.

L'objectif de la procédure n'est d'ailleurs pas une éradication systématique de tous les clones dysplasiques en puissance, mais celui d'une réduction statistique.

#### En résumé :

— Le taux de guérison d'une néogénèse à son stade de développement initial, infraclinique, est proche du taux absolu. La prévention systématique est donc souhaitable.

— Le traitement éradicateur qu'elle impose est proportionnel au développement de la néogénèse, donc la prévention est peu astreignante.

— La néogénèse ayant un développement massif dont le profil est une fonction géométrique, l'intervention peut être discontinue.

— L'incidence statistique de la cancérisation répondant à une courbe en dôme, la procédure de prévention peut être limitée à une période de vie.

— La procédure préventive doit associer trois actions :

a) Une minoration de la stimulation anabolique pour éviter le recours à une hyperplasie compensatrice viciée.

b) Une intervention sur le biotope cellulaire destinée à maintenir la dominance de la lignée orthoplasique.

c) Une attaque éradicatrice directe de la dysplasie.

Le but fondamental est de permettre le rétablissement d'une réserve quiescente suffisamment nantie en individus orthoplasiques pour que les dysplasiques perdent leur chance de promotion.

Pour ce faire, et dans l'ignorance où nous sommes, et où nous nous plaçons a priori, de la colonie qui sera la première défaillante, il convient de :

1° Abaisser le niveau métabolique général pour obtenir une déplétion globale des stimulations, soulageant ainsi les colonies les plus appauvries ou les plus sollicitées, et leur évitant le recours à une hyperplasie compensatrice viciée.

2° Favoriser, par les divers facteurs biologiques connus, le maintien de la dominance de la lignée orthoplasique sur la dysplasique.

3° Agresser, en fin de procédure, l'ensemble des colonies par une chimiothérapie cytotoxique.

Aucune chimiothérapie ne présente une action cytolytique qui soit élective et affecte exclusivement la souche dysplasique. Mais cette dernière est nécessairement perdante car elle en constitue la victime privilégiée. Car toute agression caryoclasique a un effet qui est directement fonction de l'indice caryocinétique du groupement cellulaire concerné. Or, la souche dysplasique présente une fertilité et un indice caryocinétique plus élevés que la lignée saine : c'est d'ailleurs son caractère essentiel.

L'indice caryocinétique général, c'est-à-dire le taux de cellules se trouvant simultanément en phase mitotique dans l'organisme, est, dans des conditions normales, de 3 % de la totalité des cellules génératrices et fonctionnelles.

La mitose ne constitue qu'une phase très brève du cycle cellulaire, d'une durée de quelques heures, pendant laquelle la garniture chromatique est reconstituée et constitue une cible pour le poison caryoclasique, ou permet la traduction de son action préalable.

La période de l'interphase, de quiescence, s'étale sur jours et semaines suivant la colonie.

La dysplasie, qui respecte le cycle mitotique, mais se caractérise par un indice cinétique élevé, est proportionnellement plus lysée que la lignée orthoplasique au cours d'une action cytotoxique,

Et ce phénomène est encore majoré si l'on a provoqué préalablement une quiescence fonctionnelle de la colonie en réduisant sa stimulation anabolique, ce qui a pour conséquence de réduire encore le taux des cellules orthoplasiques en cinèse, et d'augmenter, ce faisant, dans la même proportion, celui des cellules en interphase qui échappent à l'agression.

La procédure d'agression, de « chasse » des dysplasies, doit donc se situer électivement à la fin de la procédure orthoplasante préalable.

Cette purge des clones dysplasiques paucicellulaires annihile leur chance de promotion, de fixation et de viabilité, d'autant plus que le biotope cellulaire a été préparé à cet effet. Et si « la chimiothérapie est d'autant plus active que la masse cancéreuse est faible », il y a tout intérêt à rechercher de surcroît la mise en œuvre d'une procédure chimique légère que permet la cure orthoplasante préalable.

Procédons à une énumération succincte, schématique, non exclusive, des divers procédés favorables à la cure orthoplasante, à la flexion du biotope cellulaire en un sens défavorable aux dysplasies dans leur compétition, et à la purge terminale de ces clones.

Le but de l'étude étant essentiellement d'ouvrir une voie, de déterminer des lignes directrices, d'introduire la biologie générale dans une procédure préventive, nous excluons nombre de modalités d'action que permettrait l'immense arsenal thérapeutique.

Adoptons, comme critères de choix, les procédés d'une innocuité complète, de la plus grande simplicité, d'utilisation la moins astreignante, et d'usage suffisamment répandu ou ancien pour exclure la nécessité d'une expérimentation préalable sur leur toxicité.

Certains de ces procédés ont des effets contradictoires ou requièrent une corrélation dans le temps de leur application, ce qui nécessite une étude pharmacologique de leur intégration.

*Il ne faut ni respecter les vieilles erreurs,  
ni se lasser des vieilles vérités.*

J. ROSTAND.

## A. — DEPLETION ANABOLIQUE.

L'automobiliste consciencieux veille à ce que le réservoir de son engin soit toujours nanti d'une quantité de carburant suffisante pour éviter l'aspiration des sédiments, dont le dépôt s'accroît avec le temps. Il doit agir avec la même prudence envers les réserves quiescentes de ses colonies cellulaires pour éviter la mobilisation de leurs éléments dysplasiques, leur « aspiration » qui serait le résultat d'une insuffisance des réserves quiescentes ou d'une stimulation cytopoïétique excessive.

Il s'impose donc, préalablement à toute procédure, de réduire la cytopoïèse générale du soma, donc son anabolisme. Le premier et le plus simple des procédés consiste dans la :

### 1° RÉDUCTION DES FACTEURS QUANTITATIFS DE NUTRITION.

C'est un des éléments d'autant plus fondamental de la procédure que « l'on n'a signalé de diminution appréciable du métabolisme basal qu'à la suite de restrictions alimentaires prolongées (Polonovski). Il convient donc que cette réduction des apports soit suffisamment prolongée. A-t-on déjà la preuve de son incidence sur la cancérisation et quelle doit être sa durée ?

a) On en a la preuve. « D'un point de vue général, la cancérisation par agents chimiques est, le plus souvent, inhibée par l'administration de régimes pauvres en calories, ainsi que l'ont souligné Stamer, Tannenbaum, Engel, Boutwell, Silverstone » (Truhaut).

b) Tous les expérimentateurs observent le phénomène depuis les premiers travaux de Tannenbaum en 1940 : « les cancers expérimentaux sont moins nombreux et apparaissent plus tardivement chez les animaux carencés » et « il existe un rapport direct entre le degré de carence alimentaire et le pourcentage d'inhibition des cancers ».

c) Cette corrélation est confirmée pour le cancer greffé depuis qu'elle fut établie par Moreski : « la restriction calorique freine l'évolution du cancer greffé ».

Une distinction capitale fut établie par Sugiura et Benedict en 1926 : la résistance à la greffe (greffe de Flexner) est importante si l'animal est préalablement carencé quantitativement, sans privation qualitative. Elle est peu efficace chez l'animal dont la greffe est en pleine évolution. De ces observations, confirmées par Bisschoff, Long, Rous, Hill, se dégagent l'obligation de maintenir les caractères qualitatifs des ingestats et l'intérêt que présente cette action aux stades paucicellulaires de la néogénèse, qui est celui à considérer dans une procédure préventive.

d) Corollairement, en preuve à contrario, s'oppose l'influence aggravante de la saturation, en particulier des apports glucidiques (Moreski, Rondoni).

En pathologie humaine, le MIT (Metabolic intermediar Test) est régulièrement anormal dans le cancer humain (Daubresse, Slosse, Reding, Rodhenburg, Krehbiel, Bernhard, Fridenwald, Grove).

On peut poser que la réduction calorique — et non la carence prolongée jusqu'à un effet hypoplasiant — est un réducteur métabolique défavorisant la néogénèse.

e) Tous les facteurs accélérant le turn-over cellulaire mino-risent nécessairement la longévité, la cellule ayant un potentiel de divisions limité (Bourlière). On observe en effet une réduction de longévité si la stimulation est anormalement élevée, comme dans l'hyperpituitarisme, le métabolisme augmenté, comme dans l'hyperthyroïdie, ou sollicité, comme dans la pléthore (statistiques de la Mutual Life et de la Metropolitan Life). L'épuisement plus rapide de ce potentiel cinétique s'associe corollairement, dans la pléthore, à des nécessités plus précoces de suppléance et donc de néogénèse.

f) Quelle durée doit avoir cette période de déplétion métabolique ?

— Elle doit être suffisante pour :

1. réduire le métabolisme basal (Polonovski) ;
2. provoquer une flexion acidotique dont nous verrons l'importance : « L'acidose s'observe en dehors du diabète, dans le jeûne » (Savy) ;
3. permettre la fixation et la recharge en cation orthoplasiant : « Pour parvenir à recharger les cellules en magnésium, il faut des traitements prolongés. »

Comme cette dernière condition requiert le délai le plus long, c'est par elle qu'il convient de définir la durée de la pro-

cédure. Pour que toute cellule puisse effectuer la synthèse de l'ARN de sa cinétide avec un cathion orthoplasique, il est nécessaire que la procédure s'étale sur la durée d'un « turn-over » cellulaire général de la totalité des cellules du soma. Est-ce à dire qu'elle doit s'étendre sur plus de 2 mois ?

Le délai peut être notablement réduit. En effet, plus l'organisme vieillit, plus le turn-over de l'ARN cellulaire s'accroît. Ce qui se conçoit. L'homéostasie doit être maintenue, mais les colonies s'appauvrissant en individus cellulaires constitutifs, leur sollicitation mitotique — et donc la fréquence de la synthèse de l'ARN de la cinétide — s'accroît.

C'est ainsi que « V.J. Wulff et coll. étudient le métabolisme de l'acide ribonucléique chez les rongeurs jeunes et chez les vieux. En injectant de la H3 cytidine et en examinant un extrait de noyau de cellules hépatiques de jeunes et de vieux rats, on confirme les résultats autoradiographiques montrant que la cytidine marquée est incorporée plus intensément chez les vieux que chez les jeunes. Il y aurait un accroissement de l'ADN lié aux histones et une régression accrue de l'ADN orienté vers la synthèse de l'ARN avec accroissement du turn-over de l'ARN nucléaire » (Strehler, rapp. Laborit).

L'accroissement du turn-over de l'ARN cinétique de la cellule s'accroît avec l'âge, et la procédure ayant son indication à un âge déjà avancé, on peut réduire sa durée dans une proportion appréciable. Tenu compte, en outre, que lorsque la majorité des cellules ont effectué une mitose dans un biotope cellulaire orthoplasique, celui-ci va se maintenir nécessairement pendant un délai variable, on peut retenir d'une manière arbitraire, mais satisfaisante, une durée de 6 semaines ou de quatre décades pour la procédure.

g) Quelle période de l'année convient électivement pour cette procédure de déplétion calorique ?

A la fin de la période hivernale. Cette réduction est compatible avec les besoins saisonniers, qui diminuent.

En outre, les réserves lipidiques hivernales sont devenues inutiles. L'homme, en remaniant son biotope (vêtue, chauffage, saturation alimentaire hivernale) a exclu l'hypoplasie naturelle qui est de règle pour les autres mammifères à cette période et qui enclenche le cycle reproductif par modulation gonadotrope de la stimuline hypophysaire (*Néopostulats*, p. 85). Il rétablit ainsi un cycle naturel que respectent ses congénères phylogéniques, qui ne présentent pas la même incidence de cancérisation. La consommation de ces réserves favorise en outre la flexion acidotique qui s'associe à la déplétion métabolique et dont nous verrons l'importance.

Cette déplétion n'a pas pour objectif l'obtention d'un amaigrissement, qui ne doit en être que la traduction. Elle peut en fournir l'occasion si l'état du sujet en pose l'indication. L'essen-

tiel est qu'un délestage pondéral, aussi réduit soit-il, prouve que la quiescence anabolique est induite et qu'une certaine consommation des réserves favorise l'acidose.

## 2° FACTEURS QUALITATIFS DES INGESTATS.

a) Les apports alimentaires doivent être évidemment pauvres en facteurs cytopoïétiques pour éviter une stimulation.

Expérimentalement, les ingestats de tissu musculaire non cuit abrègent la vie des rats cancéreux (Caylor, Baldes).

Cliniquement, l'anorexie élective du cancéreux évolutif pour les viandes crues, riches en trophènes, traduit un mécanisme réflexe de finalité biologique de défense.

b) Les ingestats doivent être pauvres en aliments cholestérogènes : « Certains composés cancérigènes, parmi les plus actifs, et en particulier le méthylcholanthrène, ont des rapports étroits de constitution avec des substances existant normalement dans l'organisme » (Truhaut). « Ces substances appartiennent au groupe des stéroïdes : en particulier le cholestérol, les acides biliaires, la vitamine D<sub>2</sub>, les hormones cortico-surrénales, sexuelles, etc. Tous ces composés renferment un cycle pentagonal accolé à un cycle phénanthrénique. Or, le squelette du phénanthrène se retrouve dans de nombreux carbures cancérigènes ».

c) Les ingestats ne peuvent être exclusivement végétaux pour la double raison que le régime végétarien est riche en ions de substitution, sels de Ca et Mg, allant à l'encontre de la fixation endocellulaire de l'ion orthoplasiant, et que par ailleurs leurs apports basiques ne favorisent pas la flexion acidotique s'ils sont excessifs.

d) Les ingestats doivent être pauvres en glucides. Ceux-ci favorisent directement la glycolyse de la cellule cancéreuse et « le tissu cancéreux — quel que fût l'âge et la grosseur de la tumeur — a toujours détruit de grandes quantités de sucre » (Warburg). Les travaux de Mauriac, Bonnard et Braunstein ont d'ailleurs démontré que « les tumeurs consomment d'autant plus de sucre qu'elles sont riches en cellules actives ».

Relevons à cet égard une intéressante observation de Warburg : « Le fructose, tout comme le glucose, est transformé par scission en acide lactique. Toutefois le sucre de canne n'est pas attaqué, d'où il appert que le cancer ne peut pas invertir le sucre de canne » (Stoffwechsel der Tumoren).

Il est donc souhaitable de limiter les apports glucidiques à ce type de sucre qui ne sert pas à la glycolyse de la tumeur cancéreuse.

e) L'apport en vitamine A doit être enrichi. « La vitamine A abaisse le métabolisme basal » (Cristol). Son effet sur la dynamique cellulaire est bien établi expérimentalement ; c'est

ainsi qu'elle retarde les métamorphoses des tétards. Nous verrons les réserves que comporte son utilisation.

### 3° FACTEURS DÉPLÉTIFS ASSOCIÉS.

Dans la limite où ils sont agonistes avec la procédure déplétive, on peut retenir l'action de certains facteurs associés.

a) L'insulinothérapie modérée, en induisant ou prolongeant une hypoglycémie, peut participer à carencer la cellule dysplasique en glucose que sa dynamique requiert.

b) « L'antipyrine abaisse le métabolisme de base tout en conservant la thermorégulation chimique, elle provoque donc une sorte d'hypothermie » (Missenard). Son utilisation va donc dans le sens recherché.

c) Les antithyroïdiens peuvent diminuer le métabolisme basal et abaisser le niveau homéostasique général. Ils freinent le turn-over cellulaire et augmentent, ce faisant, le taux de cellules en interphase quiescente. Confirmation de cet effet est établi par Braun qui « a pu démontrer que l'administration à l'animal, avant son irradiation, de produits qui ralentissent le fonctionnement thyroïdien, augmente considérablement ses chances de survie », témoignant ainsi du refoulement de la cellule dans l'interphase, où l'absence de garniture chromatique la protège contre l'agression du rayonnement en frustrant ce dernier de sa cible.

Leur utilisation peut être suivie d'un phénomène de rebond négativant la quiescence recherchée et nécessitant une freination hypophysaire, d'autant plus que Delsol envisage une hyper-sécrétion « stimulatrice somatotrope due à une réaction pituitaire qui s'exagèrerait devant l'inertie thyroïdienne », qu'il observe bien par exemple sur la métamorphose du tétard soumis au thio-uracile.

Parmi les nombreux ATS, on peut utiliser la carbimazole ou les dérivés du thio-uracile, « la posologie de ces drogues étant identique pour toutes les spécialités ».

La freination hypophysaire doit être nécessairement associée à l'usage des antithyroïdiens.

d) La freination hypophysaire. Nécessairement liée à l'utilisation des antithyroïdiens, elle a de surcroît une action directe sur la cytopoïèse.

Les néo-récepteurs privilégiés que constitue la néogénèse ont une avidité de stimuline proportionnelle à leur potentiel mitotique, qui est élevé. La quiescence que provoque l'inhibition hypophysaire leur est donc plus défavorable qu'aux récepteurs orthoplasiques.

On sait d'ailleurs à quel point l'injection de stimuline hypophysaire favorise la cancérisation expérimentale. Elle permet même de vaincre la résistance génétique à certains cancers expérimentaux comme le cancer mammaire chez la souris C 57 black résistant au facteur lacté (Muhbech, Boot).

À contrario, et corollairement, on sait aussi que l'hypophysectomie est un procédé thérapeutique de freination de la néogénèse. Et même, expérimentalement, « Moon a montré que par hypophysectomie on pouvait, chez le rat, supprimer complètement la formation des néoplasies spontanées » (Truhaut).

Cette freination hypophysaire est donc indiquée en raison de son effet direct, de sa nécessité si des antithyroïdiens sont utilisés, et de surcroît parce que la procédure hypoplasante somatique peut accentuer la modulation gonadotrope de la stimulation hypophysaire. C'est d'ailleurs ce phénomène qui enclenche les cycles reproductifs chez l'animal. Si cet effet présente peu d'inconvénients chez l'homme, la cancérisation des colonies génitales ou hormono-dépendantes prédomine statistiquement chez la femme, ce qui implique la nécessité d'une freination hypophysaire particulièrement à la préménopause.

Quel moyen choisir ? — Les procédés d'intervention directe sur l'hypophyse (inclusion d'yttrium 90 ou d'or 198) peuvent être retenus expérimentalement.

Cliniquement, le POP (paraoxypropriophénone), sans toxicité, dont l'action freinatrice porte électivement sur les modulations gonado et thyro-stimulatrices, constitue le produit de choix. La quiescence de la cytopoïèse qu'il provoque n'est pas inhibitrice des mitoses et reste sans action caryopexique.

D'autres facteurs, comme la trypsine, la chemotrypsine, la papaïne et l'amylase salivaire peuvent être envisagés. Ils inactivent les gonadostimulines chorioniques et l'on peut supposer que leur spectre d'action est plus large.

Il n'est jusqu'à l'urée dont Bisschoff signale dès 1944 que les solutions à fortes concentrations (40 %) dénaturent les stimulines, et dont les concentrations moindres sont susceptibles d'être actives ; cette action renforce probablement celle de l'acidose dans la corrélation négative constatée entre la cancérisation et la néphrite chronique.

e) Des facteurs physiques peuvent être retenus pour modifier le biotope cellulaire dans le sens désiré. Particulièrement l'altitude qui conjugue plusieurs effets agonistes orthoplasants :

— L'acclimatement à l'hypoxie de l'altitude s'accompagne expérimentalement d'un abaissement du métabolisme de base (Strumza).

— « Le séjour en altitude engendre, en premier lieu, une diminution de la réserve alcaline » (Guillerme), donc une flexion acidosique.

— « Le séjour en altitude engendre un abaissement de la glycémie. »

— « Les systèmes diastatiques sont également modifiés ; chez le cobaye maintenu en altitude fictive, en caisson à dépression, le taux de cytochrome C du muscle augmente considérablement » (Guillerme).

f) En procédure expérimentale, un autre facteur physique peut être retenu, l'hibernation, qui provoque une diminution générale du métabolisme.

Son effet sur la néogénèse est bien précisé expérimentalement.

« E.W. Wallace et ses collaborateurs ont démontré en 1942 que des souris badigeonnées de produits cancérigènes et maintenues à une température de 33°C environ développent leur cancer plus rapidement que les animaux vivant à quelque 18°C. Les travaux ultérieurs, de Rush et Kline notamment, ont confirmé ces premières expériences. »

La dynamique cellulaire éclaire le mécanisme de cet effet inhibiteur. « C'est à 42°C que la division s'opère le plus rapidement. Au-dessous de 24°C les mitoses commencées ne s'achèvent pas. Si les cellules sont alors replacées progressivement à leur température normale de développement, les mitoses reprennent leur cours et s'achèvent. » On comprend donc, qu'en suspendant la cytopoièse, on coupe l'herbe sous le pied aux cancérigènes, dont l'action est fondamentalement caryopexique et mutagène, et qui sont ainsi frustrés de génomes à altérer, les cellules susceptibles d'être victimes restant réfugiées dans l'interphase et n'accédant pas à la mitose où leur garniture chromatique se reconstitue.

Cette action thermique porte sur la cinèse des deux clones, ortho et dysplasique et n'est donc pas directement utilisable. Mais elle présente néanmoins un intérêt.

La température optimale de croissance est différente pour la cellule dysplasique et pour l'orthoplasique, en raison de la laxité de la synthèse enzymatique du génôme de la première qui se satisfait de catalyseurs substitutifs. Elle se situe pour la cellule orthoplasique à 42°, alors qu'elle est de 39° pour les cultures BHK (Vendrely, Chany). Au retour à une température normale, les cellules les plus cytopoiétiques sont les premières à se diviser, donc les dysplasiques. Et cette priorité est encore accentuée en raison du fait que la cellule dysplasique s'approche plus rapidement de sa température optimale de croissance que la cellule orthoplasique dont cette condition thermique optimale est plus tardive.

On peut utiliser ces deux phénomènes associés à la fin de la procédure, immédiatement avant l'éradication terminale de la dysplasie qui la clôture. Par ce procédé préalable, on filtre, au retour à une température normale, les deux clones et l'on permet une fixation prioritaire et élective du toxique sur la dysplasie.

Nous verrons que l'on peut encore accentuer cette fixation élective du toxique en associant, à la même phase préalable, une soustraction plasmatique qui stimule rapidement la cytopoièse, dans le but de rétablir le niveau homéostasique. Cette stimulation, qui se traduit par une explosion cinétique, complète la mise en condition pour l'obtention de l'effet maximum de la purge polychimiothérapique finale.

L'effet thermique sur la dynamique cellulaire est réalisé par l'hibernation pour toutes les colonies de l'organisme. Son utilisation peut être envisagée chez l'homme. « L'organisme des homéothermes supporte sans altération irréversible une hypothermie marquée. Chez l'homme, un refroidissement à 15°C, 16°C est facilement supporté » et, « au réchauffement, les appa-

reils nerveux commandant aux différentes homéostasies reprennent leur activité et le cortex lui-même n'est secondairement le siège d'aucun dysfonctionnement » (Binot).

La marge de garantie est donc large. Elle dépasse de beaucoup ce qui est nécessaire à l'action désirée sur la cinétique cellulaire. Les centres végétatifs récupèrent toutes leurs aptitudes fonctionnelles entre 25° et 30°C. C'est le seuil de l'hypothermie modérée, rapide, économique, sans nécessité d'appareillage, sans problème de banque de sang, sans héparinisation du sujet, permettant l'abaissement thermique à 30°C pendant 5 minutes. Ce qui est suffisant.

g) Au cours de la procédure, tout facteur susceptible de stimuler la cytopoïèse doit être exclu, hormis la préparation préalable à la purge polychimiothérapique terminale.

Parmi ces facteurs, la déperdition plasmatique est la plus contre-indiquée, car elle provoque, d'une manière réflexe, une stimulation cytopoïétique immédiate qui tend à rétablir les niveaux homéostatiques. Ce phénomène, parfaitement défini, par Binet et son école, trouve sa traduction la plus spectaculaire dans la jувénalisation — temporaire — provoquée chez l'animal par la spoliation plasmatique.

Il convient donc d'exclure les dons sanguins, de limiter les hémorragies d'affections susceptibles d'être particulièrement soustractives, comme la fibromatose utérine.

La déperdition plasmatique ne peut intervenir qu'en procédure unique, préalablement à l'action cytotoxique terminale.

h) Parmi les autres facteurs devant être éliminés, les traitements cortisoniques en cours sont à suspendre car ils provoquent « une stimulation somatique générale ».

C'est elle d'ailleurs qui conditionne les effets favorisants divers sur la néogénèse : elle facilite la diffusion des métastases (Lupis), accélère leur développement (Baserga), leur prolifération (Pomeroy), transforme les tumeurs régressives de Shope chez le lapin en volumineuses tumeurs nettement néoplasiques (Harel, Constantin), permet la prise de greffes de tumeurs humaines chez le hamster (Patterson, Toolen).

Quoique certains de ces effets sur la néogénèse soient dus à une immuno-dépression, il reste que les cortisoniques réalisent « une surrénalectomie médicale » (Gilbert, Dreyfus) en agissant comme « inhibiteur puissant et spécifique de l'action corticotrope » de la stimuline. Le résultat en est une stimulation générale, une mobilisation des réserves quiescentes et leur rapide épuisement : « L'augmentation du catabolisme protidique chez les sujets soumis à une corticothérapie prolongée favorise plus prématurément les stigmates d'épuisement cellulaire. »

Choisissons en exemple un effet macroscopiquement évident, les modifications cutanées : « la corticothérapie ne fait que précipiter prématurément, et sous une forme souvent majorée, l'apparition de manifestations qui sont le propre de la sénescence cutanée. Ces manifestations sous corticothérapie pourraient être comparées dans leur mécanisme aux vergetures corticoïdes rencontrées chez des sujets jeunes » (Colomb, Lartand).

En ce qui concerne la procédure de la cure orthoplasiante, une stimulation cortisonique, préalable à la chimiothérapie terminale, peut être associée aux autres facteurs cytopoïétiques déjà retenus, d'autant que cet effet est fugace, « inactif du jour au lendemain », « temporaire pour brillant qu'il soit ».

i) Pour parfaire la quiescence recherchée de la dynamique cellulaire générale, il convient d'associer quelques actions personnalisées, variables suivant les individus.

Certaines habitudes nocives sont à considérer. Le fumeur de cigarettes inhalant la fumée doit diminuer la stimulation sécrétoire bronchique en suspendant la consommation de tabac, ou en la modifiant pendant la procédure pour provoquer une quiescence des colonies muqueuse et glandulaire habituellement agressées : le changement de la cigarette par le cigare ramène le risque à celui que court le non-fumeur.

Le statut pathologique de l'individu peut requérir certaines indications adjuvantes. Pour ne prendre qu'un exemple, le sujet présentant une sigmoïdite diverticulaire peut associer pendant la procédure une diététique ou des topiques coliques visant à mettre au repos l'épithélium colique.

La procédure a pour objectif la minoration du taux général de cancérisation. Elle ne peut viser à l'éradication de formes à haute incidence, comme la néogénèse se développant sur recto-colite ulcéro-hémorragique, dont le taux est 150 fois plus élevé que la normale.

j) Les neuroplégiques ont une action déplétive sur l'hypo-physo-stimulation et inhibitrice sur la cytopoïèse (Becker, Abramoff, Pisciotta, de Wied).

Ils constituent donc des facteurs allant a priori dans le sens recherché, si leur utilisation est incidente et légère, car l'effet doit en être dissocié. En effet, l'action inhibitrice sur la cinétique cellulaire affecte plus la cellule orthoplasique que la dysplasique qui est plus exclue de la régulation nerveuse. Une action prolongée peut donc renforcer la compétitivité de la dysplasie. Et cet effet peut dominer l'effet déplétif sur la stimulation hypophysaire que présentent les neuroplégiques.

De plus, « comme la production d'anticorps dépend en partie de la division cellulaire, il apparaît logique que le chlorpromazine puisse affecter la réponse immunitaire », et « de fait, elle retarde la production d'anticorps consécutive à une stimulation primaire et supprime partiellement la réponse retardée » (Becker, Abramoff), de sorte que, nonobstant la déplétion hypophysaire, freinatrice de la néogénèse induite chez l'animal jeune, l'immuno-dépression peut favoriser le développement de cancers expérimentaux greffés allogéniques ou favoriser la phase d'infestation, préalable à la néogénèse des cancers d'induction virale.

Il serait intéressant de contrôler si ces conclusions théoriques corroborent les constats expérimentaux (P. Goret), d'autant que l'action bivalente, immuno-dépressive et de déplétion de l'hypophyso-stimulation, déjà susceptible d'avoir des effets variables suivant le protocole expérimental et l'âge des animaux, présente une variabilité encore accrue du fait que « l'action sur la sécrétion hypophysaire dépend de la dose, de la durée du traitement et de ses conditions, et de la température ambiante » (de Wied). De surcroît, « les effets sur l'activité hypophysaire sont compliqués par des actions manifestes sur l'organisme : influences métaboliques profondes, effets hémodynamiques et troubles marqués de la thermorégulation », de sorte « qu'il est difficile d'analyser l'action isolée de la drogue sur l'activité pituitaire ».

Le statut n'étant pas identique pour la néogénèse autogène humaine, en dehors éventuellement des périodes d'infestation virale, ce facteur peut toutefois être retenu en procédure courte et légère, d'autant que « de toutes les fonctions pituitaires, l'axe gonado-pituitaire semble le plus sensible à la drogue chez l'homme et l'animal » (de Wied). L'utilisation peut donc participer à inhiber une modulation gonadotrope, secondaire à la procédure, de la sécrétion hypophysaire.

Ces divers facteurs, par leur conjugaison, réduisent les niveaux homéostatiques, et la cytopoïèse qui les supporte.

Cette action est électivement favorable aux colonies les plus défaillantes dont la dynamique cellulaire est amenée à la quiescence, ce qui leur permet la reconstitution de réserves de cellules en interphase.

Simultanément, il convient de favoriser les lignées orthoplasiques dans leur compétition avec les clones dysplasiques paucicellulaires dont l'existence est a priori supposée.

## B. — FACTEURS FAVORISANT LE CLONE ORTHOPLASIQUE.

1° La procédure préventive doit mettre en jeu les facteurs favorisant les cellules orthoplasiques dans la compétition cellulaire. Sa durée doit être suffisante pour qu'un turn-over général permette à la quasi-totalité des cellules somatiques de passer par la phase mitotique et de participer ainsi à la cure orthoplasique de leur cinétide.

Parmi ces divers facteurs, la flexion du biotope cellulaire dans le sens de l'acidose constitue un état favorisant.

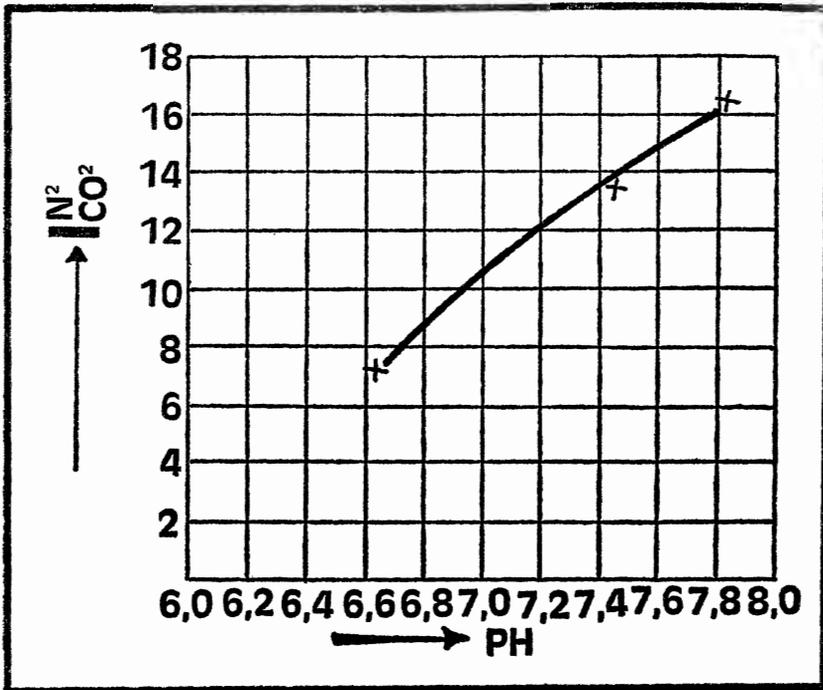
Le fait est connu depuis que Warburg l'établit en 1926 et est démontré en 1932 par Reding : « L'acidose constitue un état défavorable au développement de la cellule cancéreuse, l'alcalose contribue à son éclosion. »

Cette influence du pH du biotope cellulaire sur la dynamique de la dysplasie a été analysée par Warburg. Elle est cor-

roboree experimentalement et eclairc diverses constatations cliniques (p. 109). Observons-la de nouveau.

a) « Si nous considerons l'activite glycolytique de la cellule cancéreuse comme une de ses propriétés fondamentales, il devient intéressant d'étudier l'influence des variations du milieu, telles qu'elles se présentent dans l'organisme vivant. Le résultat est représenté graphiquement sur cette figure. »

« La glycolyse croît avec le pH. Si l'on s'imagine la courbe prolongée vers le bas jusqu'à l'axe des abscisses, il ressort que vers pH : 5,7 la glycolyse disparaît » (Warburg).



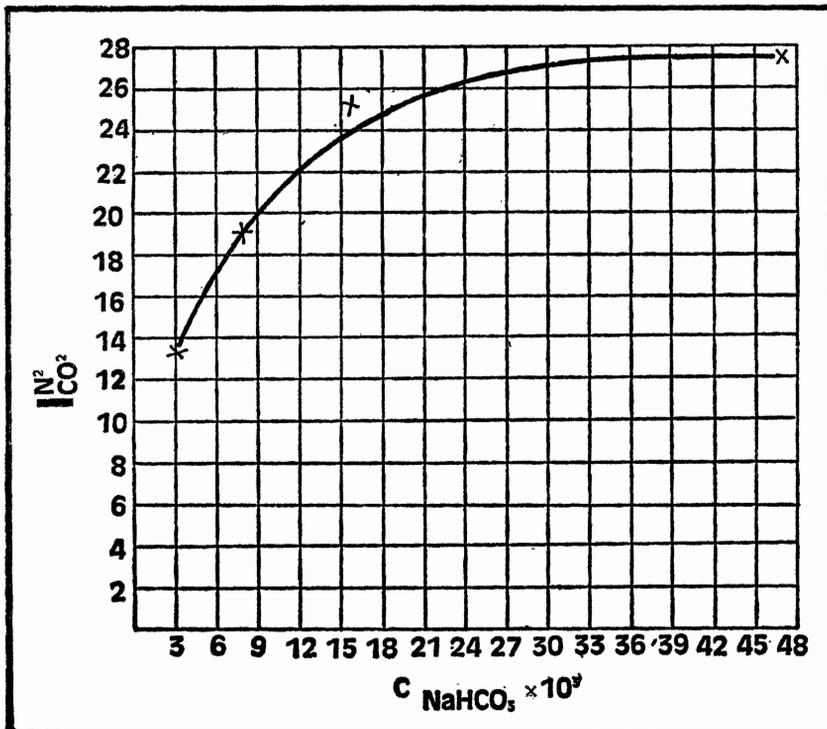
b) Warburg précise de plus l'influence de la concentration alcaline sur la glycolyse cellulaire tumorale.

« Fait-on croître la concentration en bicarbonate, tandis que la pression de gaz carbonique reste constante, le pH croît, et la glycolyse aussi. Même si l'on maintient le pH constant, en faisant croître la pression de gaz carbonique, la glycolyse ne reste pas constante, comme on pourrait s'y attendre, mais croît également. Il existe donc une action particulière du bicarbonate sur la glycolyse » (Warburg). Remarquons que « le bicarbonate peut être remplacé par d'autres sels, par exemple par du phosphate ; ce fait est sans importance en ce qui concerne le métabolisme dans le plasma ».

Ainsi, l'influence de l'équilibre acido-basique et le rôle de la réserve alcaline sont bien définis. Elle a sa traduction clinique et statistique.

Vol. % CO <sup>2</sup>	Concentration en bicarbonate Mol./litre		pH calculé	I <sub>CO<sup>2</sup></sub> <sup>N<sup>2</sup></sup>
1,0	3,1	10 <sup>-3</sup>	7,31	14,3
2,4	7,75	10 <sup>-3</sup>	7,29	19,0
4,3	15,5	10 <sup>-3</sup>	7,30	25,2
15,0	46,5	10 <sup>-3</sup>	7,18	26,1

Afin d'éliminer complètement l'influence du pH, nous ramenons les valeurs de I<sub>CO<sup>2</sup></sub><sup>N<sup>2</sup></sup>, à l'aide du graphique 16, à pH = 7,30. Il en résulte la courbe figurée en 17. La glycolyse croît — à pH constant — avec la concentration du bicarbonate.



c) On comprend que l'imprégnation du muscle strié par l'acide lactique maintient un pH qui ne permet ni la néogénèse musculaire ni même l'implantation de métastases (7 cas au total

rapportés dans la littérature mondiale), en dépit de la richesse du filtre vasculaire.

d) C'est la même flexion acidotique qui explique la corrélation négative observée entre le diabète non traité et la cancérisation. Ce rapport négatif est paradoxal si l'on observe que l'injection de glucose et les régimes riches en glucides favorisent la genèse des cancers expérimentaux, ce qui témoigne de l'influence primordiale du biotope cellulaire.

L'acidose qui accompagne le diabète grave (acide acétylacétique et bêta-hydroxybutyrique) peut aller jusqu'au coma acidotique.

On comprend que cette corrélation négative soit plus nette dans les statistiques anciennes (Bolz, Oosbreicher, Ducoing) que dans les récentes où elle s'estompe en raison de la rareté progressive des diabètes négligés et non corrigés.

e) C'est encore la même flexion du biotope cellulaire qui conditionne la corrélation négative du cancer et de la néphrite azotémique.

L'acidose due à la rétention des phosphates acides et de l'ammoniaque s'associe en outre à une hypermagnésinémie (Dor) dont nous observerons l'intérêt.

f) Il en est de même de la rareté du cancer chez les sujets athéromateux.

Cette corrélation négative est établie par de multiples statistiques : Carlson, Busch, Casper, Dungall, Elkless et confirmée par le rapport de Juret, Fauvet, Pierard, Chomette, Auriol, Massaré : « Il existe une corrélation négative franche entre cancer et athérome, puisque les chiffres globaux que nous avons obtenus apparaissent de 27,7 % d'athérome et indice de 1,99 chez les sujets cancéreux, contre 49,3 % et 2,33 chez les sujets non cancéreux ; peu influencée par le sexe, elle persiste jusqu'aux âges les plus avancés. » Cet antagonisme est tel qu'« il semble que l'organisme se trouve placé devant une alternative : entre l'artériosclérose et le cancer, il paraît devoir opérer un choix et un choix exclusif » (Peters).

La fréquence des néphrites latentes chez l'artériosclérose explique cette acidose à laquelle s'associent d'ailleurs d'autres modifications du biotope cellulaire favorable à la lignée orthoplasique :

— L'hypermagnésinémie, « qui s'élève jusqu'à 50 mg dans la néphrite au lieu de 25 mg » (D. Bertrand), est constante dans l'artériosclérose (Beerthezène, Gautier, Mauvernay).

— En outre, une minoration de stimulation hypophysaire défavorise les néo-récepteurs dysplasiques : « l'hypoplasie hypophysaire s'observe notamment dans les néphrites chroniques et dans l'hypertension artérielle (Roussy, Oberling).

g) L'influence de l'état acido-basique éclaire divers phénomènes de la dynamique cancéreuse : on lui a d'ailleurs attribué l'inactivation de la rétine inhibitrice du cancer et la stimulation de production de la promine qui lui est favorable (Nicolesco, Magneebade, Parshley) dans une expérimentation consistant à cytolysier les fibres musculaires par l'injection intramusculaire d'une solution concentrée de magnésium, libérant ainsi leur rétine. Nous retrouverons le lien qui unit cette flexion acido-sique à la magnésinémie.

On peut retrouver cette influence dans divers états d'induction cancéreuse. Pour ne prendre qu'un exemple, il est conséquent que l'achlorydrie du biotope cellulaire glandulaire gastrique soit permissive en même temps qu'inductrice de la cancérisation.

Inversement, tous les cas de guérison spontanée du cancer, dont le taux s'établit à 1 pour 90.000 (Boyers, Bashford, Everson, Cole) sont observés, d'une manière constante, à la suite d'hyperthermie élevée, quels que soient les germes responsables de cette pyrexie : « le seul point commun à toutes les observations de régression du cancer, c'est l'existence d'une fièvre élevée et prolongée » (Fauvet).

On attribue la guérison, dans ces cas, à l'interaction de mécanismes immunologiques différents localisés dans les mêmes protéines sanguines (Fauvet).

En fait, quel est l'effet de la fièvre sur le biotope cellulaire : « Il faut souligner l'importance de l'abaissement de la réserve alcaline. Toujours, nous avons noté, au cours de la fièvre provoquée chez le chien, un abaissement de cette réserve alcaline et un abaissement notable puisque nous avons relevé des chiffres de 30, de 24, de 19,5 » (L. Binet). « Dans des expériences ultérieures réalisées avec Laudet, nous avons confirmé l'exactitude de cette réaction. On ne peut invoquer une hyperventilation dans la détermination de ce fait. Même sous apomorphine s'opposant à la polypnée thermique, le phénomène est identique » (L. Binet).

Ainsi, la régression spontanée de cancers, toujours limités et torpides (hors le chorio-épithéliome non autogénique), est associée nécessairement à un état modifiant le biotope cellulaire dans le sens de l'acidose.

Il est probable qu'il s'y ajoute une brusque dérivation de la stimuline hypophysaire vers les colonies immunitaires, en intense cytopoièse, et que cette dérivation affaiblit la stimulation de la néogénèse déjà évoluée. Cette hyperfonction hypophysaire a d'ailleurs sa traduction histologique dans les affections pyrexiques intenses ou prolongées : « l'hyperplasie glandulaire peut exister au cours de maladies infectieuses aiguës comme la fièvre typhoïde, la variole, etc. » (Oberling, Roussy).

Comment obtenir cette flexion acidotique, favorable à la lignée orthoplasique dans la compétition cellulaire, et la maintenir en évitant qu'elle ne soit immédiatement neutralisée ?

— En intervenant d'une manière suffisamment prolongée ou répétée pour que la rééquilibration du pH ne soit pas immédiate. Enumérons quelques procédés.

1. « L'acidose s'observe, en dehors du diabète, dans le jeûne. Les corps cétoniques proviennent des graisses et des protéines incomplètement consommées, et leur combustion s'opère à la flamme des hydrates de carbone, que le régime peut supprimer. L'état d'acidose ainsi créé est neutralisé d'abord par la réserve alcaline du sang, mais celle-ci finit par s'épuiser » (Savy).

Notons que la réduction des ingestats et celle des apports glucidiques que comporte la procédure rentre donc dans le sens d'une intervention orthoplasique et est cohérente avec l'action prolongée recherchée sur le biotope cellulaire.

Elle permet à l'homme de reconstituer un état acidotique normal pour tous les mammifères à la fin de la période hivernale. Pendant cette période les mammifères ne disposent pas d'une saturation alimentaire et d'une protection calorifique artificielles, et consomment leurs réserves. Ils ne présentent pas la même incidence de cancérisation.

2. Certains procédés, a priori séduisants, sont peu efficaces. C'est ainsi que l'exercice musculaire doit être intensif pour provoquer une acidose, et l'hyperventilation pulmonaire qui l'accompagne peut provoquer une alcalose gazeuse.

De même, les ingestats massifs d'acides fixes peuvent être envisagés, mais ils sont rapidement compensés et des erreurs diététiques sont possibles. C'est ainsi que le citron, bien que de saveur acide, a une action alcalinisante.

Il convient plutôt de suspendre les habitudes antagonistes de l'effet recherché, et d'éviter d'augmenter la réserve alcaline. « On constate cette augmentation d'abord chez tous ceux qui absorbent un excès de bicarbonate de soude » (Rhem).

Il en est de même des apports excessifs en vitamine A et en vitamine du groupe B qui favorisent l'alcalose, ce qui est à considérer car :

— l'apport en vitamine A a été retenu en tant que modérateur métabolique. Il doit être limité toutefois, en raison de cette action antagoniste secondaire.

— dans une procédure expérimentale d'induction virale du cancer, la réduction du groupe vit. B est d'autant plus nécessaire qu'elle réduit l'action alcalosique du groupe et que, d'autre part, « La carence en vitamine B augmente la résistance au virus » (Lepine).

Il convient donc, tenu compte de la rapidité de la compensation, et de l'incertitude fréquente en ce qui concerne l'action à

terme sur la réserve alcaline, d'envisager des procédés de flexion de pH plus sûrs, d'autant plus que le contrôle que pourrait constituer la mesure de la réserve alcaline est bien incertain : « La mesure de la réserve alcaline a été longtemps la seule appréciation possible en pratique courante de l'équilibre acido-basique. Mais cette appréciation paraît fort imprécise ; elle n'est qu'un lointain reflet de l'équilibre acido-basique. On ne peut préjuger sur la valeur de la réserve alcaline, de la variation du pH sanguin » (Robillard).

Il reste que le régime carné est favorable à la flexion acidosique et le régime végétarien à l'augmentation du pH.

Examinons les procédés efficaces, rapides, d'application aisée, d'innocuité certaine, susceptibles de confirmer l'acidose. Ils sont médicamenteux et physiques.

3. Parmi de nombreuses drogues agissant dans ce sens, la plus indiquée, en raison de ses effets associés sur l'apport oxyphorique cellulaire, est la vitamine C. (L'acide ascorbique, dont l'organisme ne fait pas la synthèse, joue un rôle stabilisateur en rendant l'oxygène fixé lorsque le besoin s'en fait sentir.)

4. La plus simple est l'utilisation des salicylés. Ils présentent l'avantage simultané « d'augmenter la consommation d'oxygène des tissus et, après une phase d'alcalose respiratoire — par action stimulante sur le centre respiratoire — de produire à fortes doses une acidose respiratoire et métabolique » (M. Neuman). Le salicylisme (avec état d'acido-acétose) se traduit d'ailleurs par des symptômes d'acidose.

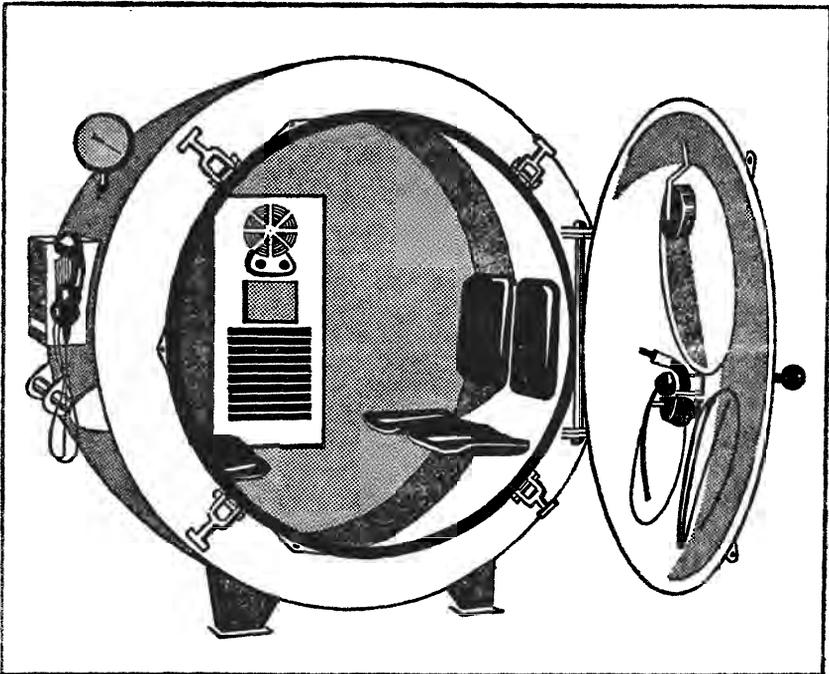
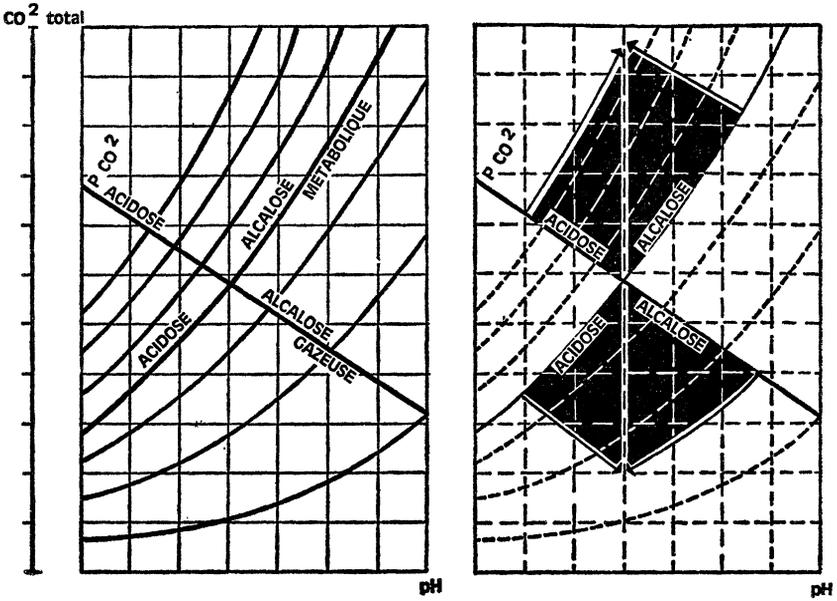
L'aspirine non tamponnée offre un moyen simple de provoquer une acidose par fortes doses. Une procédure, discontinuée dans l'application, peut être retenue : « en évitant l'association avec les anticoagulants » (Neuman), dont nous verrons l'intérêt.

5. On peut instaurer une flexion acidosique immédiate, sans recourir à l'épuisement progressif de la réserve alcaline, par un procédé physique, simple, sans actions secondaires. C'est l'hypobarisme.

Nous avons déjà retenu l'altitude dans la procédure en raison d'autres effets orthoplasants conjugués. « Le séjour en altitude entraîne une diminution de la réserve alcaline mais aussi un abaissement de la glycémie ; chez le cobaye maintenu en altitude fictive, en caisson à dépression, le taux de cytochrome C du muscle augmente considérablement » (Guillermé).

Le barotraumatisme que constitue la mise en dépression rapide provoque une chute de la réserve alcaline qui peut aboutir à une véritable intoxication acide (Cordier, Binet, Strumza). Chez l'animal respirant un air dont la pression partielle d'oxygène est abaissée, la réserve alcaline s'effondre de 50 volumes au départ, à 35 rapidement, puis à 25 et même à un chiffre

voisin de 4. « L'effondrement est d'autant plus rapide et plus marqué que la tension partielle de l'oxygène est basse. »



Les stimulations acidosiques répétées par hypobarisme constituent le procédé le plus séduisant, en raison de son action immédiate, sans effet secondaire, et de la simplicité de sa technique. Son innocuité est totale. Nous avons pratiqué plus de 10.000 applications dans le caisson de Bonn (*P.M.*, 8-1-66, *J.M.N.E.*, 1-12-66) sans aucun incident. En Hollande, Tromp n'en signale aucun dans l'utilisation de caissons multiplaces.

Certes, cet hypobarisme provoque une hypoxie. Mais son effet biologique est négligeable car « l'hypoxie provoquée entraîne une polyglobulie réactionnelle précoce et accentuée », « le taux de globules rouges, s'élevant d'un million et plus par mc en quelques minutes, passe rapidement de 4,5 - 5,4 millions à 5,5 - 6 millions à l'altitude de 1.800 m, pour atteindre 6 - 8,2 millions à 4.300 m. Le taux d'hémoglobine s'accroît de même et le pouvoir oxyphorique du sang s'élève corrélativement de 18 à 21 et 27 pour les mêmes paliers d'altitude » (Binet).

On peut donc tenir pour négligeable la courte période où l'hypoxie favorise la cellule dysplasique, d'autant que la polyglobulie réactionnelle est quasi immédiate et se prolonge (fondement des cures d'altitude de l'anémie).

6. Les facteurs de tension psychosomatiques, en tant que favorisant la néogénèse, ne peuvent faire l'objet de statistiques. Les praticiens les reconnaissent comme facteurs contributifs à l'écllosion de la néogénèse : « Il n'est pas jusqu'aux causes morales qui, peut-être par un déséquilibre troublant la nutrition cellulaire, ne puissent dans certains cas être invoquées comme raisons prédisposantes lorsque, et le cas est relativement fréquent, la tumeur apparaît à la suite de soucis et de chagrins profonds. »

Ce qui s'explique par l'alcalose qu'induisent les stresses moraux et affectifs. « Les émotions sont productrices de vago-tonie et d'alcalose » (Savy).

Ce qui implique que, le cas échéant, la correction médicamenteuse d'un état psychasthénique peut être indiquée.

### C. — EXCLUSION DES FACTEURS FAVORISANT LE CLONE DYSPLASIQUE.

Aux facteurs susceptibles de conditionner le biotope cellulaire dans un sens favorable à l'orthoplasie, il convient d'associer l'éradication de ceux qui favorisent la dysplasie dans la compétition cellulaire.

1. — La première nécessité est d'assurer un apport oxyphorique suffisant au biotope cellulaire, en éliminant les facteurs d'hypoxie.

« S'il survient dans un tissu une cause quelconque, mécanique ou inflammatoire, qui le prive d'oxygène, les cellules capables d'effectuer la glycolyse fermentative subsistent seules ; de

cette façon s'opère une sélection d'éléments cellulaires qui pourront, non seulement continuer à vivre, mais encore à se développer plus activement et entraîner la mort de leurs congénères. Ce tissu à fonction glycolytique prédominante est dévié dans le sens d'un tissu chimiquement néoplasique » (Warburg).

Et pourtant :

- l'hypoxie tissulaire est inéluctable avec l'âge, et le cancer ne l'est pas ;
- on observe même une corrélation négative entre l'artériosclérose hypoxiante, et le cancer ;
- « la pression d'oxygène dans le sang n'est utile qu'au transport de l'oxygène jusqu'à la mitochondrie, mais ne joue aucun rôle dans la régulation de la respiration tissulaire » (Lubbers et Kessler).

Il y a là une contradiction évidente, entre des phénomènes pourtant bien établis. Comment éclairer ce paradoxe ?

Reportons-nous à la dynamique cellulaire.

Le statut acido-basique humoral est un état général, intervenant à tous les stades de la néogénèse, quelle que soit son évolution.

L'hypoxie par contre ne peut en influencer que le stade initial, mono ou paucicellulaire. La carcinémie étant très rapide, dès la rupture de la basale, la dysplasie échappe précocément au statut vasculaire de son foyer d'éclosion. Ce statut ne peut intervenir qu'au stade initial de la compétition cellulaire entre la cellule dysplasique et ses voisines immédiates.

Mais, dans la procédure préventive dans laquelle nous nous situons, ce stade initial ne peut être négligé. L'hypoxie focale intervient dans le choix de la dysplasie qui sera promue en raison de sa situation privilégiée, si le statut anabolisme-réceptivité de la colonie exige une suppléance. Elle n'a en fait que valeur d'élection sans valeur d'induction.

Une action correctrice peut donc paraître accessoire. Elle reste toutefois utile parce que l'action préventive a pour objectif l'éradication de toute dysplasie, le nettoyage des colonies, et la minoration des chances de promotion d'un mutant qui pourrait trouver, dans la période immédiatement ultérieure, des chances de développement, aux hasards d'un état favorisant du biotope cellulaire.

On comprend ainsi pourquoi l'hyperoxygénation tissulaire, par hyperbarisme, n'a donné de résultats favorables que dans des formes très localisées et peu évolutives, lorsque la dominance dysplasique n'est pas encore absolue et irréversible, et que cet

effet bénéfique disparaît aux stades plus avancés de l'évolution de la néogénèse, allant jusqu'à favoriser le développement métastatique.

Ainsi, l'hypoxie est susceptible de favoriser la fixation de la cellule dysplasique, qui tolère une anaérobose relative, alors que le clone sain ne peut se diviser en hypoxie.

Il convient de corriger cet état pour favoriser la cellule saine dans sa compétition.

Dans ce but, de multiples procédés ont été utilisés.

a) Il convient préalablement de réduire le tabagisme qui, par la fixation oxycarbonique qu'il entraîne, réduit le potentiel oxyphorique sanguin : « Une cigarette dégage 20 à 30 cc d'oxyde de carbone, et un sujet qui fume a 12 % de moins d'oxygène dans le sang » (A. Barch). Cette réduction du pouvoir oxyphorique persiste même après l'abstention nocturne, si la consommation diurne excède 20 cigarettes.

b) L'utilisation de la cytochrome oxydase, de l'acide ascorbique, la pratique de la gymnastique respiratoire, vont dans le sens désiré.

De même, expérimentalement, l'ingestion d'eau oxygénée à 0,45 % (Holman) ou son injection : « un produit ancien et banal, l'eau oxygénée, reçoit un emploi nouveau ; injecté dans le courant sanguin, il augmente la sensibilité des tumeurs aux traitements ».

c) Mais l'écueil le plus important pour assurer au biotope cellulaire une concentration en oxygène suffisante pour garantir la dominance orthoplasique est, qu'avec l'âge, la voie artérielle oxyphorique se heurte à l'existence d'un processus d'organisation fibreuse histologiquement généralisé, cicatrisant les parenchymes au fur et à mesure de leur appauvrissement.

« L'oxygène vient-il à manquer à un mélange de cellules (en raison de pressions, de sclérose des vaisseaux, de présence de foyers infectieux, ou de toute autre cause), les cellules qui n'ont point d'activité glycolytique doivent nécessairement périr ; par contre les cellules qui ont une activité glycolytique peuvent continuer à vivre » (Warburg).

Comment corriger cette hypoxie focale et accéder aux aires cicatricielles ?

Par voie artérielle d'abord. Les agents fibrinolytiques, expérimentalement (Memorial Hospital, Rudali), empêchent l'apparition des métastases. De même, les anticoagulants ont un effet similaire.

Par procédé physique ensuite, si le réseau vasculaire encombré ne permet pas d'accéder aux microfoyers exclus. L'oxygénothérapie hyperbare permet de suroxygéner l'intimité tissulaire, d'une manière homogène, sans vecteur vasculaire, et rapidement.

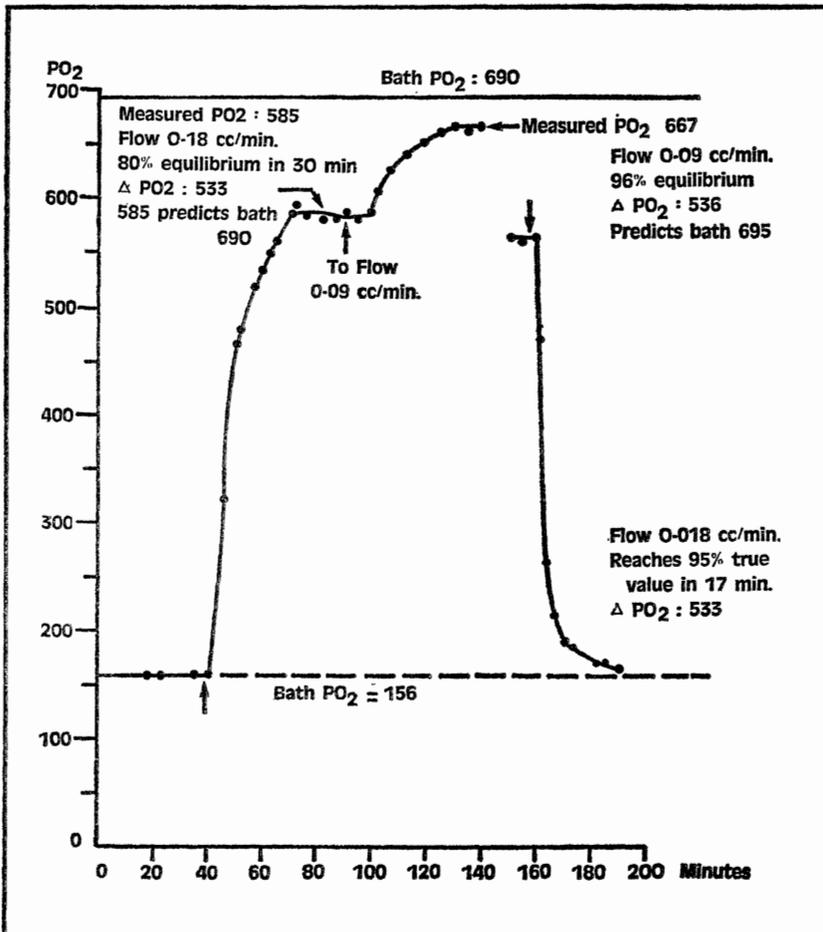
Elle constitue le procédé le plus électif et le plus séduisant en raison de son action générale, portant sur toutes les colonies cellulaires, quels que soient leur statut histologique, leur état involutionnel et celui de leur réseau vasculaire.

On peut donc envisager ce procédé au stade de la procédure préventive.

Quel est son principe ?

TISSUE OXYGEN TENSION STUDIES

RESPONSE CURVES  
Large Instantaneous PO<sub>2</sub> changes  
100 cm. Teflon Coil. 38° C.

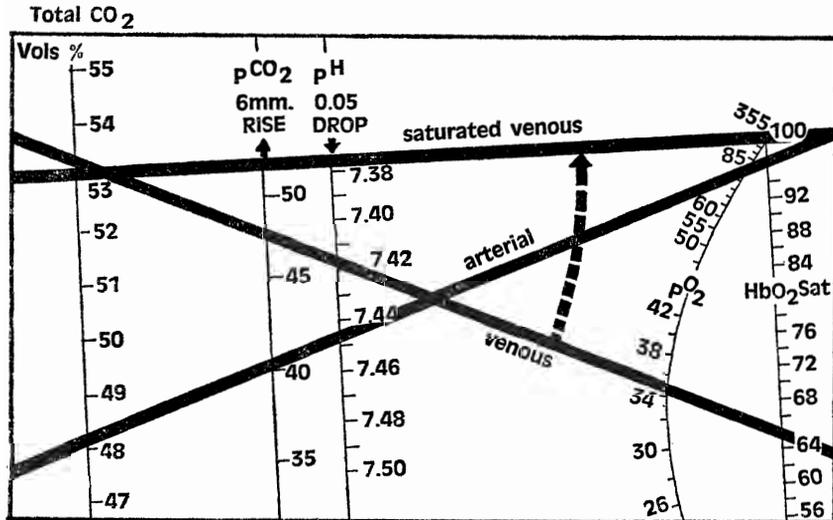


— « La saturation en oxygène du sang artériel est normalement aux environs de 96 à 98 %. Une élévation de la pression de  $O_2$  alvéolaire permet une saturation complète de l'hémoglobine qui ne pourra augmenter que de 98 à 100 % ».

« Par contre, la dissolution relevant des lois physiques de l'oxygène dans le sang artériel n'est pas limitée et augmente indéfiniment et proportionnellement à l'évolution de la pression  $O_2$  » (M. Flicoteaux).

« La fraction d'oxygène dissous dans le plasma est normalement de 0,3 vol. pour cent à la pression atmosphérique ; elle atteint 6 vol. pour cent lorsque le malade est soumis à une pression d'oxygène de 3 atmosphères. A cette concentration, la quantité d'oxygène dissous est suffisante pour assurer à elle seule la totalité des besoins en oxygène des tissus, sans qu'intervienne l'oxygène combiné à l'hémoglobine » (Voisin, Guerrin).

L'apport endo-tissulaire est tel que Boerema en 1956 réussit à faire vivre des porcs avec du dextrane saturé en oxygène au lieu de sang ( $O_2$  à 3 BAR) et Kylstra en 1962 permet la survie à des souris respirant dans l'eau (à 8 ATA), l'oxygène y étant dissous avec tamponnage par du tham.

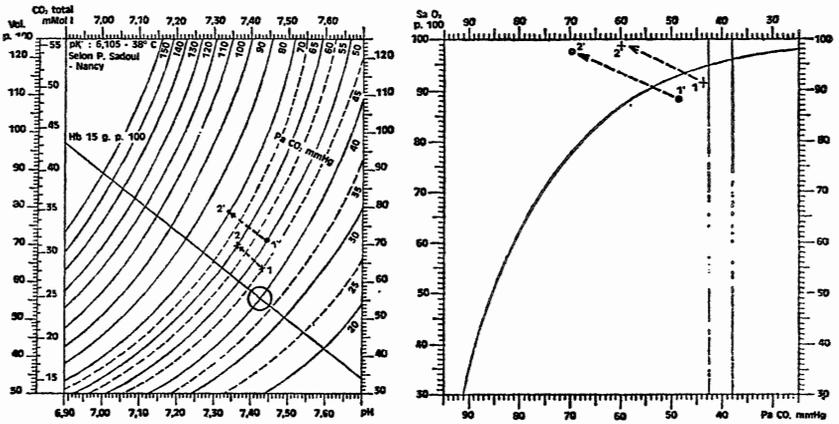


Acid base responses of venous blood oxygen saturation of the reduced haemoglobin. With a  $CO_2$  content of 53 vols. per cent. on the left and 64 per cent. venous haemoglobin oxygen saturation on the right, the venous pH is 7.42, and the  $PCO_2$  is 47 mm. Hg as read in the centre of the chart. With the same carbon dioxide content, but with 100 per cent. oxygen saturation of venous blood haemoglobin, the pH falls to 7.37 and the  $PCO_2$  rises to 53 mm. Hg. This acid-base shift results from the loss of isohydric buffering capacity when reduced haemoglobin is oxygenated. (After Henderson ; courtesy Yale University Press.)

Ce bain d'hyperoxygénation tissulaire générale, atteignant les foyers les plus hypoxiques par mécanisme purement physique, est d'application aisée par un appareillage qui comporte des caissons monoplaces, multiplaces, et de grandes chambres du type Boerema (longueur 13 m, diamètre 4 m 60). Il constitue un

des facteurs les plus antagonistes de la cellule dysplasique dans sa compétition avec la lignée saine, quand sa prévalence n'est pas acquise, aux stades initiaux du commensalisme.

La saturation tissulaire en oxygène s'effectue suivant une courbe exponentielle (Dill, Consolazio) et est réglable à volonté. La technique à des pressions de 2 - 3 A. est exempte de dangers et ne nécessite aucune technicité onéreuse ou complexe. En outre, « la saturation de l'hémoglobine par l'oxygène limite la capacité de fixation de CO<sup>2</sup>, favorisant l'apparition d'un acide hypercapnique » (Voisin). Observons les courbes suivantes qui mettent en évidence la flexion du pH.



	Sang artériel	pH	CO <sub>2</sub> total (Vol. %)	PaCO <sub>2</sub> (mm Hg)	SaO <sub>2</sub> (Vol. %)	PaO <sub>2</sub> (mm Hg)
+ cas I	air atmosphérique ....	1	7,40	45	92	63
	O <sub>2</sub> 40 p.100 10 min. ....	2	7,33	60	99	146
○ cas II	air atmosphérique ....	1'	7,42	70	88	64
	O <sub>2</sub> 50 p.100 .....	2'	7,32	82	97	95

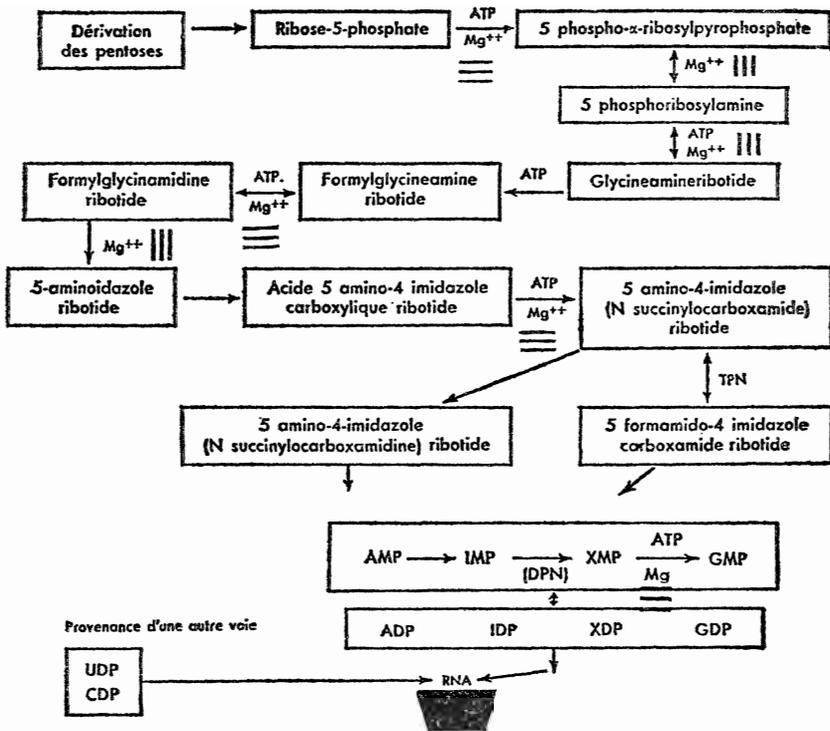
2. — Parmi les facteurs susceptibles de défavoriser la lignée dysplasique, le plus direct est l'apport suffisant du catalyseur orthoplasique, nécessaire à la synthèse normale de l'ARN de la cinétide cellulaire.

Nous avons considéré l'importance de ce coenzyme dans l'orthoplasie, qu'il conditionne directement, de la division cellulaire (p. 101). Les constats cliniques et statistiques sont évidents.

Au niveau cellulaire, cette influence a une nécessaire traduction, puisque la cinétide est en fait un gène privé d'ADN, de nature ARN (Darlington).

Revoyons ce schéma qui démontre à l'évidence que le magnésium intervient à tous les niveaux de cette synthèse.

Il est donc indispensable que la cellule puisse en disposer à l'état permanent, puisque « le magnésium est nécessaire pour la transmission des caractères héréditaires, et cela d'une façon directe » (Bertrand).



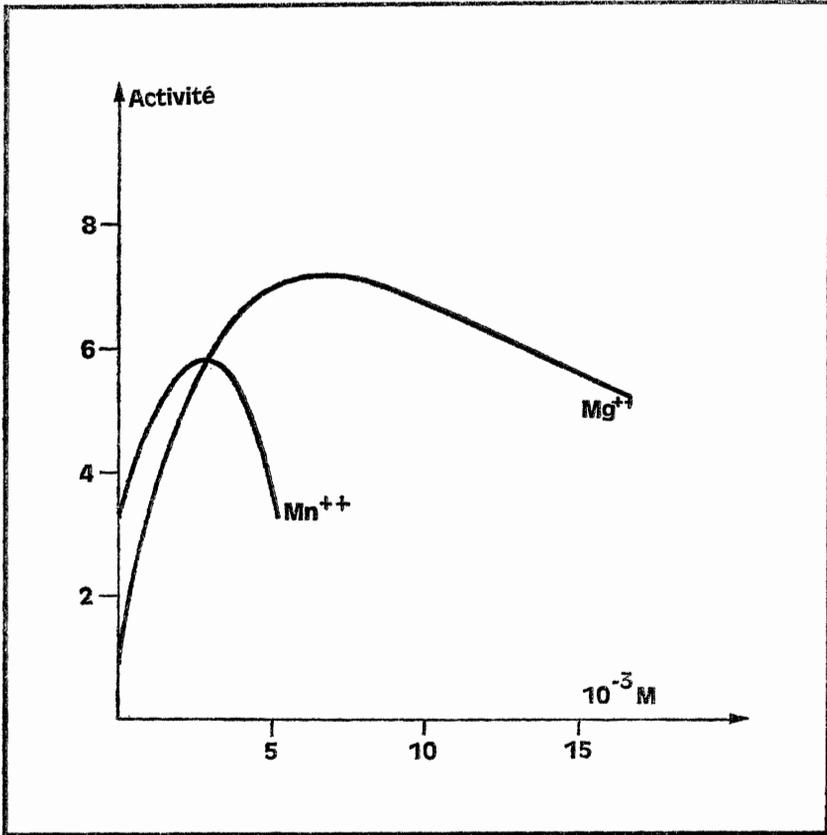
Vient-il à manquer ? La cellule tolère, pour effectuer cette synthèse, des ions de substitution, mais, ce faisant, elle altère son orthoplasie et se range dans le clan des cellules dysplasiques, ce qui appauvrit d'autant la lignée saine.

L'importance d'un apport suffisant en magnésium est telle qu'elle a pu constituer le fondement d'une théorie pathogénique. Nous avons vu, à l'examen de la théorie de Delbet, que l'hypomagnésinémie, si elle n'en constitue pas un facteur causal, instaure un état permissif ou adjuvant de la néogénèse, en affaiblissant la lignée orthoplasique et en favorisant les cellules dysplasiques, dont la sélectivité pour le coenzyme est plus lâche.

Revoyons les particularités de la fixation endocellulaire de ce catalyseur.

1° Le magnésium prévaut normalement.

Il convient donc d'en assurer un apport suffisant pendant le turn-over cellulaire général, de sorte que chaque cellule génératrice ait la possibilité d'effectuer une mitose avec l'ion orthoplasiant.



2° Cette prévalence dépend des concentrations des ions en présence.

De sorte qu'il convient de réduire au maximum l'apport en ions substitutifs. Il est illusoire d'espérer que les apports excessifs, dus aux habitudes culturelles actuelles, puissent être réduits. Mais il est possible d'exclure certains apports anormalement riches en ions substitutifs, comme les mollusques, pendant la procédure préventive.

De plus, la prévalence de l'ion orthoplasique dépendant de la concentration des ions en présence, l'apport magnésien doit être massif, ce qui est possible en raison de son innocuité et de l'élimination rénale du surplus.

3° La fixation et la recharge endocellulaires du magnésium sont extrêmement lentes. En fait, elles requièrent la phase mitotique pour être effectives.

Il convient donc de maintenir l'apport magnésien tout au long du turn-over et d'éviter toute discontinuité. Les besoins

quotidiens étant de 0,22 gr, cette dose doit être majorée pendant la procédure.

4° Le contrôle de la fixation par celui de la magnésinémie ne présente pas d'intérêt, car elle n'en constitue pas un témoin fidèle : « le magnésium, cation intracellulaire, peut avoir déserté les tissus où il est le plus indispensable, sans que cette carence se reflète sur le magnésium extra-cellulaire » (Parlier, Dumont). En effet, la fixation endocellulaire est de 70 mgr pour 20 mgr dans le plasma.

5° Il y a intérêt à instituer l'apport magnésien préalablement à la procédure de réduction métabolique, qui va freiner le turn-over.

Au surplus, la carence magnésienne ne constitue pas la seule qu'il faille corriger. On peut observer, par exemple, l'induction de cancers hypopharyngés par carence ferrique (Gernez, *P.M.*, 20-4-49, *Paris Médical*, 14-5-49). Mais la carence magnésienne est la plus importante, parce que de portée générale, en affectant directement la régulation mitotique de la totalité des cellules.

#### D. — ANTIMITOTHERAPIE TERMINALE.

A la fin de la procédure orthoplasante, le biotope cellulaire a progressivement acquis un statut favorable à la lignée saine et antagoniste des souches dysplasiques. La dominance de l'orthoplasie est donc assurée dans la compétition cellulaire, en cas de stimulation cytopoïétique de la colonie.

Au surplus, la quiescence induite par la déplétion métabolique générale a permis aux colonies de réorganiser et d'enrichir leurs réserves de cellules en interphase, disponibles pour toute sollicitation ultérieure, et suffisantes pour y répondre sans recours aux cellules dysplasiques.

Le biotope cellulaire devenu orthoplasique, les réserves quiescentes étant restaurées, les dysplasies sont condamnées à leur destin normal qui est celui de tout mutant : la disparition ou la rapide extinction de leur descendance.

Pour confirmer le résultat, on peut envisager, en fin de procédure, une agression directe éradicatrice de toutes les dysplasies supposées.

Convient-il en effet d'attendre l'émergence clinique de la néogénèse ? Non, car sa détection est nécessairement hasardeuse, ne peut concerner que quelques colonies, et est astreignante en raison des examens systématiques qu'elle implique. Au surplus elle n'est préventive que par abus de langage, car la néogénèse n'est décelable qu'à un stade déjà très avancé de sa prolifération, atteignant une masse minimale de 1 cc.

Si, comme le rappelle Denoix, la destruction de la dysplasie requiert une agression dont le quantum est proportionnel à la masse cellulaire, on peut considérer qu'une action éradicatrice a toutes les chances d'entraîner la disparition totale de la néogénèse, même par une procédure très limitée, si la masse en est infime, paucicellulaire, et bien loin de l'émergence clinique.

A quelle phase de la procédure effectuer cette chasse dysplasique, cette purge générale de tous les reliquats néogénétiques pouvant subsister après la cure orthoplasante ?

— A la période terminale de la procédure, quand le statut du biotope cellulaire et la restauration d'un potentiel de réceptivité satisfaisant des colonies ont déjà fragilisé et réduit la viabilité de ces reliquats résiduels.

Mais, au cours de la cure préventive, la déflation métabolique et la quiescence recherchée ne favorisent pas la fixation du cytotoxique, qui intervient électivement à la phase mitotique. En raison de cette quiescence volontairement induite, le toxique se fixerait sur les cellules accédant normalement à la phase mitotique, et la lignée saine en ferait les frais, aussi réduits soient-ils. C'est pourquoi, « on tentera d'atteindre les différentes phases du cycle de division et d'inhiber l'émergence des clones résistants » (Mathé).

Il est donc nécessaire de provoquer une stimulation cytopoïétique générale, brusque, à laquelle répondront en priorité les cellules les plus cinétiques, les dysplasiques, ainsi sorties de la phase Go. Ce faisant, on procède à un véritable filtrage cellulaire, et l'on soumet en priorité à l'effet du cytotoxique, les cellules dysplasiques, ce qui permet de réduire un peu plus le quantum agressif, déjà faible. Comment y parvenir ?

Le procédé le plus direct est la stimulation par extrait hypophysaire, de nature isogénique chez l'animal, simienne chez l'homme, la spécificité zoologique de la somathormone étant étroite. Ce procédé, électif, permet en outre d'éliminer le reliquat éventuel de l'effet du POP. De même, la thyroxine permet une augmentation brusque du métabolisme, négative l'action préalable des antithyroïdiens, et stimule la cytopoïèse générale.

Le dérivés cortisoniques permettent aussi une brève stimulation.

Mais il existe un procédé biologique simple d'obtenir une stimulation cytopoïétique brusque et générale : la soustraction plasmatique. Elle provoque, pour rétablir l'homéostasie, une cytopoïèse générale. Ce mécanisme stimulateur par effet de feed-back se retrouve à tous les stades de l'expérimentation biologique.

Carrel avait déjà montré que le sérum normal exerce une action freinatrice du développement des cellules en culture, et

« les publications se sont multipliées à ce sujet. Il semble bien que le sérum soit le vecteur de puissants agents modificateurs du développement cellulaire » (Binet). Si l'on rompt l'équilibre homéostatique résultant de l'autorégulation, de type feed-back, véhiculée par voie sérique et inhibitrice du développement cellulaire, on provoque une réponse qui est une exaltation cellulaire. « Vider un vieux chien de son sang et, après les avoir séparés, lui réinjecter ses propres globules sanguins dans une solution saline suffit à lui insuffler une ardeur toute juvénile. Mais cette jeunesse retrouvée est toute transitoire. Le plasma ne tarde pas à reconstituer avec les mêmes protéines et les mêmes lipides, émanant des tissus qui n'ont guère été modifiés, le statut biochimique du plasma âge » (L. Binet).

Cette stimulation fonctionnelle qui concourt à rétablir l'équilibre homéostatique a sa traduction sur la dynamique cellulaire. Ce coup de fouet, aussi fugace soit-il, favorise la fixation du toxique sur les individus cellulaires les plus cinétiques, les dysplasiques. La cyto-intoxication prévaut donc sur la dysplasie ; son effet y est proportionnellement plus agresseur que sur la lignée saine, sur laquelle il est négligeable, si l'on tient compte de son quantum réduit.

La méthode des perfusions permet le lavage du plasma et sa substitution par une solution isotonique, sans réduction du pouvoir oxyphorique du sang. C'est l'équivalent d'un lavage de milieu d'une culture de tissu, nécessaire à la stimulation de son développement.

Plus simplement, la ponction sanguine, suffisante pour que la compensation par les enzymes, les protéines et les électrolytes des tissus lacunaires, ne soit pas rapide et complète, peut être appliquée ; la perte d'éléments figurés étant compensée immédiatement par la mobilisation de la réserve splénique. Le coup de fouet évolutif que provoque l'hémorragie à un stade avancé du développement de la néogénèse, lorsque sa dominance est assurée et qu'elle répond en priorité à toute stimulation de la colonie, procède du même déterminisme. (Notons, en outre, que l'hémorragie diminue le pH).

Après cette préparation préalable, une chimiothérapie à large spectre complète la procédure d'éradication.

a) Elle doit être réduite dans le temps, pour ne pas excéder son effet néopexique et risquer d'avoir une action hypoplasiante, par sa prolongation, sur les lignées saines. L'action cytotoxique n'est pas spécifique de la dysplasie : elle est simplement d'autant plus active que le potentiel cinétique est élevé, et est donc majeure pour la lignée néoplasique.

L'administration prolongée est à éviter, car elle atteindrait la fraction des cellules orthoplasiques en mitose. Cette destruction,

rompant l'équilibre homéostasique existant, des cellules-souches « en Go » rentreraient dans le cycle de division et seraient atteintes par le produit. On risquerait ainsi de détruire une partie de la réserve de cellules génératrices.

b) La chimiothérapie peut être légère. « L'effet éradicateur d'une chimiothérapie s'est révélé avec évidence à G. Mathé plus puissant, pour une dose donnée, quand le nombre de cellules au départ est plus faible, et ses effets sont presque toujours inversement proportionnels à la quantité de tissu cancéreux » (Adenis).

En procédure préventive, avant toute émergence clinique, toutes les néogénèses sont au stade mono ou paucicellulaire, et représentent donc un cas idéal d'effectivité.

c) Un large spectre est souhaitable. « Il est évidemment tentant de mettre à l'essai des associations comportant autant de produits qu'on dispose de groupes de composés à mécanismes d'action différents » (Mathé).

Ces associations sont multiples : Brown, Brulé, Li, Dargent, Freireich, Mathé. Celle d'Israël présente un large spectre : mou-

#### POLYCHIMIOTHÉRAPIE LÉGÈRE

##### Exemples

— Endoxan .....	400 mg
— 5 F.U .....	1.000 mg
— Rufochromomycyne .....	200 $\gamma$

— Thiotepa .....	10 mg
— 5 F.U .....	1.000 mg
— Velbe .....	5 mg

#### POLYCHIMIOTHÉRAPIE LOURDE

##### Exemples

<i>1 IV/semaine</i>	
• Velbe .....	10 mg
• Thiotepa .....	10 mg
• Rufochromomycine .....	200 $\gamma$

<i>1 comprimé/jour</i>	
• Methotrexate .....	2,5 mg
• Purinethol .....	50 mg
• Natulan .....	50 mg
• Chloraminophène .....	2 mg

tarde azotée + 5 fluoro-uracyl + vincalécoblastine + rufochromomycine + 6 mercaptopurine + méthyl-Hydrazine + Méthotrexate.

On peut associer un ou plusieurs représentants des 5 grands groupes d'antimitotiques pour provoquer cette « purge » terminale de la dysplasie.

A noter, en ce qui concerne la méthotrexate, l'intérêt de son association avec l'acide folinique, qui en augmente l'efficacité (Schwarzenberg, Mathé, *P.M.*, 1-3-69).

#### COMBINAISON, SYSTÉMATISATION ET SYNERGIE DE LA PROCÉDURE PRÉVENTIVE.

La combinaison des divers facteurs mis en œuvre doit être :

— **corrélative dans le temps :**

Elle doit éviter les actions contradictoires. C'est ainsi que l'action des antithyroïdiens ne doit pas être telle qu'elle s'oppose au métabolisme des réserves protidiques et lipidiques, « la thyroxine diminuant les réserves lipidiques et le taux de cholestérol sanguin ».

— **agoniste :**

Certains effets sont antagonistes. C'est ainsi que la vit. A participe à la déplétion métabolique, mais favorise l'alcalose, et par ailleurs requiert la thyroxine pour que la transformation hépatique du carotène en vit. A s'effectue.

— **synergique :**

L'objectif final étant le modelage orthoplasiant du biotope cellulaire, la restauration des réserves quiescentes et la purge terminale des reliquats résiduels dysplasiques.

— **cumulative :**

Une procédure lourde ou astreignante n'est pas légitime en prévention. L'objectif doit être atteint progressivement, par touches médicamenteuses brèves et légères, évitant les réactions secondaires, les phénomènes de rebond, les antagonismes individuellement variables, les effets prolongés imprévisibles, les dosages inadaptés.

Le schéma suivant peut être retenu comme thème de contrôle en l'adaptant au turn-over spécifique du mammifère choisi, et en observant que la procédure préventive ne requiert pas la totalité des moyens retenus.

Ainsi la chimiothérapie isolée peut suffire. Puisque son action est inversement proportionnelle à la masse cellulaire, il serait inconséquent qu'elle soit inactive au stade paucicellulaire et devienne efficace aux stades ultérieurs du développement de la néogénèse. Le conditionnement orthoplasiant préalable du biotope cellulaire, susceptible d'ailleurs d'être suffisant, est toutefois indispensable pour éviter l'éclosion d'une nouvelle néogénèse dès la fin de la procédure, si le statut cellulaire n'est pas modifié

	1 <sup>o</sup> décade	2 <sup>o</sup> décade	3 <sup>o</sup> décade	4 <sup>o</sup> décade
<b>FACTEURS CONSTANTS</b>				
Réduction des ingestats = décharge pondérale 2 à 5%				
Réduction des apports glucidiques → ( Fructose )				
Exclusion des trophènes, aliments d'épargne				
Réduction des co-enzymes substitutifs, du groupe B				
Modération des apports végétaux et antioxyphoriques				
<b>MÉDICATION</b>				
Vitam - C. Cytochrome - oxydase				
Acidifiants et anti - alcalins				
Sejs magnésiens				
Antipyrétiques - salicylés hte dose	-	-	-	
Agents fibrinolytiques	---	---	---	
Anticoagulants		-	-	-
Expériment = eau oxygénée	---	---	---	
ψ Psychamines	---	---	---	
Neuroplégiques	---			
<b>HORMONOTHÉRAPIE</b>				
Insulinothérapie	-	-	-	
Antithyroïdiens	-	-	-	
POP	-	-	-	
Expérim = Hormonoth antagoniste	---	---	---	
<b>PHYSIOTHÉRAPIE</b>				
Altitude	---	---	---	
Exercices musculaires	---	---	---	
Hypobarisme	---	---	---	
Oxygenoth - hyperbare	---	---	-	
Expérim { Hibernation	---	---	---	
{ Pyrexie ( avec POP )	---	---		
<b>ANTIMITOTHÉRAPIE</b>				
Stimulation = corticoïdes, thy., préhypophys.				---
Soustraction plasmatique				---
Antimitotiques				---

dans le sens du maintien de la dominance de la lignée orthoplasique.

Le schéma proposé n'est pas exclusif. Son but est d'ouvrir une porte à la biologie générale, suivant le vœu de Courtial : « Il reste à espérer que l'altération cancéreuse n'est pas d'une nature telle que les moyens dont dispose la biologie générale ne puissent en venir à bout. »

En effet, les procédés susceptibles d'influer sur la compétition des deux lignées d'une colonie cellulaire n'ont pas de limitation prévisible.

Observons, par exemple, l'action possible de l'hyperthermie provoquée et de l'hormonothérapie antagoniste.

— L'hyperthermie provoque une flexion acidotique accentuée. Par ailleurs, toutes les observations de guérison spontanée du cancer (1 cas sur 90.000) surviennent à la suite d'une fièvre élevée et prolongée, quel que soit le germe responsable.

La corrélation est telle que le paludisme fut provoqué dans un but thérapeutique.

Une autre corrélation est le fait que les mammifères, pourtant victimes du même accroissement actuel des facteurs cocancérigènes chimiques et physiques, ne présentent pas du tout l'accélération brusque qui caractérise la cancérisation humaine. Celle-ci débute avec l'ère pastorienne et s'accroît progressivement, avec la découverte des anti-infectieux majeurs, pour atteindre 20 % d'accroissement entre 1950 et 1960.

On est en droit de se demander si la disparition des pyrexies acidotiques, qui survenaient auparavant à plusieurs reprises dans l'année à l'occasion d'incidents pathologiques mineurs : fluxions dentaires, gripes, angines, est étrangère à cette progression. Ces phases fébriles participaient à l'inhibition des néogénèses encore mono et paucicellulaires. Il n'est pas exclu que « l'opposition qui semble exister entre la relative stabilité du cancer au cours des âges et la progression de certaines de ses formes au XIX<sup>e</sup> siècle » soit à rapprocher du fait « qu'ayant modifié l'équilibre biologique du globe en supprimant les fléaux de jadis, nous devons compter désormais sur une tendance au rééquilibre que nous ne sommes pas en mesure de contrôler ».

Pourquoi cette pyrexie n'a-t-elle pas de valeur curative ? — Parce que la flexion du pH est insuffisante lorsqu'elle intervient à un stade avancé de la compétition cellulaire. Et qu'en outre elle est toujours associée à une hyperstimulation hypophysaire. A telle enseigne que les guérisons spontanées observées ne surviennent que lorsque cette sécrétion est tarie et que seule peut intervenir le facteur acidotique : « un fait notable se dégage de l'analyse des cas rapportés : c'est que ces rémissions spontanées surviennent généralement chez les individus âgés » (Fauvet).

Il reste qu'en procédure préventive expérimentale un tel facteur peut être retenu, s'il est appliqué d'une manière agoniste, non contradictoire avec la recherche d'une déplétion métabolique, dans la période préalable à l'antimitothérapie et après freination hypophysaire.

L'hormonothérapie antagoniste est appliquée d'une manière restrictive, limitée aux colonies « hormono-dépendantes ». Mais toutes les colonies sont homono-dépendantes. Le fait est évident au cours des traitements hormonaux antagonistes où toutes les colonies portent les stigmates de cette action : pileuses, sébacées, myofibrillaires, lipocytaires, cutanées, muqueuses, vasculaires, jusques et y compris les colonies non cinétiques comme le neurone avec traduction chronaxique et même psychique.

Le phénomène se comprend. « Jusqu'à la 7<sup>e</sup> semaine du développement fœtal, la glande génitale est indifférenciée et la flexion dans le sens masculin ou féminin est conditionnée par la présence ou l'absence des androgènes qui donne lieu à la différenciation des organes génitaux externes dans le courant du 3<sup>e</sup> mois. Il persiste au niveau du soma une ambivalence et tout individu normal est plus ou moins bisexué » (Gilbert, Dreyfus). L'« hermaphroditisme de réception » du testicule féminisant avec caryotype mâle normal et phénotype féminin en est la plus belle démonstration.

Comment agit l'homonothérapie antagoniste ? En hypoplasiant des groupements cellulaires fonctionnellement hormono-dépendants ; en hyperplasant d'autres groupements normalement involutionnels et qui deviennent d'avidés récepteurs de stimuline au cours de cette néo-morphogénèse ; en modifiant les îlots fonctionnels lorsque la colonie est polynésienne, comme la lipocytaire, et en en modifiant ainsi, non seulement le statut, mais la géographie cellulaire active.

En outre, il est une règle de la dynamique cellulaire qu'on ne peut négliger. La cellule obéit à une loi du tout ou rien ; elle n'a pas de fonctions simultanées mais successives ; elle se consacre totalement à une différenciation ou une élaboration. Son activité est cyclique. Lorsqu'un groupe allélique, parmi les 10.000 millions de gènes et les 300 millions de molécules géantes des nucléoprotéides que comporte un chromosome, assume son activité enzymatique, la cellule s'y consacre. C'est la traduction de la loi des rythmes et des cycles que l'on retrouve tout au long de la biologie. C'est ainsi que « les hormones sexuelles insensibilisent les tissus à l'action morphogénétique de la thyroxine » (Delsol).

On peut, en hypothèse de travail expérimental, entrevoir la possibilité d'une action organogénétique brève, sans traduction clinique, constituant un « placebo » anabolique, détournant temporairement la cellule de son activité enzymatique habituelle lorsqu'elle accède à la phase mitotique, et susceptible d'être utilisée en procédure préventive. « La rareté exceptionnelle du cancer chez l'homme présentant un type gynoïde » peut être liée à un tel déterminisme.

L'apport de la biologie générale est d'un potentiel indéfini, si les actions choisies sont conformes aux lignes directrices qui président à la flexion recherchée du biotope et du statut cellulaires.

La difficulté de contrôles expérimentaux est inexistante, les balbutiements d'une interprétation nouvelle accessoires : « Quand le doigt montre la lune, ne regarde pas le doigt. »

Il importe peu en effet que les moyens retenus soient les plus efficaces et que les assertions de cet exposé soient complètes. Elles n'ont d'autre but que d'ouvrir la prévention sur la biologie générale et de l'exclure du check-up systématique actuel qui n'est qu'un dépistage de formes déjà émergées à l'état clinique, le dépistage le plus précoce requérant déjà une procédure thérapeutique. « Il faut, avec un temps de doublement de un mois, environ 18 mois pour qu'une cellule forme une tumeur de un centimètre de diamètre et six ans si le temps de doublement est de 4 mois. Ceci démontre combien est actuellement illusoire l'effort pour un diagnostic précoce du cancer » (Kreis).

## CONCLUSIONS

Au terme de cet exposé, quelques considérations se dégagent.

1) Si le mécanisme physio-pathogénique invoqué est réel, il doit éclairer la néogénèse affectant n'importe quelle colonie et, ce faisant, répondre aux postulats d'Oberling.

L'observation de chaque population cellulaire, avec les particularités propres à son statut, excède les limites de cet essai. Le même déterminisme s'applique à toute néogénèse, quel que soit son génie évolutif, du naevo-carcinome au neuroblastome qui guérit spontanément dans 20 % des cas.

Le mécanisme supplétif éclaire des phénomènes apparemment sans lien ou de corrélation obscure et les situe dans le puzzle de la cancérisation. Il en constitue la synthèse, unificatrice des multiples données.

2) L'expérimentation ne doit retenir que la néogénèse auto-génique, excluant les greffes allogéniques et les cancers d'induction virale à leur phase initiale infectieuse, qui mettent en jeu des processus immunitaires dont les interférences déroutent les conclusions et qui s'éloignent de la néogénèse spontanée et naturelle humaine.

Pour la même raison, elle doit exclure les mammifères dont l'hybridation viciée, par inceste systématique, induit des insuffisances biologiques, dont l'immunitaire que l'on retient seule. C'est désaccorder le piano et constater que le pianiste joue faux.

La carcinogénèse chimique, physique, hormonale permet d'utiliser un matériel mammifère dont le statut cellulaire est assimilable au génotype humain, la procédure préventive étant adaptée au turn-over de l'espèce.

3) Les constats sur l'homme de l'effet d'une procédure préventive requièrent une latence prolongée d'observation, qui peut être facilitée sur des groupements à haute incidence de cancérisation, comme la Belgique : 387,3 % d'accroissement depuis le début du siècle (U.S. : 136,8 %, France : 86,5 %).

Si l'on considère l'aire écologique présentant le plus grand nombre des facteurs retenus dans la procédure préventive, on constate qu'elle correspond au Hounza qui a le privilège d'un taux de cancérisation nul (Mac Carrisson ; Lounier, 1935 ; Wrensch, 1938 ; Cockrill, 1939).

4) Seul, le péché contre l'esprit échappe au pardon. Et l'inobservance, depuis qu'ils furent définis, des principes fondamentaux de Cl. Bernard a abrégé la vie de 200 millions d'Européens. La reconnaissance et le contrôle du mécanisme biologique orthodoxe que constitue la néogénèse s'imposent d'autant plus « qu'une importante augmentation du cancer est constatée dans tous les pays du monde. Nulle part il n'y a régression. Et à mesure que la fréquence du cancer augmente, l'âge moyen diminue ».

5) Recherché avec obstination mais humilité, si le mécanisme invoqué est irréel, il conviendra d'admettre, avec étonnement mais sérénité, que cette voie est fermée. Et l'on continuera à cheminer obscurément dans le labyrinthe pathogénique, sans ligne directrice puisque toutes celles qu'offrait le concept d'agressivité ont été utilisées et aboutissent à des culs-de-sac. Ne restent disponibles que des abstractions mythiques.

Si le mécanisme pathogénique décrit est réel, la procédure préventive qui en découle est fondée et les principes d'éradication de la néogénèse évoluée, saisie à son stade clinique, le seront aussi ; ils procèdent des mêmes prémisses et « qui tient le bout du fil, tient la pelote » (Don Quichotte).

Et le piège tendu par la biologie à l'observateur est déjoué. Le clinicien doit prendre conscience que le cancer, tel qu'il se présente à lui, est le macabre et exceptionnel aboutissement d'un mécanisme de défense orthodoxe et permanent. Le cancérologue ne se penche annuellement, en France, que sur 160.000 traductions de ce mécanisme, alors qu'un seul individu est l'objet quotidiennement d'un plus grand nombre d'aneuploïdies abortives dans leur descendance. Il a toutes les raisons de tomber dans le traquenard. Que serait la pathologie si l'observateur ne disposait exclusivement, comme matériel d'étude, que de cachectiques et de comateux ? — Tous les mécanismes de défense seraient considérés comme agressifs puisqu'ils les saisiraient sous leur modalité viciée, incontrôlée, excessive.

Dès 1933, Oberling pressentait la mystification biologique que comporte l'aboutissement du processus : « Ce sera peut-être une ironie de la nature de voir un jour cette maladie, qui a causé tant de morts, être si intimement liée au mécanisme de la vie, et avoir contribué à en dévoiler au moins partiellement le mystère. »

## TABLE DES MATIERES

(Voir : AVIS au début de l'ouvrage.)

Extraits des Néopostulats biologiques et pathogéniques .....	11
Etats paranéoplasiques .....	25
Le Cancer, c'est l'Hyperplasie compensatrice du pauvre .....	29
Naissance d'une Néoplasie .....	33
Le Cancer symbiotique ou l'aberrance parathyroïdienne .....	41
Le Cancer parasite d'emblée ou le Cancer gastrique .....	45
Finalisme et mécanisme de la Carcinogénèse .....	53
La Néogénèse la plus déroutante ou le Cancer lymphoïde .....	59
De la dynamique néoplasique ou le Cancer mammaire .....	77
De la Méthodologie ou le Naevo carcinome .....	123
Les Etio-pathogènes .....	131
La théorie immunologique .....	165
Les fondements théoriques d'une prévention biologique générale de la Néogénèse .....	179
Déplétion anabolique .....	193
CONCLUSIONS .....	227