

UNIVERSITÄT ZÜRICH
BIBLIOTHEK
KUNST- UND
GESAMTSCHULE
CH-8000 ZÜRICH 21

Loi et règles de la Cancérisation

André GERNEZ

- A** **R. D. maître à penser**
 C. B. maître à oeuvrer
 P. G. maître à agir.

Il vaut mieux renoncer à chercher la
vérité que de le tenter sans méthode.

Descartes.

I

Introduction

L'observateur désengagé des doctrines est surpris de constater que ne soit pas encore élucidé le mécanisme du processus aussi banal, quotidien, aisément analysé, facilement induit, que constitue le cancer.

Le problème n'est pas résolu en dépit, et en raison, d'une accumulation inouïe de données d'observation et d'expérimentation qui s'enrichissent annuellement de la substance de 700.000 publications.

Qu'un siècle d'efforts aboutisse à un tel sentiment d'inanité témoigne à l'évidence que la méthode est inadaptée au problème.

Six mille cancérologues dont 200 français, 72 nations représentées, 4 000 membres associés, 37 hôtels réquisitionnés, 67 salles de conférences simultanément utilisées, 59 tables rondes, 2 300 rapports, 4 800 communications libres.

Ces chiffres objectivent le colossal gigantisme dont, durant deux semaines, a souffert le X^e Congrès international du Cancer qui, après quatre années de gestation, dans le morne ennui de Houston (Texas), devait accoucher d'une souris au milieu de 30 000 m² d'exposition de l'Albert Thomas Convention and Exhibit Center.

A défaut de découverte originale, inhabituelle dans ce genre de Congrès, les participants auraient

Houston : X^e Congrès international du cancer

**BEAUCOUP
DE BRUIT
POUR
RIEN ?**

souhaité des schémas thérapeutiques nets appuyés sur des statistiques indiscutables. Hélas ! les rapporteurs ne se hasardèrent guère au-delà des sentiers battus, n'abandonnant le plus souvent les généralités que pour l'autocritique, la contestation ou pour souligner les embûches qui barraient la voie aux différentes orientations nouvelles.

Par instants, ce congrès fut même celui du désespoir et du renoncement. On en vint jusqu'à démontrer l'inutilité de l'ensemble des thérapeutiques employées dans le traitement des cancers du sein tout en conseillant (Philip Strax, New York) leur dépistage précoce et systématique, chez les femmes âgées de plus de 40 ans, à la cadence de 10 femmes à

Quel est le vice essentiel d'une méthode qui aboutit à un tel échec ?

- C'est d'être exclusivement analytique et expérimentale. On chercherait vainement, parmi les milliers de rapports des derniers congrès, une seule tentative de synthèse générale.

Or, "on fait la science avec des faits, comme on fait une maison avec des pierres ; mais une accumulation de faits n'est pas plus une science qu'un tas de pierres n'est une maison" (Poincaré).

C'est au fondamentaliste qu'est dévolu le rôle d'intégrer, de coordonner et d'unifier tous les faits qui lui sont soumis, pour élaborer la vision de synthèse qui conditionne la connaissance.

- Or le fondamentaliste est défaillant. Séduit lui-même par les facilités que confèrent les procédés modernes d'investigation (*), il a abandonné son rôle de coordinateur pour rechercher lui aussi, au bout du microscope, le "deus ex machina" qui résoudrait d'un coup, miraculeusement, des problèmes de dynamique, de sélection et de réaction cellulaires.

Ce faisant, au lieu d'endiguer et de canaliser par la biologie générale le flot des données d'observation et d'expérimentation, il participe à son déferlement incontrôlé.

On comprend l'irritation du cancérologue devant cette carence : "les fondamentalistes, 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).

- Pendant que le fondamentaliste néglige son rôle de coordinateur, force est aux pathologistes, virologues, cytologistes, biochimistes, endocrinologistes, physiiciens, cliniciens de se substituer à lui pour tenter d'ébaucher quelque ordonnance cohérente dans les données qui sont de leur domaine.

Mais l'homme orchestre n'est pas un chef d'orchestre. On finit par assister - c'était inéluctable - à une dissociation de la recherche dans des cheminements dont les chances de rencontre diminuent au fur et à mesure qu'ils progressent. "Je peux aujourd'hui vous faire un exposé sur les virus en tant que seule cause du cancer. Demain, je vous parlerai des radiations, après-demain des substances chimiques, le quatrième jour j'accuserai les hormones. Et personne ne pourra me contredire !" (Lacassagne. Tokyo 1966).

- Pendant que le fondamentaliste musarde dans les délices de l'analyse, il perd la notion de la prédominance des structures, des hiérarchies et des automatismes biologiques.

Il perd, il a perdu, progressivement, le recul indispensable à une vision de synthèse et acquis le strabisme convergent qui est le stigmate de l'analyste d'occasion. Il a oublié que "l'expérience ne crée rien... elle ne donne pas d'idée neuve et féconde à ceux qui n'en ont pas" (Cl. Bernard).

- Cet abandon de poste est la raison profonde de l'échec. Il est indispensable de revenir à la biologie générale pour deux raisons :

- Tout d'abord, afin de retrouver en elle l'organe de la synthèse. Cela implique de garder un recul suffisant entre le phénomène et l'observateur pour que ce dernier puisse procéder à une évaluation globale des faits à coordonner, puis situer et jauger un poudrolement de données d'origine multi-disciplinaire dont le contact crée une condition de non-perception. "Bien que personne ne sache qui a découvert l'eau, ce n'est certainement pas un poisson" (J. Cullin).

- En outre, pendant que le fondamentaliste désertait l'examen des structures, hiérarchies et corrélations biologiques en tentant de découvrir la paille dans

(*) "La mode est à la biologie moléculaire. Ses succès retentissants ont ensorcelé une génération de biologistes sans parler de la monopolisation des moyens et des crédits de recherche. Des biochimistes et des biologistes moléculaires ne paraissent pas avoir exactement mesuré l'importance que prennent dans les phénomènes vitaux le niveau d'organisation et les architectures." (P.P. Grassé).

l'oeil de l'analyste, il n'a pas pris conscience de la poutre - et nous verrons qu'elle est de taille - qui aveugle le sien et interdit toute synthèse en cancérologie.

Le retour à une activité de synthèse permet au fondamentaliste de ne plus considérer la biologie générale comme le musée poussiéreux et déserté de dogmes intangibles dont il serait le conservateur. S'il est contraint de systématiser des notions analytiques modernes sur la cinétique cellulaire par exemple, il sera amené à constater que plusieurs des oeuvres les plus prestigieuses de son musée ne sont en réalité que des faux grossiers, et il les remplacera.

En conclusion,

- il s'impose à l'évidence qu'au stade actuel de nos connaissances, seule la méthode de synthèse peut aboutir à ordonner dans un système cohérent et unificateur les données nombreuses et solides déjà disponibles.
- que ce rôle est dévolu à la biologie générale qui seule est adaptée à définir ces corrélations.
- que le fondamentaliste doit revenir à l'examen des architectures, des hiérarchies, des automatismes et de la cinétique des structures cellulaires, ce qui lui permet une mise à jour et une correction de notions dogmatiques erronées, figées depuis un siècle dans le sanctuaire intangible de l'enseignement.

A ce prix, tous les acquets des disciplines cancérologiques se situent d'eux-mêmes dans un panorama harmonieux dont les lignes sont simples comme est simple, naturel, biologiquement orthodoxe, le processus lui-même.



L'objet de cet exposé est, après rappel des propositions essentielles, de considérer si celles-ci aboutissent à résoudre avec clarté un problème dont la solution est abandonnée depuis 20 ans, celui des règles qui régissent la Cancérisation Expérimentale.

Méthodologie

L'abord du problème doit s'effectuer par une démarche qui respecte les principes biologiques fondamentaux mais révisé les postulats dogmatiques délictueux.

A - Respect des principes fondamentaux.

Ils sont résumés dans le principe essentiel, dont tous les autres dérivent : " 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).

Ce qui veut dire qu'aucune réaction cellulaire n'est a priori neutre ou indifférente. Elle correspond toujours à une action dirigée dans le sens de la défense de l'intégrité tissulaire.

La cancérisation n'échappe pas à cette loi et procède, fondamentalement, d'un mécanisme de défense.

Cette fonction essentielle des mécanismes biologiques n'est jamais en défaut, mais peut être abusive, dépasser son objectif et devenir nuisible. Le vomissement émonctoire des intoxications peut être incoercible, la cicatrisation aboutir à la chéloïde, la consolidation osseuse devenir exostotique ; la fièvre accélératrice de la multiplication des cellules de défense peut atteindre l'hyperthermie léthale et la toux expulsive de la bronchorrhée peut être asphyxiante. En bref, " tout fait pathologique n'est qu'un dérèglement d'un phénomène physiologique normal " (Halpern).

Le phénomène dysplasique est physiologique et naturel au niveau des structures cellulaires. Il ne devient pathologique que par excès, lorsqu'il tend à assumer, seul et sans contrôle, une homéostasie qu'il était appelé à aider.

Le statut de toute colonie cellulaire, dans des conditions normales, est bimodal. Chaque colonie active comporte une lignée de cellules génératrices orthoplasiques et une fraction dysplasique qui est naturellement involutive mais constamment renouvelée. Sur les 50 millions de mitoses qui s'effectuent à chaque seconde, 1 ‰ constitue le taux mutatif qui entretient un sédiment altéré par des mutations dont nombre d'entre elles portent sur la cinétique et dysrégulent la mitose. Les individus constitutifs de cette fraction permanente subissent le destin naturel de tout mutant, qui est l'extinction.

Les chances qu'un mutant survive et devienne dominant requièrent des conditions exceptionnelles qui sont parfaitement définies par les règles de la sélection naturelle.

C'est ce qui se réalise, au niveau cellulaire, 160.000 fois annuellement en France, représentant les 160.000 clones dysplasiques qui émergent cliniquement au niveau du " cancer " décelable et sont statistiquement enregistrés.

En réalité, la carcinogénèse est permanente et la cancérisation exceptionnelle.

Un processus naturel qui dépasse son objectif peut aboutir à la léthalité. La dominance de la fraction dysplasique, normalement récessive, d'une colonie est mortelle pour son porteur comme est mortelle la contraction cardiaque lorsqu'elle atteint le rythme fibrillaire de 500, ce qui n'implique pas que la contraction cardiaque soit un mécanisme fondamentalement nocif.

Il est certes aisé pour le cardiologue d'assister à la transition du physiologique au pathologique parce qu'il en observe tous les degrés.

Mais on ne fournit au cancérologue qu'un matériel d'observation constitué exclusivement de dysplasies ayant atteint le stade d'émergence clinique, c'est-à-dire 10^9 cellules. C'est un stade très éloigné des seuils de fixation 10^3 et d'irréversibilité 10^6 . Il est naturel que, n'observant le processus qu'à un stade inéluctablement léthal sans son intervention, le cancérologue parte d'emblée d'un postulat d'agressivité, qui préside à toutes les théories pathogéniques et qui est un contre-sens biologique. L'aboutissement léthal n'est pas un critère d'agressivité. En réalité, le fourmillement de clones dysplasiques paucicellulaires abortifs est permanent mais cliniquement muet et de ce fait ignoré du cancérologue qui ne saisit que l'exceptionnel et macabre aboutissement d'un processus naturel.

Il faut abandonner, parce que biologiquement illicite et partant stérile, le postulat qui attribue à la dysplasie une agressivité de principe, une essence parasitaire, contre lesquelles l'hôte se défend dans un combat incertain.

Cette vision est contraire à l'orthodoxie bernardienne qui exclut tout a priori anthropocentrique, que ne partage pas la colonie cellulaire. Cette dernière, et ses constituants, ne porte aucune affectivité à son porteur et végète aussi bien, sinon mieux, dans des conditions artificielles de culture ou dans un organisme décébré. La végétation d'un clone dysplasique ne procède d'aucune hostilité ; c'est même le contraire.

En fait, pour maintenir l'homéostasie spécifique qui lui est dévolue, la colonie répond à toute stimulation de sa cytopoïèse au moyen de tous ses individus constitutifs suivant les règles de la sélection naturelle.

Tel est son rôle et elle l'assume au mieux de ses possibilités, avec automatisme comme pour toute les réactions biologiques élémentaires, et sans conscience d'un ensemble qu'elle n'est pas conditionnée pour percevoir.

La colonie cellulaire ne dispose en effet que de tactismes qui lui sont nécessaires et suffisants pour son information et sa réponse fonctionnelle. Mais elle n'est nantie d'aucune sollicitude pour son porteur. Les notions de santé, de vie, de maladie ne sont pour elle que des fantômes puisqu'elle est inapte à les percevoir.

Et " ce serait perdre complètement son temps à poursuivre un fantôme. Il n'y a aucune réalité objective dans les mots vie, mort, santé, maladie. Ce sont des expressions littéraires dont nous nous servons parce qu'elles représentent, à notre esprit, l'apparence de certains phénomènes " (Cl. Bernard).

Il convient donc d'aborder le problème en se dégageant d'un romantisme anthropocentrique que ne partage pas la cellule, de rejeter le postulat d'agressivité en considérant que la léthalité à laquelle aboutit le cancer est le pavé de l'ours mais ne représente pas la finalité du processus, pas plus que la multiplication d'un autre groupement d'unicellulaires, comme une ethnie pneumococque, n'a pour finalité l'agression envers un hôte mais la pérennité de l'espèce. Il arrive pourtant que cette multiplication aboutisse à la mort du groupement par celle du porteur infesté.

Quelle est la finalité du processus cancéreux ?

" La cellule étant l'unité physiologique en même temps qu'anatomique ", la finalité de la mobilisation de la fraction dysplasique est le maintien d'un potentiel massique de réceptivité de la colonie à un niveau suffisant lorsqu'elle est soumise à une stimulation anabolique qui excède le potentiel de réponse de sa fraction orthoplasique.

C'est la mobilisation de la totalité des individus constitutifs de la colonie pour rétablir l'équilibre entre l'anabolisme et la réceptivité.

C'est fondamentalement une réaction de défense, une **modalité d'hyperplasie compensatrice**.

Les règles qui régissent la sélection naturelle montrent que, dans de telles conditions, la compétition cellulaire n'a plus de sens ni de justification et la dysplasie trouve, si ces conditions se prolongent, l'occasion de parfaire le destin exceptionnel d'un mutant qui réussit.

De Minot à Oberling, cette nécessité de se situer au niveau cellulaire parce que " c'est l'échelle d'observation qui crée le phénomène ", d'abandonner un postulat biologiquement illicite d'agressivité, fut pressentie. " 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 " (Ch. Oberling).

Quel insurmontable obstacle s'est-il dressé devant ces perspicaces observateurs, s'opposant à ce que leur cheminement atteigne son terme ? L'existence d'un postulat dogmatique délictueux.

B - Nécessité de révision du dogme du double statut cellulaire.

La conscience de ses limites interdit généralement à l'observateur de mettre en doute des notions dogmatiques. C'est pourquoi des postulats dits fondamentaux se pérennisent alors qu'ils ne résistent pas à un examen même sommaire. La difficulté réside plus dans la détermination de contrôler leur réalité que dans le constat de leur caractère délictueux.

L'observateur y est contraint lorsqu'il est confronté avec un problème, comme le cancer, apparemment insoluble, et " dépassant les capacités du cerveau humain " (Nicolle). Suspecter toutes les prémices, vérifier leur réalité, " ne recevoir jamais aucune chose pour vraie que je ne la connusse évidemment pour telle " constitue un précepte cartésien mais aussi un impératif bernardien d'indépendance de jugement (*).

En fait, le respect du chef d'orchestre ne doit pas aboutir à l'automatisme : " Je méprise profondément celui qui peut, avec plaisir, marcher, en rang et formation, derrière une musique : ce ne peut être que par erreur qu'il a reçu un cerveau ; une moelle épinière lui suffirait amplement " (Einstein).

* " Le respect mal entendu de l'autorité personnelle serait de la superstition et constituerait un véritable obstacle au progrès de la science ; ce serait en même temps contraire aux exemples que nous ont donnés les grands hommes de tous les temps. En effet, les grands hommes sont précisément ceux qui ont apporté des idées nouvelles et détruit des erreurs. Ils n'ont pas respecté eux-mêmes l'autorité de leurs prédécesseurs, et ils n'entendent pas qu'on agisse autrement envers eux ".

Parmi les divers postulats fondamentaux dont nous avons constaté le caractère erroné, le plus ancien et le plus nocif en ce qui concerne l'objet de notre étude porte sur l'architecture de la colonie cellulaire.

On admet classiquement que la cellule assume successivement un double rôle, fonctionnel et mitotique "Il y a dans la vie cellulaire, deux périodes qui s'opposent : mitose et repos cinétique. Une cellule en division ne travaille pas, elle perd provisoirement les caractères de sa race. Réciproquement, une cellule qui travaille, qui manifeste ses potentialités, ne se divise pas" (Prenant, Peter, Branca, Verne).

Ce schéma infère que les cellules mitotiques et fonctionnelles sont les mêmes, saisies à des stades différents, de sorte que la cellule acquiert en travaillant des stigmates de sa fonction, puis les perd en subissant une "dédiérenciation prémitotique" qui précède sa division.

Ce schéma, aussi classique et indiscuté que faux, est le résultat d'une interprétation plus simple que fondée. Constatant que, "dans un organe, ce sont toujours des éléments très peu différenciés qui assurent le renouvellement de cet organe" (Branca), on a tout naturellement admis que les deux types de cellules correspondaient à deux phases de la vie cellulaire.

Cette interprétation de l'architecture des colonies cellulaires cinétiques est le reliquat dogmatique et resté indiscuté de l'ère des premières constatations histologiques sur éléments fixés.

En réalité, l'organisation de la colonie cellulaire ne correspond pas à un tel schéma.

La cellule n'est pas ce manoeuvre qui abandonne son bleu de travail et se dénude avant de procréer et reprend ensuite son activité et sa vêtue caractéristiques, ayant "perdu simplement et temporairement les attributs figurés caractérisant son type spécifique".

L'analogie la plus fidèle est celle qui assimile la colonie cellulaire à des colonies de métazoaires comme l'essaim d'abeilles où, à partir du même élément, l'oeuf totipotentiel, une option fonctionnelle ou génératrice est prise qui sera irréversible. L'abeille génératrice restera reine féconde et l'ouvrière fonctionnelle restera stérile. De même, la cellule fonctionnelle est incapable d'un retour à l'activité mitotique.

Une telle proposition, qui bouleverse un fondement, demande à être justifiée. Ses implications pratiques, en dehors de la carcinogénèse, sont prévisibles dans nombre de domaines qui vont de la gérontologie à la virologie.

Ce fut l'objet d'un exposé que nous n'avons pas à reprendre (*).

Chacun des arguments avancés récuse à lui seul la notion de double statut cellulaire. Leur sommation aboutit à une "démonstration logique et convaincante".

- Pour ceux que seule l'évidence convainc, il suffit de considérer que, s'ils admettent un double statut cellulaire, ils doivent admettre que dans un épithélium les cellules fonctionnelles qui se diviseraient devraient pratiquer un retour vers les assises basales de l'épithélium qui seules présentent une activité mitotique.


Il est évident qu'une telle retro-migration est mécaniquement impossible, histologiquement insoutenable, controuvée par la topographie nucléaire dans le cyto-

* Néopostulats biologiques et pathologiques p. 17.

plasme qui en aucun cas ne traduit une inversion migratoire par viciation du stéréotactisme.

- Pour ceux qui requièrent une confirmation expérimentale, constatons que l'auto-radiographie après inclusion de tritium vient de corroborer ces propositions. " Dans des conditions normales, la cellule-mère se divise en deux cellules-filles dont une seule est mitotique ".

L'autoradiographie.

impressionnent l'émulsion. Selon leur position et leur quantité, on peut déduire l'âge de la cellule. Cette méthode a permis de mettre en évidence que chez les animaux supérieurs, l'ADN n'est synthétisé que pendant la moitié du temps séparant deux divisions cellulaires. Il a été possible de démontrer que chez l'animal adulte le plus grand nombre des cellules ~~ne se divisent pas~~ et que chez l'homme, il n'y en avait que 3 %. C'est ainsi qu'au niveau de l'intestin, une grande activité cellulaire règne, la régénération est permanente. Toutefois, 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~~. 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. 

PM. 12-X-68

- Pour ceux que rassurent la compétence et l'autorité, constatons qu'aux yeux des cytologistes les plus éminents, une telle proposition, loin de rencontrer un accueil objectionnel, s'impose comme " une vérité jusqu'alors ignorée ".

- Pour ceux que séduisent les moyens modernes d'investigation, constatons l'assentiment des spécialistes qui détiennent l'appareillage adapté à l'étude de la cellule vivante et permettant une analyse de la cinétique cellulaire qui était impossible à l'ère des premières constatations histologiques sur éléments morts et fixés, période qui fut celle de la définition restée figée et devenue dogmatique du double statut cellulaire.

- Pour ceux qui admettent l'utilisation comme critère de réalité, constatons que l'évidence peut surprendre mais s'impose rapidement : " Dans un tissu normal, le nombre de cellules est constant, c'est-à-dire que la perte cellulaire est de 100 % puisque, pour chaque cellule qui se divise et donne naissance à deux cellules, il y en a une qui meurt " (Brulé, J.T., janv. 1970).

- Pour les adeptes du principe cartésien selon lequel " tout ce qui est clair est vrai ", il apparaît clairement que le concept de limitation numérique de la fraction génératrice de la colonie cellulaire élucide avec une simplicité probante les problèmes de la cinétique cellulaire.

Prenons en exemple le poncif de l'immortalité potentielle de la cellule, qui de Carrel (1913) à Moore (1968) poursuit une carrière cahotique.

" On fut amené, devant la constatation que les souches diploïdes humaines sont toujours mortelles, à suspecter la procédure expérimentale de Carrel.

"Carrel s'est-il donc trompé ? - On le prétend. On suspecte ce remarquable expérimentateur d'avoir nourri sa culture avec des extraits embryonnaires non anhistes, "lui fournissant ainsi sans s'en douter des cellules fraîches".

Il faut aussi suspecter ses suiveurs. Il paraît plus justifié de suspecter la persistance de l'euploïdie de la culture... En fait, la culture de Carrel était une culture cancérisée in vitro, à l'occasion de l'aneuploïdie terminale de sa longévité normale..." (Cancer 1969, p. 52).

Implication partagée. "Jusqu'à preuve du contraire, nous pensons qu'il faut, par définition, considérer les cellules à potentiel de division infinie in vitro comme des cellules transformées" (Ann. de génétique 1970, 13, n° 2. Le Borgne de Kaouel)

Limitation du potentiel massique de réceptivité

Parmi toutes les implications qui découlent de cette révision de l'architecture des colonies cellulaires actives, la première est que la lignée des cellules génératrices d'une colonie est numériquement limitée.

Il va de soi qu'une seule des deux cellules-filles résultant d'une mitose étant génératrice, la cellule-mère peut au plus être remplacée. Toute modification ne peut être qu'appauvrissante et réductrice de la fraction génératrice de la colonie et non additionnelle.

Cette masse finie et limitée est rigoureuse et constitue une constante génotypique (*).

Cette limitation numérique est renforcée par une limitation du potentiel cinétique intrinsèque des cellules génératrices. C'est-à-dire que chaque cellule génératrice est capable d'accomplir un nombre de mitoses limité, inférieur à 100 et de 50 ± 20 pour les épithéliums (Hayflick, De Nava, Boué).

De cette limitation il résulte qu'une colonie cellulaire ayant atteint sa maturation organogénétique dispose d'un potentiel global de cytopoïèse fini. Non seulement le nombre des clones constitutifs de la colonie est limité à celui des cellules génératrices, mais le nombre de cellules-filles, fonctionnelles et amitotiques, de chaque clone est lui-même limité.

"La cellule étant l'unité physiologique en même temps qu'anatomique", il en découle que le potentiel de réceptivité et de réponse cytopoïétique de la colonie cellulaire à la stimulation anabolique est lui-même limité.

A une limitation massique correspond une limitation physiologique proportionnelle.

Ce potentiel massique de réceptivité s'épuise avec le temps, l'usure métabolique, l'importance de la sollicitation anabolique et les aléas pathologiques. Le fait essentiel est que toute action ne peut être que soustractive et appauvrissante, jamais additionnelle en dehors du processus supplétif que constitue la cancérisation.

Nombre de phénomènes restés obscurs ou incohérents s'éclairent lorsque l'on introduit cette notion de limitation du potentiel massique.

Prenons un exemple. Contre toute attente, on a constaté qu'avec l'âge le turn-over cellulaire s'accélérait.

* Néopostulats biologiques et pathologiques p. 14.

Il est clair que pour maintenir son homéostasie spécifique, la colonie est amenée à accélérer le turn-over de ses constituants au fur et à mesure qu'elle s'en appauvrit.

Considérons le statut du couple Anabolisme/Réceptivité.

Anabolisme/Réceptivité

" La cellule étant l'unité physiologique en même temps qu'anatomique ", la colonie cellulaire répond à la stimulation anabolique par la production de cellules fonctionnelles.

Autrement dit, la stimulation anabolique spécifique de la colonie provoque au niveau de cette dernière une cytopoièse active

La richesse des clones en cellules fonctionnelles, donc la cytopoièse de la fraction génératrice, tend à équivaloir l'anabolisme.

Le couple anabolisme/réceptivité tend d'une manière permanente à un état d'équilibre, de sorte qu'une stimulation anabolique intense précipite la mobilisation à la cinèse de la réserve quiescente de la colonie, réserve constituée des cellules en interphase (*).

Inversement une réduction de l'anabolisme spécifique réduit l'activité cinétique de la colonie.

Une stimulation anabolique prolongée excédant le potentiel de réceptivité de la colonie ou, ce qui revient au même, l'insuffisance du stock cellulaire résiduel de la colonie pour le maintien de sa constante homéostasique, aboutit à la mobilisation de la totalité des cellules génératrices, dont celles de la fraction dysplasique qui est normalement récessive.

Il s'agit là de la simple application, au niveau cellulaire, des règles de la sélection qui régissent les conditions de dominance des mutants et qui sont parfaitement définies (**).

Il convient de prendre conscience qu'un mutant, uni ou pluricellulaire, n'est ni bon ni mauvais.

" La sélection naturelle n'est pas un simple filtre qui rejette les " mauvais " gènes et garde les " bons ". En réalité, un gène ou un génotype n'ont que faire de ce manichéisme ; ils sont favorables ou défavorables en fonction du **moment**, du **milieu** et pour une combinaison génétique donnée ". (Dolzhansky, Boesiger).

La mobilisation de la fraction dysplasique, en dépit de la tare que constitue l'altération mutative, résout le problème du moment et du milieu en équilibrant la réceptivité de la colonie avec l'anabolisme.

Ainsi, " c'est par la sélection naturelle que l'espèce est amenée à répondre aux offres du milieu. Mais la sélection naturelle n'a aucune capacité de prévision, elle est opportuniste. L'opportunisme est pourtant une voie dangereuse. Elle profite à l'opportuniste à court terme, mais nuit à long terme. L'adaptation au milieu naturel actuel peut rendre difficiles les adaptations à des milieux futurs " (id.).

* Néopostulats biologiques p. 23.

** Carcinogénèse, Conditions de dominance du mutant 11.

C'est toute l'histoire du cancer, application biologiquement orthodoxe d'une règle fondamentale de la sélection naturelle au niveau d'une ethnie cellulaire.

Le recours à la fraction dysplasique permet dans l'immédiat de compenser une insuffisance du potentiel massique de réceptivité. Mais cet opportunisme est dangereux.

A long terme, le prix à payer peut être lourd si le phénomène se prolonge.

En effet, cette suppléance justifie la survie de clones dysplasiques. Si elle dure, les seuils de fixation 10^3 puis d'irréversibilité 10^6 sont franchis et la dominance du clone dysplasique devient définitive. même si les conditions qui furent inductrices disparaissent et que soit rétabli l'équilibre du couple anabolisme/réceptivité.

Car, à partir de la masse critique, la compétition cellulaire disparaît, la sélection ne joue plus parce qu'elle requiert la contiguité des individus. Quand le développement du clone dysplasique a pu atteindre une masse qui lui confère une autonomie anatomique, seuls ses individus superficiels sont soumis à cette compétition. Le clone se développe alors selon l'exponentielle de Collins - qui est fonction du temps de doublement spécifique de la colonie - et l'émergence clinique s'effectue à 10^9 cellules, inexorablement, à moins que le délai de cette émergence n'excède la longévité normale du sujet.



La notion de potentiel massique de réceptivité est indispensable à la compréhension du phénomène cancéreux.

Pourquoi cette conception, pourtant "simple et tout à fait acceptable" (Dargent), qui ne rencontre aucune objection dès que proposée, n'est-elle pas apparue avant que ne se gonfle en énorme baudruche le problème biologique de la cancérisation ?

- Parce que le dogme délictueux et intangible de l'alternance d'un double statut cellulaire s'est opposé à une notion de limitation. Il est clair, en effet, que si la cellule est douée d'une double potentialité, la réponse à toute stimulation de la cytopoïèse de la colonie est illimitée et indéfinie, jusqu'à ce que, si besoin est, toutes les cellules fonctionnelles soient amenées à la mitose. Le mécanisme supplétif qui conditionne la cancérisation n'a alors ni justification biologique ni sens.

Il est probable que si avait été révisée cette notion de cinétique cellulaire, le problème aurait été résolu par Minot dès la fin du siècle dernier.

Il est certain que cet obstacle empêcha Ehrlich d'aboutir et l'amena à s'enliser dans la voie du cancer greffé, problème de tolérance immunologique et non de cancérologie.

Il n'est pas surprenant que l'observateur qui soumet les problèmes néoplasiques de sa discipline à cette nouvelle vision soit surpris, puis séduit par la simplicité avec laquelle il aboutit à des solutions claires.

La constance avec laquelle elle élucide les phénomènes à première vue les plus obscurs ou les plus confus mène à la conviction.

C'est un exercice que nous avons schématisé pour quelques colonies cellulaires dans Carcinogénèse. "Quand on est enfin arrivé à la certitude, on

éprouve l'une des plus grandes joies que puisse ressentir l'âme humaine (L. Pasteur), qui n'a d'égale que celle de la voir partager.

*
**

Le principe défini est cohérent avec les données étiologiques et statistiques de la carcinologie dont il éclaire le déterminisme.

Mais cela ne concerne que l'espèce humaine et le cancer est universel.

Un principe - et c'est son critère de réalité - n'a pas de limitation d'application.

En cancérologie expérimentale, les conditions inductrices sont beaucoup plus définies qu'en cancérologie humaine où on les déduit des statistiques ou des aléas pathologiques. C'est ainsi que le cancer mammaire de la souris s'observe quelques semaines après une induction provoquée dont la nature et les conditions sont donc parfaitement définies. Chez la femme le cancer mammaire apparaît plus de 8 ans en moyenne après son induction ; les conditions qui ont été déclenchantes à l'origine sont devenues incontrôlables, ont même parfois disparu si la ménopause par exemple a tari les oestrogènes. C'est l'étude statistique qui permet de rétablir les conditions étiologiques dans le cancer humain.

La cancérisation expérimentale permet d'établir des rapports de causalité plus précis, parce que les délais entre l'induction et l'émergence étant courts, le statut du sujet concerné peut être considéré comme identique entre les deux stades et les risques qu'un remaniement du biotope cellulaire intervienne entre temps sont donc réduits ou contrôlables.

Le principe défini a-t-il une portée générale ? Peut-il être formulé en loi applicable à toutes les modalités interspécifiques de cancérisation ?

Loi de la cancérisation

La connaissance d'un mécanisme atteint sa plénitude lorsqu'est définie la loi qui le régit, car "la loi nous donne le rapport numérique de l'effet à sa cause et c'est là le but auquel s'arrête la science".

Dès qu'elle est définie, la loi éclaire complètement le phénomène et permet des applications pratiques dont la richesse et les modalités sont souvent imprévisibles et toujours illimitées.

"Lorsqu'on possède la loi d'un phénomène, on connaît donc non seulement le déterminisme absolu des conditions de son existence, mais encore les rapports qui sont relatifs à toutes ses variations, de sorte qu'on peut prédire les modifications de ce phénomène dans toutes les circonstances données" (Baja).

Non seulement la définition de la loi est un achèvement, en réalisant en une seule formule la synthèse de tous les phénomènes d'observation et d'expérimentation, mais elle porte en elle son propre critère de réalité.

On ne triche pas avec une loi.

Si elle est défailante dans l'explication d'un seul phénomène auquel elle est confrontée, son inexactitude apparaît et elle est récusée.

En contrepartie de cette rigueur, si elle satisfait clairement à la solution de chaque problème soumis, la répétition de ces tests accule l'observateur à la certitude car "une vérité qui se démontre se passe d'assentiment ; il suffit qu'on soit capable d'en voir l'évidence" (Suarès).

Il est remarquable que toutes les lois fondamentales sont d'une expression graphique ou mathématique simple et que plus elles s'éloignent de la simplicité moins elles ont de portée générale. Cela s'explique par le fait que les formules les plus complexes ne font que conjuguer à des fins d'application des formules essentielles.

La "formule fondamentale de la mécanique" $F = ma$ et la formule d'Einstein de l'énergie de masse $= mc^2$ détiennent en puissance toute la physique.

Cette simplicité surprend toujours et déconcerte l'observateur qui la perçoit parce que "au moment où elle se produit, la découverte scientifique a une structure très proche de la plaisanterie et de la raillerie. C'est le moment de l'interférence, de la rencontre entre événements sans relations apparentes" (Mac Luhan).

Ce fait remarquable en mécanique ou mathématique l'est tout autant dans les autres secteurs de la connaissance.

Considérons la formule à laquelle se réduit le déterminisme de la cancérisation.



La réceptivité R d'une colonie cellulaire à l'anabolisme est la somme de la réceptivité de sa fraction orthoplasique R_o et de la réceptivité de sa fraction dysplasique R_d .

$$R = R_o + R_d$$

R_o étant limité, R_d étant illimité.

La colonie cellulaire se trouve en état d'équilibre tant que le couple anabolisme/réceptivité correspond à

$$A < R$$

Dans ce cas, R_d est naturellement récessif.

Si le statut biotopique de la colonie s'inverse en

$$A > R$$

l'équilibre $A \leq R$ tend à se rétablir d'une manière automatique et réflexe par une stimulation de R_d qui perd son caractère de récessivité.

Si l'inversion $A > R$ se prolonge, R_d atteint les seuils de fixation à 10^3 cellules et d'irréversibilité à 10^6 cellules. Ce dernier seuil correspond à la "masse critique" où la récessivité naturelle de R_d fait place à la dominance.

Il convient d'observer que le stade $R_d = 10^9$ cellules, qui est le seuil de l'émergence clinique et de la détection, ne présente aucun intérêt biologique.

Cette masse liminaire de détection est fonction de l'observateur et de son pouvoir de discernement. Il se situe à 10^9 pour l'observateur humain ; il pourrait être de 10^2 pour une paramécie et de 1 pour un staphylocoque pour qui le stade de détection correspondrait évidemment à une masse de réversibilité et même de non fixation.

- La stimulation de R_d n'implique pas que la mobilisation de R_o soit totale. Car R_o ajoute à la limitation de sa masse une contrainte cinétique, qui est le rythme divisionnel.

C'est ainsi qu'une cellule d'épithélium bronchique ou mammaire a un rythme de 3 à 4 mois, correspondant à 3 à 4 mitoses par an.

Sous l'influence d'une stimulation anabolique, le rythme divisionnel peut être accéléré et la période interphasaire réduite, mais dans une certaine limite qui correspond à la durée minimale pour que la synthèse des acides nucléiques soit reconstituée et suffisante pour la mitose.

Cette contrainte vaut autant pour la cellule dysplasique (dont le temps de doublement est équivalent, voire légèrement plus lent que le rythme divisionnel de la cellule orthoplasique) que pour la cellule normale.

Le tableau contemporain de l'induction ne comporte donc pas de caractère de cytopoïèse globale aiguë.

Pratiquons par exemple une injection unique et massive d'oestrogène, excédant le potentiel de réceptivité globale de l'effecteur mammaire. Seule une proportion des cellules génératrices, celles qui sont suffisamment avancées dans le cycle et ont atteint une reconstitution nucléaire prémitotique de la

garniture chromatique, peut répondre par la cinèse à cette stimulation. Ceci est d'ailleurs valable pour le clone dysplasique (*) qui se caractérise non pas par une accélération du rythme mitotique mais par une fécondité anormale, les deux filles résultant de la mitose étant génératrices (Cf. p. 15).

D'ailleurs, il n'est pas obligatoire, et même pas fréquent, de retrouver dans l'anamnèse la plus minutieuse, à la période contemporaine de l'induction, une traduction congestive majorée, et l'induction est généralement asymptomatique.

Cela n'a rien de surprenant. Chez l'animal sénescant, dont le turn over s'accélère aussi pour compenser l'appauvrissement cellulaire dans le but de maintenir la constante homéostatique spécifique de la colonie, l'observation des parenchymes ne révèle aucune traduction particulière de cette accélération.

On comprend qu'une seule bouffée anabolique, aussi intense soit-elle, soit insuffisante pour être inductrice.

L'inversion $A > R$ doit être suffisamment prolongée pour que soit atteint le seuil de fixation de R_d , qui se situe à 10^5 . La période inductrice varie donc considérablement pour une forme dont le temps de doublement est de 4 jours, comme pour la leucémie aiguë, ou de 40 jours, comme pour l'épithélioma bronchique, et le seuil d'irréversibilité est atteint, pour les deux formes, dans des délais très différents.

Le cancer est le résultat d'une inversion du couple $A < R$ pendant un délai suffisant pour qu'un clone de la fraction R_d atteigne la masse critique de 10^6 cellules, qui est le seuil d'irréversibilité.

L'accession à la masse de 10^6 cellules confère l'irréversibilité en entraînant la disparition de la compétition cellulaire avec les cellules orthoplasiques adjacentes.

La sélection naturelle implique la contiguité des individus. Lorsque le clone dysplasique atteint un développement de 10^6 , il constitue un îlot autonome ; son organisation anatomique isole ses constituants et les nantit d'une indépendance qui les protège d'un affrontement et d'une compétition avec les cellules saines adjacentes. Cette autonomie s'accroît avec le développement massif qui s'effectue suivant une fonction volumétrique alors que simultanément la compétition intercellulaire suit une fonction de surface.

Cette disparité ne fait que s'accroître avec le développement massif et conditionne l'irréversibilité.



Il importe de prendre conscience de la distorsion qui apparaît dans la vision de l'observateur, suivant le stade où il est placé, sur la fréquence de l'inversion du couple $A < R$.

(*) "A côté des cellules dites "dans le cycle", se trouve un pourcentage variable, dit en G_0 , c'est-à-dire qui restent en G_1 pendant des jours, des mois, voire des années sans jamais commencer à synthétiser l'ADN" (Brulé).

- Les stimulations anaboliques naturelles sont généralement cycliques, rythmées et s'effectuent " par bouffées ".

Les risques d'un déséquilibre du couple sont donc élevés. Et cependant, si l'on considère que dans un organisme 50.000 mutants naissent à chaque seconde, lie de 50 millions de mitoses, la carcinogénèse est permanente car nombre des altérations mutatives portent sur la cinétique et dysrégulent la mitose de ces cellules.

Néanmoins, on n'observe chaque année en France que 160.000 clones ayant atteint le stade d'émergence clinique, ce qui correspond au nombre de cancéreux décelés annuellement.

Si la carcinogénèse est permanente, la cancérisation est exceptionnelle, puisque en quelques secondes il naît dans un seul individu autant de néoplasies unicellulaires qu'il n'apparaîtra de néoplasies à 10^9 cellules en un an dans l'ensemble du pays.

Il y a contraste entre l'importance du risque, donc la fréquence d'inversion du couple $A < R$ qui est inductrice de cancérisation, et la rareté exceptionnelle de l'aboutissement au niveau clinique du cancer.

- En réalité, à partir du foisonnement de mutants dysplasiques, le développement jusqu'à des stades de fixation et d'irréversibilité est beaucoup plus fréquent qu'on n'en a conscience. Il est heureux que la contrainte du " temps de doublement " refoule l'émergence de la plupart d'entre eux à une période qui dépasse la longévité du sujet.

Même chez l'adulte qui dispose encore de la stimuline hypophysaire qui permet une cytopoïèse active de toute végétation, le délai d'émergence est long. "Ce que nous constatons au moment où le cancer se manifeste pour la première fois, même si ce début réel 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 poursuit depuis de longues années" (Denoix). C'est ainsi que pour un temps de doublement de 100 jours - plutôt satisfaisant en matière de cancer bronchique - il s'écoule 8 ans entre l'éclosion de la première cellule et le dépistage, et 3 ans entre le dépistage et la mort" (Israel. Chahinian) et "la détection clinique d'un cancer du sein ne se situe en moyenne que 8 ans après le début réel" (Denoix).

Ce long délai est général. "Il est de 8 années en moyenne pour des cancers malpighiens et de 15 années pour des adeno-carcinomes" (Garland).

**

De même que Policard conseille d'examiner la cellule dans son état cinétique et non statique, il faut **considérer le statut des clones dysplasiques dans leur dynamique** et abandonner la notion de colonie saine ou cancérisée si on la dote d'un manichéisme rigide.

- Avec le temps, les risques d'une inversion prolongée ou répétée du couple $A < R$ augmentent. Autrement dit, avec l'âge, le risque de cancérisation augmente ; et bien plus qu'on ne le pense habituellement, quand on ne réalise pas le foisonnement permanent de mutants dysplasiques, le flux et le reflux des clones abortifs qui atteignent la masse de fixation et s'éteignent ensuite, et la multiplication progressive des îlots atteignant le seuil d'irréversibilité mais dont le temps de doublement est tel que l'émergence ne se produira pas du vivant du porteur.

L'examen nécropsique systématique effectué dans le **Canton de Bâle** montre que 20 % des individus décédés sont porteurs d'un cancer totalement asymptomatique et ignoré (P.M. 25.2.70). Si les procédés microscopiques de coupes sériées pouvaient être substitués aux grossiers constats macroscopiques, le taux de cancérisation apparaîtrait incomparablement plus élevé.

☉ Choisissons comme exemple de cette dynamique une localisation qui se prête à des examens systématiques comme le **col utérin**, en tenant compte que des constatations identiques peuvent être faites pour n'importe quelle colonie, comme la bronchique ou la mélanique par exemple.

On saisit cette vie oscillatoire des clones dysplasiques lorsque, "cancers in situ", ils se révèlent spontanément réversibles.

La notion de cette réversibilité s'impose, expérimentalement, cliniquement et physiologiquement, quand on soumet la colonie (qui est oestro-réceptrice) à une stimulation oestrogénique assez prolongée.

a) Cliniquement.

Le dépistage du cancer du col par frottis n'est pas sûr

*Reportage Tribune Médicale
Service internationale*

AUCKLAND, NOUVELLE-ZÉLANDE.—Le cancer *in situ* n'est pas un précurseur du cancer envahissant et le frottis cervical a été surestimé, a déclaré le Dr G.H. Green, de l'Ecole postuniversitaire de gynécologie et d'obstétrique de l'Université d'Auckland.

C'est, tout au moins, ce qu'a pu constater le Dr Green dans une analyse de 1 235 cas de cancer du col utérin et de 576 cas de cancer *in situ* diagnostiqués et traités au National Women's Hospital.

Prévisions incertaines

Le dépistage cytologique ne permet pas de déceler à l'avance de nombreux cas de cancer du col, a-t-il affirmé. Trente femmes examinées entre 1965 et 1967 ont eu un frottis négatif trois ans au plus avant le diagnostic d'un cancer du col de l'utérus manifeste.

S'il y avait des raisons techniques à certains de ces échecs, le Dr Green pense que cette méthode de dépistage systématique n'offre aucune garantie.

Une autre raison avancée pour prôner l'arrêt des dépistages est une étude d'une durée de 5 ans réalisée sur les

576 cas de cancer *in situ* suivis au cours de laquelle il n'est apparu qu'un cas de cancer du col et deux cas de cancer du sein.

C'est « exactement ce qu'on aurait pu observer sur un groupe quelconque de 600 femmes du même âge », a souligné le Dr Green. Environ 150 cas de cancer du col cervical sont diagnostiqués chaque année en Nouvelle-Zélande, a-t-il fait observer.

Examinant à l'hôpital le col de l'utérus d'enfants mort-nés, le Dr Green a observé un aspect microscopique semblable à ce qu'on aurait étiqueté cancer *in situ* chez des adultes. Quand des microphotographies de ces tissus ont été présentées à des spécialistes du monde entier venus lui rendre visite, tous ont diagnostiqué sans hésiter un cancer du col.

D'après les études du Dr Green, la mortalité par cancer du col de l'utérus n'a pas diminué depuis l'introduction du dépistage cytologique en Nouvelle-Zélande, en 1954. Il préconise cependant la pratique d'un frottis chaque fois qu'une femme présente un saignement anormal ou d'autres symptômes inhabituels.

b) Expérimentalement.

— chez l'animal

CANCER ET PILULE CHEZ LA SOURIS. — Un régime de métrécal et d'un mélange quotidien de 10 à 12,5 mcg m d'Enovid (norethynodrel + mestranol) fut administré pendant une période de 518 à 721 jours à des souris B A L B/c. Ces animaux, ainsi que deux souriceaux, issus d'une souris traitée et qui reçurent eux aussi de l'Enovid pendant 599 jours, développèrent tous des lésions cervicales de type précancéreux ou de cancer infiltratif. Bien qu'on ne puisse extrapoler à l'espèce humaine de façon valable, T. B. DUNN fait remarquer que l'expérimentation sur la souris a l'avantage de donner en quelques années un résultat qui pourrait se faire attendre plusieurs dizaines d'années chez l'homme. Aussi, en raison de la diffusion actuelle des produits anticonceptionnels, diffusion qui ne fera vraisemblablement que s'étendre davantage dans le futur, on doit tenir compte de toutes les informations retirées de l'expérimentation animale (*Journal of National Cancer Institute*, Septembre 1969, 43, n° 3, 671-693).

— R. M.

— chez l'humain

"Myron R Melamed (Hôpital Sloan Kettering, NY) et Hilliard-Dubrow, appliquant la méthode du cyto-diagnostic de Papanicolaou à 34.000 New-Yorkaises, ont constaté que les usagers de la pilule auraient un risque de cancer du col utérin double des femmes porteuses d'un diaphragme" (PM. 15-XI-69).

Il est naturel qu'en administrant des oestrogènes d'une manière continue, bien que réduite, on surcharge le potentiel de réceptivité des colonies effectrices et que, ce faisant, on favorise la mobilisation de la fraction dysplasique de ces colonies.

Cette tension anabolique maintenue est cancérogène.

A court terme, elle se traduit par la constatation de clones paucicellulaires, dont la plupart s'éteindront parce que le potentiel de réceptivité de la lignée orthoplasique est suffisant pour permettre la reprise de dominance de celle-ci pendant les hiatus de l'administration.

A long terme, c'est-à-dire après 10 à 20 ans dans la série testée, la raréfaction, naturelle avec l'âge, du potentiel de réceptivité de la lignée orthoplasique, aboutira à une augmentation de l'incidence cancéreuse, c'est-à-dire des clones non seulement promus mais fixés et finissant par établir leur dominance.

On conçoit que les colonies dont l'anabolite spécifique est l'oestrogène, c'est-à-dire les colonies mammaire et utérine, présentent déjà dans les aires géographiques qui furent les premières où l'administration d'oestrogènes s'est généralisée, une majoration brusque d'incidence cancéreuse de ces localisations par rapport à la fréquence annuelle des nouveaux cas pour l'ensemble des cancers. (Denoux - M.C. p. 41).

Envisager que "c'est peut-être le diaphragme qui a un rôle protecteur, et non la pilule qui aurait un rôle favorisant" (PM. 15-XI-69)... paraît inattendu et sans base biologique bien définie. Un contact mécanique peut-il avoir une action autre qu'irritative, ou pour le moins neutre ?

c) Physiologiquement

L'interprétation des dysplasies de la grossesse demeure un sujet discuté. Pour certains (Varangot et coll.), le pourcentage des cancers « in situ » est infiniment supérieur chez les femmes enceintes qu'en dehors de la gestation.

Pour d'autres, les lésions observées au cours de la gestation régressent spontanément après l'accouchement, si on leur en donne le temps, en évitant toute thérapeutique intempestive au cours même de la grossesse, et, dans ces conditions, quelque inquiétant que puisse être leur

aspect morphologique, elles ne méritent pas le nom de « cancer ».

En leur temps, ces divergences d'opinions ont fait couler beaucoup d'encre. Le problème peut paraître difficile à résoudre, encore que l'on se demande actuellement s'il ne s'agit pas simplement de dysplasies un peu particulières, dont la réversibilité ne fait plus de doute dans la très grande majorité des cas.

Cancer Incol utérin
(Cancer Gynéc., V. 17, 1-5-70)

Cette localisation cervico-utérine, facilement abordable, est utile pour la prise de conscience du fait que toute dysplasie n'est pas d'une végétation inéluçable, qu'un seuil massif doit être atteint pour que la néoplasie devienne "invasive" et que éradiquer systématiquement toute dysplasie sans tenir compte de ce caractère aboutit à traiter plus de cancers "in situ" que la moyenne d'incidence de cette forme dans la population concernée.

La description de Kouchner est très évocatrice de cette transition incertaine de la cinétique dysplasique du réversible à l'invasif, de l'extinction à la pérennisation du clone.

"... Aucun de ces éléments, pris à part, ne peut permettre d'affirmer le cancer. Leur ensemble même laisse planer un doute sur la nature vraie de la lésion et, pour Hamperl (1953), il faut qu'ils soient tous réunis pour être significatifs.

Pour Koss et Durfee, Old, de Brux et Dupré - Froment, le carcinome in situ ne serait autre chose qu'une dysplasie aggravée.

C'est également l'avis de Griebb (Londres, 1968), pour qui il n'y a pas de différence réelle ou histologique, ni dans l'évolution clinique, entre une dysplasie sévère et un épithélioma in situ, voire même avec un cancer invasif (ayant, quant à lui, franchi la couche basale).

Il ne s'agit pas bien entendu de confondre ici toutes les dysplasies, **dont un grand nombre resteront bénignes**, mais il faut savoir que l'on a observé par ailleurs la coexistence fréquente de ces lésions dysplasiques ou in situ dans le voisinage de cancers authentiques, ou l'accompagnant à distance..

Les résultats des recherches expérimentales sont, en gros, en faveur d'une potentialité cancéreuse de la lésion et certains auteurs ont vu un épithélioma in situ évoluer vers un cancer vrai après 1 à 13 ans ; ou se manifester comme une récurrence, au niveau d'un col irradié. D'autres, par ailleurs, ont vu le carcinome in situ guérir complètement sans traitement.

... Les formes in situ en premier lieu et les dysplasies sont donc aptes à se développer sous forme de cancer, dans une proportion non négligeable, quand elles ne sont pas, déjà, le signe d'une invasion débutante..

Certes, il reste délicat de séparer nettement la dysplasie cellulaire sans lendemain, d'une lésion vraiment précancéreuse".

On ne peut évoquer d'une manière plus suggestive le destin hésitant, le chancèlement entre la réversibilité et la malignité, l'instabilité du clône dysplasique quand sa masse le situe aux alentours du seuil de fixation.

C'est à ce stade, quand le clône dysplasique est oscillant, pendulaire, à la limite de la masse de fixation, que doit intervenir l'action préventive, destinée à le repousser vers la réversibilité naturelle, dont nous avons posé les fondements de la procédure (*).

Examinons les variations. permettant la cancérisation, de la formule d'équilibre du couple $A \rightleftharpoons R$, au niveau d'une colonie dont nous avons déjà observé la dynamique, la colonie mammaire. (**)

(*) Carcinogénèse p. 139.

(**) Carcinogénèse p. 59.

Le couple $A < R$ dans l'épidémiologie du cancer mammaire

Observer le couple $A < R$ dans l'épidémiologie du cancer mammaire revient à constater le caractère automatique, réflexe, commun à tous les mécanismes biologiques, d'un retour permanent au statut d'équilibre de la colonie concernée.

Dans l'exemple du cancer mammaire, la colonie n'a pas la possibilité de contrôler et de réduire éventuellement l'anabolisme A s'il est excessif. Si se produit une inversion de la formule d'équilibre $A < R$, la rééquilibration ne peut se faire qu'à partir de R qui mobilise à cet effet tout son potentiel de réceptivité.

Si la colonie mammaire avait la possibilité d'influer sur la colonie anabolique corrélative, oestrogénique dans le cas présent, il est évident que le recours à R serait moins fréquent, donc moins fréquente la mobilisation suppléative de la dysplasie et moins fréquent le cancer mammaire.

Cette possibilité est détenue par les colonies endocriniennes qui, par feedback, rétroagissent sur la colonie anabolique, directement ou par relais hypophysaire. Ce qui explique la "rareté comparative de la cancérisation des tissus endocriniens, dont la raison est mystérieuse mais procède probablement de leur statut fonctionnel".

L'exemple du cancer mammaire permet donc de dissocier nettement A et R qui ne présentent aucune interférence corrélative. Dans le cas d'une colonie endocrinienne, les variations, inductrices de cancérisation, du couple anabolisme-réceptivité sont aussi caractérisées, à telle enseigne que la colonie thyroïdienne fut prise en exemple pour l'analyse de la "naissance d'une néoplasie"*.

Considérons successivement les cas où l'inversion de la formule d'équilibre est due à A ou à R et constatons l'identité du résultat, la cancérisation.

$$A > R$$

A - En 1932, Lacassagne, suivi par Buttner, Gardner, Kauffmann, démontrait expérimentalement que la **folliculine**, anabolite primordial de la colonie mammaire, ou les oestrogènes de synthèse administrés à la souris à des doses suffisantes, provoquaient la formation de cancer mammaire.

(*) Carcinogénèse p. 24.

- B - Par contre, si l'on supprime l'anabolite par la **castration** et l'exérèse des surrénales (vicariantes de la sécrétion ovarienne) d'une souris, même d'une souche (A ou C \times H) qui atteint un taux de cancérisation spontanée de 90 %, l'inversion de formule devient bien entendu impossible, ce qui interdit la cancérisation.

Ainsi, en dépit d'une réceptivité minorée de l'effecteur mammaire, obtenue et renforcée par une hybridation expérimentale axée dans ce sens, l'absence de A interdit une inversion de formule créatrice de cancérisation. même si R est défaillant dans des conditions normales.

Cette castration s'est imposée, pour son effet freinateur, dans l'arsenal thérapeutique du cancer humain cliniquement émergé et ayant donc dépassé le stade de réversibilité. Aux stades initiaux de la végétation néoplasique, cette freination tend à l'inhibition, ce qui explique la minoration statistique d'incidence chez les femmes prématurément et artificiellement ménopausées.

- C - Si, par contre, le tarissement de A n'est pas synchrone de l'involution de R (*), et que se **prolonge anormalement l'anabolisme**, l'inversion de la formule d'équilibre survient avec un risque majoré.

Ce que traduit la statistique. " On ne saurait trop souligner qu'après 60 ans, il y a environ 12 % des femmes qui ont encore des formules cyto-logiques actives, et que ce taux est de 24 % chez les cancéreux du sein ". (Demaille).

- D - C'est le surcroît d'apport anabolique qui, pour sa part, explique la découverte plus fréquente d'**hyperplasie corticale ovarienne** chez les femmes décédées de cancer mammaire, par rapport aux femmes décédées d'autres causes (Sommers).

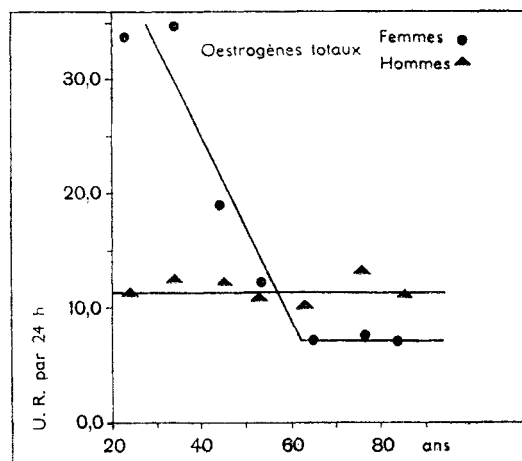
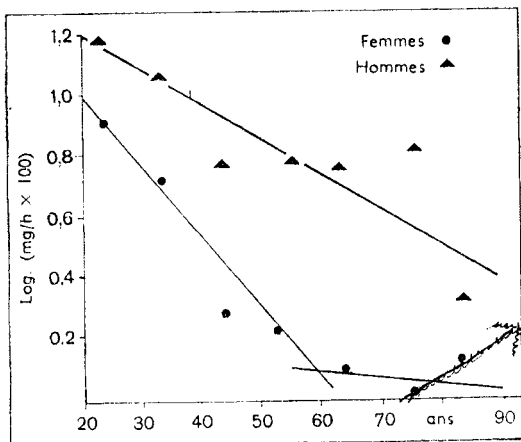
- E - C'est du même déterminisme que procède l'augmentation statistique, par rapport à l'incidence naturelle, consécutive à une administration prolongée d'oestrogènes. Cette augmentation n'est pas exclusive et se constate chez le **mâle** : cancérisation mammaire du souriceau mâle par injection de folliculine (Lacassagne) ou chez l'homme par oestrogénothérapie prolongée pour cancer prostatique.

- F - La corrélation entre l'**hyperanabolisme** et l'induction cancéreuse a fait l'objet d'une enquête systématique dans les hôpitaux de Londres.

La reprenant dans un groupement ethnique bien délimité, insulaire, sur les 5.000 femmes volontaires de Guernesey, Hayward constate un taux anormal d'excrétion de stéroïdes urinaires chez 17 des 19 femmes présentant un cancer mammaire.

- G - Corollairement, lorsque le statut hormonal, qui est naturellement bimodal, oestro-androgénique, présente une **prévalence oestrogénique** par insuffisance androgénique, le sujet rentre dans un " groupe à risque élevé " de Muylder.

(*) " Au moment de la ménopause, la graisse envahit la mamelle tout entière. Les derniers bourgeons disparaissent bientôt. La glande est réduite à ses canaux excréteurs, noyés dans une plaque fibreuse dure et nacréée " (Histologie- Branca).



: Activité androgène mesurée dans l'urine de 24 h., chez l'homme et la femme. (G. Pincus, dans E.T. Engle et G. Pincus : « Hormones and the Aging Process » 1956-6).

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)

C'est le cas des femmes dont le statut se caractérise par une diminution d'excrétion des métabolites des androgènes (Bulbroock et Hayward, 1967).

H - Prolongeons A d'une manière telle que l'anabolisme persiste à un niveau élevé suffisant pour entraîner des cycles oestriques, alors que R est arrivé à la période involutionnelle naturelle.

L'inversion de l'état d'équilibre $A < R$ augmente les chances de cancérisation, puisque A persiste à un niveau élevé alors que R régresse. C'est le cas des **ménopauses tardives** et le taux de cancérisation croît alors à 2,1 pour une ménopause survenant à 50 - 54 ans, jusqu'à 2,3 pour une ménopause à 55 ans et plus.

I - Inversement, si l'anabolisme est retardé, le potentiel de réceptivité mammaire s'épuise plus tardivement et les chances d'inversion de $A < R$ diminuent.

Ce qui explique qu' "il a été observé que le retard de la première menstruation, à l'âge de 16 ans par exemple, diminuait le risque d'une façon significative " (Kouchner).

J - L'épidémiologie du cancer mammaire confronte l'observateur avec des problèmes, surprenants et déconcertants à prime abord, que seul l'examen des variations du couple anabolisme/réceptivité permet de résoudre.

Considérons par exemple l'influence du **statut conjugal**.

Chez les mammifères, l'activité sexuelle est un facteur d'activité oestrogénique. Chez certains, comme les rongeurs, l'ovulation est provoquée par le

coût. Chez la femme, polyoestrienne, " la stimuline gonadotrope préhypophysaire tient sous sa dépendance l'évolution du follicule et indirectement par conséquent tout le cycle oestral ", ce qui fait que l'activité oestrogénique est en fin de compte dépendante de la neuro-sécrétion hypothalamique.

Comme pour tout mécanisme biologique, l'activité répétée le renforce. L'état conjugal entretient la stimulation neuro-oestrogénique, l'inactivité maintenue est un facteur dépressif. La freination abstentionnelle est un facteur d'hypo-oestrogénie, qui peut aboutir à un niveau trop bas pour que s'enclenche le cycle. La banale hypoménorrhée et la fréquente aménorrhée de la vie conventuelle traduisent cette dépression.

Par ailleurs, on peut admettre que, d'un point de vue général, les états de divorce, de veuvage et de célibat réduisent l'activité sexuelle et la ramènent à un niveau identique. On ne devrait donc trouver aucune différence significative de l'incidence cancéreuse qui dépende des statuts de divorce, veuvage et célibat.

Il n'en est rien et l'on constate que les femmes ayant eu une vie sexuelle et une stimulation oestrogénique plus prolongée et plus fréquente, les veuves et les divorcées, présentent un taux de 38,1 pour 100.000, supérieur à celui des célibataires.

L'organisation d'un niveau plus élevé de stimulation anabolique, résultant d'une vie sexuelle active, se traduit par une majoration d'incidence qui persiste au retour au statut de célibat.

2° Observons maintenant les variables de l'épidémiologie cancéreuse mammaire lorsque c'est le facteur R de la formule d'équilibre $A < R$ qui est concerné.

$$A > R$$

- A - En contrepoint de l'expérimentation fondamentale de Lacassagne sur la souris femelle, l'induction cancéreuse mammaire a été réalisée même chez le souriceau mâle dont la colonie mammaire est naturellement afonctionnelle.

L'hypoplasie constitutionnelle n'exclut pas la réceptivité ni la cancérisation par injections d'oestrogènes ou greffes d'ovaires provenant des souris soeurs (W. S. Murray).

- B - Chez la femme, **toute diminution du potentiel massique de réceptivité**, quelles qu'en soient l'origine et la nature : exérèse partielle, mastite chronique, abcès, constitue un état "prédisposant", "précancéreux".

Observons par exemple les effets d'une cytolyse pure, physique, excluant toute intervention d'un facteur biologique ou clinique.

- **Radioscopies répétées et cancer du sein.**

" Les radioscopies pulmonaires répétées furent accusées, à l'époque où elles étaient nécessitées par la surveillance des pneumothorax thérapeutiques, de favoriser le cancer du sein. Mais il fallait le recul du temps pour confirmer ou infirmer cette hypothèse. C'est pourquoi J.A. Myrden et J.E. Hiltz (Halifax) ont repris les dossiers des malades traités au Sanatorium de Kentville, pour savoir ce qu'ils sont devenus depuis 15 à 25 ans. Aucun cancer du sein n'est apparu chez les hommes traités ou non par pneumothorax. Chez les femmes traitées par pneumothorax, donc soumises à de très nombreuses scopies, 7,3 % firent un cancer du sein ; chez celles n'ayant pas eu de pneumothorax, la proportion de cancer du sein fut seulement de 0,83 %. La tumeur apparut 17 ans en moyenne après le début du traitement de Forlanini. Dans la plupart des cas, la latéralité du néoplasme fut la même que celle du poumon traité. Le cancer fut plus fréquent chez les malades qui subirent le plus de radioscopies (M.-D.). "

(Med World News, 25 Juillet 1969, 10, n° 30, p. 264.)

ou encore :

LÉSIONS MAMMAIRES SECONDAIRES A LA RADIOTHÉ-

RAPIE. — F. A. MESTLER a recherché l'incidence des tumeurs bénignes et malignes du sein chez 606 femmes qui avaient reçu de la radiothérapie pour une mammites du post-partum. La dose cumulative de rayons X variait de 75 à plus de 100 r et le temps écoulé depuis le traitement était de dix à vingt-cinq ans. Il existait 13 cancers du sein au lieu de 5,8 cas dans une population féminine homologue et 5 cancers étaient survenus sur le seul sein radiothérapé. Il y avait aussi 25 tumeurs bénignes extirpables chirurgicalement au lieu de 4 dans un groupe témoin (*Journal of National Cancer Institute*, Octobre 1969, 43, n° 4, 803-813).

- C - Une affection **dysplasante**, comme la maladie de Reclus, réduit le coefficient de réceptivité de la fraction orthoplasique, car chaque cellule altérée quitte le clan numériquement limité de la lignée orthoplasique. Qu'elle aille enrichir ou non le sédiment dysplasique importe peu, puisque cette lie polymorphe de mutants présente une génération continue et est permanente ; il existe toujours dans le sein de cette fraction des individus dont l'altération porte sur la cinétide et qui sont aptes à induire une lignée cancéreuse et " il n'est pas certain que ce soit le kyste qui dégénère " (Dargent).

Que l'on retienne un taux de majoration de l'incidence cancéreuse de 2 % avec Veronesi, ou de 30 % avec Ducuing - variabilité probablement due à des habitudes différentes de classement nosologique des mastoses - il reste que l'état d'équilibre A > R a dans ce cas des chances majorées d'inversion inductrice de cancérisation ; ce qu'évoque explicitement Dargent : " il semble que le récepteur ait diminué de volume et que les possibilités de cancérisation soient de ce fait augmentées, puisque l'influence oestrogénique reste la même " (Houston. 1970).

C'est l'aube, encore timide mais prometteuse, d'une application, encore limitée au statut particulier d'une seule colonie cellulaire, d'un principe général qui commande la cancérisation de toutes les colonies sous des modalités d'un polymorphisme d'une immense richesse.

- D - L'**hyporéceptivité peut être constitutionnelle et héréditaire**. De sorte que le facteur familial apparaît dans l'étiologie des "groupes à risque élevé" de Maylder (1968).

" Pour le cancer du sein, des précisions relatives ont été obtenues par plusieurs auteurs qui concluent à une tendance familiale nette : les mères des malades montrent une incidence plus élevée : 6,9 % contre 2,3 % pour les témoins [(Morse 1951), 6,1 % contre 2,4 % (Olivre, 1959).

Toutes les enquêtes statistiques sont concordantes.

Cancer du sein

	Nombre de cas	Mères			Sœurs
		Observé	Théorique	Pourcent. d'augm.	Coeffic. augm.
Jacobsen, 1946 ..	200	21	7	3	2,6
Penrose, 1948 ...	300	25	11	2,3	3,3
Passey, 1952	585	23	20	1,1	—
Smithers, 1952 ..	556	29	13,9	2,1	—
Woolf, 1955	200	4	2,1	1,9	2,5
Anderson et coll., 1958	544	9	7,7	1,2	2,3
Murphey et Abbey, 1959	200	7	3	2,3	0,3
Macklin, 1959 ...	295	11	5,6	2	2,8

E - L'hyporéceptivité peut résulter d'une carence fonctionnelle. " Dès que la fonction cesse, la cellule perd un certain nombre de ses attributs : elle s'atrophie. L'inactivité joue donc un grand rôle dans le déterminisme de l'atrophie cellulaire " (Roussy, Oberling).

L'inactivité réduit le trophisme de la colonie cellulaire qui, sans sollicitation fonctionnelle, réduit ses échanges nutritifs. Et " l'atrophie résulte d'un ralentissement des échanges nutritifs " (Roussy, Oberling). L'hypoplasie des clones est la conséquence habituelle de l'absence de fonction.

Depuis que se généralise l'abandon de la lactation maternelle, le récepteur mammaire prend de plus en plus le statut de caractère sexuel secondaire. Il n'a plus l'occasion de parfaire une totale organogénèse par l'enclenchement sécrétoire.

Il n'est donc pas surprenant de constater une progression de l'incidence cancéreuse mammaire dans les ethnies qui abandonnent la fonction biologique du récepteur. Cette progression débute avec l'alimentation lactée artificielle, elle s'accroît parallèlement à cette nouvelle habitude, reste exclusive des aires où se répand l'abandon fonctionnel et respecte celles où est maintenue la lactation naturelle.

" On admet qu'aux Etats-Unis une femme sur 20 présentera un jour ou l'autre cette maladie. Dans de nombreuses villes, le nombre annuel de cas nouveaux dépasse 70 pour 100.000 et dans les groupes exposés comme les femmes célibataires au-dessus de 75 ans, c'est le chiffre de 400 pour 100.000 qui peut être atteint " (Kouchner).

La différence de fréquence, suivant le maintien de l'habitude de la lactation naturelle ou son abandon, est évocatrice. La localisation mammaire

est fréquente en Amérique du Nord, en Europe (surtout en Scandinavie) et relativement rare en Asie (Tokyo, Japon, Taïpeh).

Le pourcentage corrigé des décès dus au cancer du sein en 1960-61 s'étagé de 3,8 (Japon) à 24,2 (Pays-Bas) pour 100.000.

Les taux qui s'élèvent à 19,3 (Etats-Unis), 20 (Angleterre), 18,2 (Suisse) chûtent à 3,9 (Japon), 7,5 (Pologne), 7,3 (Roumanie).

- F - Cette variance marquée entre les nations est encore nette au sein d'un même groupe ethnique.

Mêmes constatations, parce que même déterminisme, selon le **statut socio-économique**.

Dorn et Cutler (1959) aux U.S.A. et en Angleterre (1958) montrent que l'augmentation du risque cancéreux mammaire s'élève de 1,1 caractérisant les classes pauvres à 1,5 pour les femmes de niveau socio-économique élevé.

L'élargissement de l'éventail des niveaux socio-économiques accentue la différence. Les chiffres, à Athènes, vont de 1,3 à 2,8 suivant le niveau social.

- G - Bien plus, dans un même groupe social défini par randomisation, l'incidence est directement **dépendante de la fonction**.

Chez les femmes mariées, "les cancers mammaires sont plus fréquents que chez les femmes ayant eu peu d'enfants ainsi que chez les femmes s'étant mariées tardivement" (T.B.), de sorte que "les femmes ayant eu un cancer mammaire ont été moins souvent fécondées, ont moins accouché et ont beaucoup moins allaité" (G.E.L.).

La pathologie comparée 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 la jument, exceptionnel chez la lapine, ne se rencontre-t-il presque jamais chez la vache et la brebis. Or s'il existe une mamelle soumise à travail intensif, c'est à coup sûr celle de la vache" (Lombard).

- H - La plénitude du développement des clones récepteurs est une garantie de potentiel de réceptivité suffisant.

Réciproquement, la **quiescence fonctionnelle prolongée du récepteur** a un effet involutionnel qui favorise la rupture de l'équilibre $A < R$ si le récepteur est brusquement soumis à une puissante stimulation anabolique.

C'est pourquoi le risque de cancérisation augmente si la première grossesse survient tardivement (à 30 ans ou plus) par rapport à une grossesse survenant à 20 ans. La différence est notable et le rapport s'établit à 2 pour 1 (Valoaras et Coll., Wynder et Coll. 1960).

- I - Corollairement, la répétition de phases fonctionnelles, en parfaissant le développement des clones effecteurs, diminue les risques de suppléance dysplasique.

C'est pourquoi le taux de cancérisation mammaire régresse avec la **fertilité**. Cette diminution est faible entre 0 et 2 naissances, plus nette (50 %) à 5 naissances et plus (Salber et Coll. 1969, Valoaras 1969).

- J - L'état de la relation d'équilibre $A < R$ se révèle à chaque pas de l'observateur qui parcourt les données de l'épidémiologie cancéreuse mammaire.

* dont il est fréquent de réduire le nombre de rejetons des portées.

La tendance naturelle, automatique, au retour à cet équilibre se retrouve comme un mécanisme fondamental même dans les **problèmes annexes**.

C'est ainsi qu'on est amené expérimentalement à pratiquer fréquemment la castration de souris et de rats.

Or, en tentant de résoudre un problème, on se trouve confronté avec un autre car la castration provoque, chez la souris et le rat, des tumeurs cortico-surrénales. C'est pour le moins déconcertant.

Ce problème annexe se résout par l'application de la loi fondamentale.

La surrénale supplée l'ovaire dans la sécrétion oestrogénique ; cette suppléance est d'ailleurs de règle à la ménopause féminine. L'exérèse des ovaires soumet l'organe supplétif, la surrénale, à une sollicitation prolongée et intense auquel il répond par l'hyperplasie compensatrice " du pauvre ", la cancérisation.

Que cette stimulation soit ou non, comme on le suppose, déterminée directement par une hypersécrétion de stimuline hypophysaire, il reste que l'aboutissement médiat de la cancérisation surrénale procède d'une inversion provoquée du rapport $A < R$ du récepteur supplétif.

Même déterminisme de l'adénome hypophysaire qui accompagne la cancérisation expérimentale mammaire du rat blanc. La préhypophyse est sollicitée pour supporter la cytopoïèse active de la néoplasie mammaire et concentre son activité sécrétoire sur la modalité gonadotrope, à la limite extrême de son potentiel cellulaire (*).

K - Observons quelques modalités de cette inversion de la relation d'équilibre $A < R$ selon les espèces animales.

Toutes les colonies constitutives du soma sont réceptrices de l'oestrogène. Ce dernier conditionne le phénotype féminin et aucune colonie n'échappe à son influence. Mais, quoique non exclusifs, deux effecteurs dominent et présentent pour l'oestrogène une réceptivité privilégiée : ce sont les colonies mammaire et utérine dont l'oestrogène est l'anabolite principal qui commande d'ailleurs leur cytopoïèse et leur fonction.

Suivant les espèces animales, la réceptivité d'un de ces deux effecteurs est privilégiée.

Il va de soi que cette différence peut être renforcée dans des souches animales expérimentales " in bred ", mais elle existe naturellement d'une espèce à une autre.

De sorte que l'oestro-stimulation aboutit à la cancérisation de la colonie cible qui, des deux effecteurs primordiaux, est la plus sensible à l'anabolite ou la plus rapidement défailante dans son potentiel de réceptivité.

L'oestrogène qui provoque la cancérisation mammaire de la souris et du rat blanc, induit des kystes glandulaires de l'endomètre chez le hamster doré (Zhuravleva 1966) et des tumeurs musculaires lisses utérines et de l'hyperplasie adénomateuse de l'endomètre chez le cobaye.

Si l'on focalise l'application, on sélectionne l'effecteur et " les oestrogènes ont pu induire, par applications locales, des cancers du col chez la lapine et certaines souches de souris " (Kouchner).

Cette **prévalence de réceptivité d'un des deux effecteurs**, le sein et l'utérus, que l'on observe suivant l'espèce, s'observe aussi, dans la

(*) Néopostulats biologiques et pathogéniques p. 43 et 47.

même espèce, suivant le phénotype racial. C'est ainsi que " les femmes noires ont moins de cancer du sein mais davantage de cancers du col que les blanches " (id.) Ce qui éclaire le déterminisme de " cette " bascule " mystérieuse entre les localisations utérine et mammaire.

- L - Seule la notion de potentiel de réceptivité apporte un éclairage aux phénomènes à première vue les plus déconcertants.

Prenons un exemple.

Des colonies cellulaires ayant une origine commune, étant structurellement identiques, traduisent leur parenté embryologique par une identité physiologique et une similitude physiologique et pathologique de réceptivité. Elles restent soumises à une stimulation anabolique de même nature, qui conditionne leur fonction après avoir déterminé leur maturation organogénétique phénotypique. Tel est le cas des glandes

Excrétion sébacée et cancer du sein

L'influence des hormones sur l'évolution d'un cancer du sein reste mal précisée. Il a paru intéressant à J. BURTON, W. CUNLIFFE et S. SHUSTER (*British Medical Journal*, 1970, 1, n° 5 697, 665-666) d'étudier la sécrétion sébacée, qui est sous contrôle hormonal, chez des femmes porteuses d'un cancer du sein à un stade précoce, sans métastase décelable et non soumises à une thérapeutique hormonale.

L'excrétion sébacée fut recueillie pendant trois heures en deux zones d'égale surface du front. Il existe une différence significative entre le taux d'excrétion observé chez 20 malades présentant un cancer du sein (0,61 mcg/cm²/min) et celui observé chez 20 contrôles de même âge (0,42 mcg/cm²/min). Certes cette différence n'est pas grande et mériterait de s'appuyer sur des séries plus importantes. Mais elle confirme les résultats de Kaant et coll. (1968), qui, dans les cancers avancés ont trouvé des taux d'excrétion très nettement supérieurs. L'augmentation de l'excrétion sébacée (hormis les cas où il existe des antécédents d'acné qui rendent plus délicate l'interprétation des résultats) pourrait être, selon les auteurs, parallèle à l'évolution du cancer du sein. L'explication reste mystérieuse.

P. MOULLÉ.

tégumentaires. " Partout où l'ectoderme oriente son évolution vers le type épidermique, des glandes se développent, qui méritent le nom de glandes cutanées. Elles sont connues sous le nom de glandes sébacées, glandes sudoripares et glandes mammaires. Toutes procèdent de l'ectoderme tégumentaire " (Branca, Verne).

La parenté est bien définie ; et, simplement, " malgré leur provenance et leur forme originelle communes, les glandes tégumentaires acquièrent au cours de leur développement une morphologie différente ", mais leurs sécrétats gardent des similitudes et " la sueur, le lait, le sebum sont les produits de sécrétion des glandes cutanées : tous trois contiennent de la graisse, en proportion d'ailleurs variable " (id.).

Leur dynamique cellulaire elle-même est parallèle. " Des glandes sébacées (glandes sébacées des nymphes) apparaissent à la naissance (4ème mois), arrivent à 4 ans à leur constitution définitive, mais n'atteignent leur plein développement qu'à l'occasion de la grossesse " (Wertheimer).

Cette parenté atteint l'identité dans le comportement pathologique. " Les deux types glandulaires, galactogène et sudoripare, sont très voisins l'un de l'autre, non seulement par leur origine mais surtout par leurs réactions pathologiques. Cette parenté est renforcée par une intrication très fréquente,

qui va jusqu'à l'existence de tubes excréteurs mixtes à revêtement mi-partie galactophorien et mi-partie d'origine sudoripare " (Roussy). En matière de cancer, cette constatation éclaire déjà certaines formes, comme "l'épithélioma à cellules sudoripares, formé, en totalité ou en partie, de cellules acidophiles volumineuses dont la morphologie rappelle celle des glandes sudoripares de la région mammaire, les éléments idrosadénoïdes, prédominant souvent dans les épithéliomas localisés dans le quadrant supéro-externe du sein et dans la région inter axillo-mammaire." (id.).

L'observateur conscient de la parenté de deux colonies-soeurs et de leur identité de réceptivité, ne peut s'étonner du lien à première vue déconcertant et de la corrélation positive de leur cancérisation qui sont la résultante d'une hyperstimulation par le même anabolisme.

M - Le facteur quantitatif est évidemment essentiel dans le potentiel massique de réceptivité. "La cellule étant l'unité physiologique en même temps qu'anatomique", une carence numérique a pour corollaire une insuffisance de réceptivité.

Observons qu'une cellule génératrice qui est inhibée dans sa fonction cytopoïétique est une cellule perdue pour la réceptivité et pour la réponse à la stimulation anabolique.

Tous les **facteurs susceptibles de réduire ou de suspendre la cytopoïèse de la fraction génératrice** aboutissent donc à minorer son potentiel de réceptivité et à favoriser la suppléance par des éléments dysplasiques dont on sait qu'ils sont beaucoup moins rigoureux et sélectifs, in vivo comme in vitro, pour organiser leurs synthèses nucléiques et tolèrent en particulier des ions de substitution. (*).

Considérons l'exemple d'une carence qui, affectant qualitativement le potentiel de réceptivité, aboutit à faire entrer dans les "groupes à risque élevé" de Muylder "les femmes qui ont, ou ont eu, des dysfonctionnements thyroïdiens".

Observons que "le produit de sécrétion de la thyroïde, et notamment la colloïde, est riche en iode." L'hormone, de constitution chimique définie, est la thyroxine qui renferme 65 % d'iode. "La thyroïde est ainsi l'organe du métabolisme de l'iode. La colloïde peut présenter une richesse variable en thyroxine" (Branca).

L'hormone thyroïdienne est indispensable à une cytopoïèse normale des cellules mitotiques, tant au cours de l'organogénèse que pour la cytopoïèse créatrice de cellules fonctionnelles qui assurent le métabolisme.

— Pour l'organogénèse : "L'insuffisance thyroïdienne (congénitale et opératoire) est suivie chez les êtres en croissance, d'un arrêt général du développement, se traduisant par le nanisme, le crétinisme et des dystrophies diverses" (Branca - Verne).

— Pour la cytopoïèse somatique : "L'hormone thyroïdienne augmente le métabolisme. Elle active les phénomènes mitotiques des cellules somatiques." (id.) Son absence freine donc ces phénomènes mitotiques.

On comprend qu'un récepteur mammaire soumis à une stimulation oestrogénique même normale soit contenu dans sa réponse cytopoïétique

(*) Carcinogénèse p. 101, p. 169.

si sa lignée génératrice est carencée en un ion indispensable à son activité mitotique. Autrement dit, dans de telles conditions, le potentiel de réponse de la masse réceptrice est diminué de toutes les cellules qui sont frustrées de ce catalyseur.

Les constatations cliniques et statistiques sont recoupées par l'expérimentation animale d'où il découle que, " le métabolisme de l'iode dans la mamelle peut être impliqué dans les modifications responsables de la formation de tumeurs de la mamelle " (Eskin).

Le cancer mammaire du rat est lié à la carence en iode

*Reportage Tribune Médicale
Service international*

NEW YORK.—Une évidence complémentaire de l'existence d'une relation entre l'insuffisance d'iode et la dysplasie et le cancer mammaire chez les rats a été présentée à un congrès partiel de l'Académie des sciences de New York.

Des expériences sur des rats présentant une déficience en iode et une insuffisance thyroïdienne ont montré chez ces animaux une sensibilité précoce aux influences carcinogènes et une résistance au traitement à l'œstrogène, selon le Dr Bernard Eskin, du Woman's Medical College de Pennsylvanie.

Le Dr Eskin a suggéré également que l'hormone thyroïdienne jouerait un rôle dans l'induction de la dysplasie de la glande mammaire, peut-être par l'intermédiaire du contrôle du métabolisme de l'iode au niveau de la mamelle.

Dans des travaux antérieurs, le Dr Eskin avait trouvé que des rats déficients en iode nourris aux stéroïdes sexuels ont développé une dilatation des canaux et des acini ressemblant à la dysplasie mammaire humaine. Les lésions étaient différentes, du point de vue histologique et métabolique, de celles observées dans l'hypothyroïdie.

Dans les expériences antérieures et dans celles-ci, les rats étaient divisés en quatre groupes — des témoins au régime

rats déficients en iode et des rats déficients en iode et traités au PTU a eu pour résultat une augmentation significative du nombre des tumeurs.

ministration de DMBA. Après l'apparition initiale des tumeurs, le nombre moyen des tumeurs observées dans les différents groupes s'est rapidement égalisé, montrant que « dans des conditions de quantité d'iode réduite, les mamelles réagissent de façon extrêmement différente à un facteur carcinogène extrinsèque et, apparemment, de façon défavorable ».

De sorte qu'on est amené à considérer que tout facteur freinateur de la cytopoièse orthoplasique est un facteur favorisant de la cancérisation. Il pourrait donc apparaître que tout facteur favorisant cette réponse cytopoiétique soit un facteur défavorable au cancer.

En fait, un déterminisme simple ne doit pas aboutir à une proposition simpliste. Favoriser la réceptivité à sa limite parce que la masse réceptrice est elle-même numériquement limitée.

N - Ce qui nous amène à considérer le dernier, et le plus récent, paramètre de l'épidémiologie cancéreuse mammaire.

Il fut accueilli avec stupéfaction, tant il apparaissait que sa simplicité eût dû en faire une des premières corrélations définies. Il consiste dans la relation entre la cancérisation mammaire et le **facteur taille-poids**.

Des observations, il résulte qu' " au-dessus d'une taille de 1,70 m. le risque est deux fois plus grand que pour les femmes de 1,55 m. par exemple. Il en est de même, mais moins nettement, pour les femmes trop lourdes " (Krouchner).

Quel est le déterminisme de cette variance d'incidence de cancérisation ?

Observons tout d'abord le déterminisme essentiel de la variance morphologique entre les deux phénotypes et examinons ensuite son influence sur le statut du couple anabolisme/réceptivité. La stimuline hypophysaire conditionne les différences staturo-pondérales entre les phénotypes.

Toutes les colonies du soma sont des récepteurs de cette stimuline. Elle n'est pas indispensable au maintien d'une cinétique de base et à la survie de la colonie ; le vieillard, l'hypophysectomisé, la culture artificielle de tissus s'en passent, mais elle est le support, comme l'indique son nom, d'une dynamique active de la cytopoïèse.

In vitro, l'extrait hypophysaire stimule toutes les cultures.

In vivo, son absence provoque la quiescence mitotique et rapidement l'hypoplasie, son excès maintient une tension mitotique et l'hyperplasie. Cette inhibition ou cette stimulation ont une traduction morphologique qui dépend du stade de développement atteint par la colonie.

Au cours de l'organogénèse, l'excès de stimuline aboutit à un gigantisme totiviscéral, harmonieux et non limité à la seule colonie chondrocytaire, la carence à un nanisme tout aussi toti-viscéral.

Après la maturation adulte de l'organogénèse de la colonie, l'excès de stimuline force à la cinèse les cellules génératrices avec acromégalie et épuisement plus rapide que normalement du potentiel cinétique intrinsèque des clones, dont la conséquence est une réduction de longévité (*) ; la carence en stimuline mène à la quiescence, à un rythme divisionnel réduit au rythme de base ; cette torpeur cytopoïétique interdit toute réaction rapide et aboutit à la fragilisation du soma qui devient incapable de répondre activement aux agressions exogènes et aux déséquilibres endogènes de l'homéostasie.

Les différences staturo-pondérales entre les races, les phénotypes et même les sexes (**) sont proportionnelles à :

- la sécrétion globale de la préhypophyse. C'est le facteur essentiel et la stature est proportionnelle aux dimensions sellaires qui elles-mêmes sont déterminées par la masse cellulaire sécrétante hypophysaire.
- la sensibilité de l'effecteur cellulaire à la stimuline qui peut être minorée par des carences accessoires comme l'hypothyroïdie, ou génétiquement viciée.

C'est ainsi que les pygmées ont une sécrétion quantitativement et qualitativement normale et partagent leur biotope avec une race dont l'élément mâle atteint une stature de 1,80 m. Ces constatations faites par les équipes italiennes, viennent de faire l'objet de contrôles biologiques qui décèlent une réduction de réceptivité.

Les pygmées ont une sensibilité périphérique aux effets métaboliques de l'hormone de croissance exogène qui est diminuée, et qui peut expliquer leur petite taille, mais aussi un certain nombre de troubles de croissance chez l'homme.

Le Dr David Rabinowitz, de l'Université Johns Hopkins (Baltimore, Maryland), a entrepris des études métaboliques sur 19 pygmées, huit sujets atteints d'atélisme sexué et de carence en hormone de croissance et chez cinq sujets témoins normaux, avant et après administration intramusculaire ou intraveineuse d'hormone de croissance. Celle-ci a entraîné chez les sujets normaux et avec insuffisance hormonale trois sortes de réponse : une élévation du taux des acides gras plasmatiques, une augmentation de la réponse insulinoïque plasmatique à la perfusion d'arginine et à l'ingestion de glucose et une baisse de l'urée sanguine. Aucune de ces réponses n'est apparue chez les pygmées. Il a été démontré toutefois que les pygmées ont une activité normale du « sulfation factor », un intermédiaire récemment identifié grâce auquel on pense que l'hormone de croissance exerce son action anabolique sur le cartilage.

L'absence de réaction à l'hormone de croissance chez les pygmées pourrait résulter d'une mutation. Des recherches complémentaires qui étudieraient l'hérédité de cette peuplade sont envisagées.

* Néopostulats biologiques et pathogéniques p. 74

** id. p. 48

Il existe ainsi une relation directe de proportionnalité entre la stimuline hypophysaire et le développement staturo-pondéral. Cette relation et ses variations sont à l'origine des variances qui existent entre les ethnies autour du phénotype moyen.

Toutes les colonies du soma participent à ces variations qui restent proportionnelles et harmonieuses ; on ne retient que l'élément staturo-pondéral qui est le plus évident mais n'a rien d'exclusif. Il est simplement plus aisé à définir que les dimensions sellaires, la masse hépatique ou la longueur du colon.

On peut poser que la femme présentant une variance phénotypique dans le sens d'une augmentation staturo-pondérale présente une sécrétion préhypophysaire - ou une effectivité à la stimuline - supérieure à celle de la femme dont la variance staturale est inférieure à la moyenne du phénotype.

Cette hypersécrétion ou hypereffectivité est responsable de l'augmentation d'incidence de cancérisation mammaire parce qu'elle participe à rompre l'équilibre $A < R$

En effet, l'oestrogène est l'anabolite stimulateur primordial du récepteur mammaire. Les oestrogènes "agissant directement sur les canaux galactophores pour en promouvoir le développement" (Vikaer). Mais cette primauté n'implique pas l'exclusivité.

L'action mammogénique et fonctionnelle de l'oestrogène est renforcée par la stimuline hypophysaire, sous ses modalités cortico, somatotrope et singulièrement prolactinique (*). Cette dernière est temporaire, mais la somatotrope, permanente jusqu'à la sénescence, a une action constante, "l'action inductrice de l'hormone somatotrope sur l'épithélium mammaire étant établie par les cultures organogénétiques" (Barry).

Considérons ce qui différencie le couple anabolisme/réceptivité des femmes qui se situent aux extrémités de la variance staturo-pondérale du phénotype.

Ce n'est pas la durée de la stimulation oestrogénique car le tarissement ménopausique se produit statistiquement au même âge.

Ce n'est pas le récepteur dont l'involution graisseuse survient, avec disparition des bourgeons et réduction de la glande à ses canaux excréteurs, à la période ménopausique qui est identique.

Le seul facteur constant qui soit différentiel est l'importance de l'action hypophysaire, qui persiste jusqu'à la sénescence. Il est clair qu'à identité de statut du récepteur, tout accroissement en apport ou en efficience de l'anabolisme, même si son élément essentiel oestrogénique est tari, est générateur d'une inversion de la formule d'équilibre $A < R$.

Comment cette donnée morphologique de l'épidémiologie peut-elle aboutir à une différence d'incidence dont le taux est aussi important et s'établit à 2 ?

C'est que la fraction statistique privilégiée par une sécrétion - ou une effectivité - majorée n'est pas seulement sujette à courir plus de risques de déséquilibre $A > R$ générateurs de cancérisation, mais est aussi plus apte à faire aboutir les clones néoplasiques à l'émergence clinique.

* "Les oestrogènes ne freinent pas la sécrétion de la prolactine* ; ils inhibent simplement son action au niveau de la glande mammaire en empêchant ainsi la lactation".

Tout d'abord, lors du tarissement ménopausique de la sécrétion ovarienne, une suppléance oestrogénique est réalisée par la surrénale et un privilège sécrétoire corticotrope va dans le sens d'un privilège anabolique et d'une majoration de cancérisation du récepteur mammaire.

Et surtout, les clones dysplasiques ont une cytopoïèse d'autant plus active, in vitro comme in vivo, qu'elle est supportée par la stimuline hypophysaire. C'est d'ailleurs la justification biologique de l'hypophysectomie thérapeutique. Dans le groupe favorisé, nombre de clones accèdent à l'émergence clinique alors que, dans le groupe opposé, ils auraient avorté ou reporté leur émergence à une période excédant la longévité du porteur.

- O - C'est encore ce déterminisme qui explique l'aspect "à double clocher" de la courbe d'incidence du cancer mammaire avec baisse de fréquence entre 45 et 55 ans (*). Ce changement de l'anabolisme responsable est pressenti par Denoix lorsqu'il suspecte l'existence "de deux types de cancer du sein correspondant chacun à un statut hormonal différent, peut-être même opposé".

VIRUS

- P - Arrivé au terme de l'examen de toutes les données de l'épidémiologie du cancer mammaire, l'observateur constate qu'il a rencontré à chaque pas le couple anabolisme/réceptivité, mais qu'il n'a jamais été confronté au virus.

Le VIRUS n'apparaît jamais dans les constatations pathologiques, étiologiques ou pathogéniques du cancer mammaire humain.

Cette discrétion surprend l'observateur qui se fait obligation d'associer une ingénuité de vision à la disponibilité du jugement. Il souhaiterait trouver

* Carcinogénèse p. 71.

au moins l'ébauche d'une convergence entre l'abord actuel du problème, qui attribue au virus le déterminisme et le contrôle de la cinétique cancéreuse et les conclusions simples et cohérentes qui se dégagent de l'examen des données pathogéniques lorsqu'il les replace légitimement dans la biologie générale.

Il appert à l'évidence que le virus, comme tous les agents cytolytiques, est capable de modifier le couple anabolisme/réceptivité en réduisant le potentiel de réceptivité de la lignée orthoplasique de la colonie cellulaire infestée ; c'est même une obligation qui découle de son parasitisme endocellulaire. Il est donc naturel que, chaque cellule altérée dans son génome par le parasitisme viral quittant le clan des cellules saines, ce dernier s'appauvrisse au prorata du stade d'organogénèse ou de la longévité résiduelle du clone auxquels survient l'infestation. Il n'y a rien là qui différencie l'action réductrice du virus sur le potentiel massique de réceptivité de celle des radiations ionisantes par exemple.

De sorte que plus les positions de la théorie virale deviennent péremptoires, dogmatiques, impressionnantes (et stériles) plus croît l'étonnement de l'observateur. Les virginités sont généralement mises à l'épreuve, celle du jugement n'a jamais subi d'aussi rudes assauts.

Il faut un profond respect de l'évidence pour que la vertu de l'observateur résiste aux subornations virales.

Aussi, avant que d'observer le mécanisme d'une cancérisation mammaire d'étiologie virale - chez la souris puisqu'elle n'est pas disponible chez le mammifère humain, et nous verrons pourquoi - convient-il de considérer préalablement quelques constatations simples qui éveillent la méfiance du biologiste envers la théorie virale.

- 1° - Au moment où l'universalité des cancérologues admet que le cancer est inséparable du virus,

Au congrès des cancérologues de Houston

Pendant une semaine, environ 7000 cancérologues réunis à Houston ont examiné les problèmes que pose le terrible mal.

Tous les médecins sont d'accord sur un point : le dépistage doit toucher la plus large part possible de la population et être précoce. Les spécialistes ont toutefois parfaitement

conscience des frais à engager dans ce domaine et souhaitent la création d'organisations multidisciplinaires, chargées de dépister en même temps de nombreuses affections comme le diabète, les maladies du rein, la leucémie, etc.

La virologie est revenue à l'honneur. Il semble que

désormais les mots « cancer » et « virus » soient devenus inséparables. Presque tous les spécialistes s'accordent aujourd'hui pour considérer que le cancer, ou plus exactement les cancers, ont une origine virale. Mais ils n'arrivent pas à déterminer scientifiquement, ou même à comprendre, le mécanisme lui-même de la « cancérisation ».

il est surprenant de constater qu'on n'a jamais mis en évidence de virus dans une tumeur humaine, en dépit de millions de tentatives axées dans ce sens.

- 2° - Alors que des efforts inouïs déployés depuis un demi-siècle n'ont pas abouti à une solution vaccinale même chez l'animal, chez qui pourtant les contraintes et limitations de l'expérimentation sont nulles, il paraît d'un optimisme osé qu'on puisse l'espérer pour l'homme, chez qui les contingences expérimentales sont étroites.

On retrouve pourtant, en 1970, la même formulation d'une espérance enthousiaste qu'au début du siècle ; "grâce à la souris, les plus belles espérances peuvent être permises, et le Comité International du Cancer devrait adopter, comme emblème et en signe de gratitude, une souris à tumeur " (Borrel).

« Nous allons avoir un vaccin anti- cancéreux » déclare un médecin U.S. à Villejuif

DES médecins sont venus hier tout exprès de Lille, de Lyon, d'ailleurs, pour entendre, à l'Institut de Cancérologie de Villejuif, la conférence du Dr Ludwik Gross, de New York.

C'est que ce savant, qui passa huit années à l'Institut Pasteur de Paris, où il fut le collaborateur de Besredka, a fait une découverte historique.

C'est lui qui le premier, en 1951, prouva que la leucémie de la souris était une maladie à virus, c'est lui qui, un peu plus tard, démontra que, chez la souris également, un virus plus petit que celui de la leucémie provoquait des tumeurs au niveau des glandes salivaires, de la mamelle, des reins, du thymus, etc. Ces recherches ont complètement révolutionné les conceptions sur la transmission du cancer. Elles ont fourni des arguments considérables à ceux qui, depuis le Français Amédée Borel, sont partisans de la théorie virale de la sale maladie.

Ce qui est certain, a conclu le Dr Gross, c'est que nos connaissances se sont considérablement augmentées :

« Aujourd'hui je suis plus optimiste qu'autrefois. De même que je crois à l'origine virale du cancer, de même je suis de plus en plus convaincu que nous allons avoir un vaccin anti-cancéreux. »

3° - " Le virus est un parasite intra-cellulaire obligatoire. Il ne peut vivre, c'est-à-dire se reproduire, qu'en déviant à son profit le métabolisme d'une cellule vivante. "

Puisqu'il existe, et même abonde, il est tout naturel de découvrir le virus dans les tissus vivants. C'est son habitat obligatoire et peu lui importe que cet habitat soit ortho ou dysplasique pourvu que l'acide nucléique viral puisse s'intégrer à l'appareil chromosomique de la cellule-hôte.

Le découvrir dans un tissu vivant, que la cinétique en soit orthodoxe ou altérée, n'a rien que de normal. **Il faut bien qu'il vive quelque part.**

L'observateur est perplexe quand, au hasard de la constatation d'un virus dans une tumeur,

in vitro



ou in vivo

Virus typique trouvé dans le cancer mammaire du singe

Reportage Tribune Médicale - Service international

PHILADELPHIE.—Un nouveau virus semblable à des virus cancéreux connus a été découvert au microscope électronique dans un cancer du sein chez une guenon. C'est ce qui a été révélé lors de la 61^e Réunion annuelle de l'Association américaine de recherche sur le cancer par le Dr Harish C. Chopra, chercheur en chef du programme de recherche sur le cancer du sein patronné par Chas. Pfizer and Co., Maywood (New Jersey).

Le virus, sous sa forme évolutive, ressemble au virus des tumeurs mammaires de la souris ; sous sa forme finale, il ressemble au virus de type C,

caractéristiques, a précisé le Dr Chopra.

Les structures virales ont été observées à la fois bourgeonnant à partir de la membrane cytoplasmique et sous forme de particules adultes libres extracellulaires. Les premières étaient reliées à la surface cellulaire par un pédoncule

on tire une conclusion autre que celle-ci : le virus peut vivre, et vit en fait, dans les cellules vivantes.

Car le fait surprenant n'est pas de découvrir un virus dans le cancer humain, mais de n'en pas découvrir plus souvent.

S'il tient compte du caractère retentissant donné à la détection d'un virus dans un tissu néoplasique, l'observateur désengagé pourrait même être légitimement amené à penser que la cancérisation constitue un état protecteur contre le parasitisme viral.

4° - " 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 " (Morange).

Le risque est devenu réalité.

Car, à force de voir le virus partout et de ne le trouver nulle part dans le cancer humain - nous en verrons la raison simple - la théorie virale aboutit à récuser ce que " la plupart des pathologistes qui ont passé leur vie à étudier les tumeurs sentent d'une manière presque instinctive " (Oberling), à savoir **l'unicité du phénomène cancéreux**.

Ce principe fondamental, défini en 1913 par Borst, ne fut jamais contesté : " 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 qui ne peut s'appliquer à l'ensemble des néoplasmes ".

Il faut que la confusion actuelle soit bien profonde et le besoin d'en sortir bien impératif et urgent pour que le pathogéniste en arrive à proposer une dissociation pathogénique à laquelle tout s'oppose, et singulièrement sa propre expérience et celle de ses interlocuteurs : " Les localisations diverses des virus cancérigènes semblent montrer que des lésions très diverses de la cellule peuvent induire une transformation maligne ; il y a là un argument important contre les théories voulant trouver à toute cancérogénèse une lésion primitive et un mécanisme unique " (M, A). Il n'y aurait plus " le cancer, mais les cancers ", selon le virus, le statut cellulaire, voire l'individu concerné.

En fait, rien ne sert de brouiller, par lassitude, les pions de l'échiquier quand on est condamné à jouer. Mieux vaut reconsidérer la méthode, en commençant par réviser les principes invoqués s'ils sont défaillants, car la biologie partage avec la mathématique l'obligation de l'exactitude des prémisses sous peine d'aboutir nécessairement à un résultat faux, quel que soit le brillant du cheminement.

Le virus est partout

Le Dr Ludwik Gross a d'abord évoqué l'après-midi de 1951 où il entendit à New York le Dr Daldorff expliquer qu'il avait réussi à transmettre à la souris le virus d'une maladie voisine de la poliomyélite, à condition d'injecter les extraits suspects non pas à des bêtes adultes, mais à des souriceaux âgés de moins de 48 heures. Dès la fin de l'exposé de Daldorff, Gross se précipitait à son labora-

Nous fourmillons de virus potentiellement cancérigènes, mais qui se tiennent tranquilles ou qui ne sont nocifs que pour une autre espèce. A l'Institut du Cancer de Washington la doctoresse Bérénice Eddy, qui a beaucoup étudié les virus de Gross, a raconté comment, ayant voulu vacciner sa fille contre la polio, elle injecta d'abord à un hamster des extraits de rein de maca-

maladie rare. Le virus leucémique est latent et seule une cause accidentelle agit comme inducteur. Le virus n'a aucun avantage à provoquer la maladie puisqu'en tuant son hôte il perd également la vie. Et, dit le Dr Gross, ce qui est normal, c'est la cohabitation pacifique entre le virus et l'hôte.

Le pathogéniste, multiforme, rompu aux élaborations, parfois aux abstractions, n'est rebuté, quoi qu'en dise l'aphorisme, ni par le travail ni par la peine : c'est le fondement qui manque le plus. "Son esprit, toujours géomètre, l'égarait par règle dès qu'il partait d'un principe faux, et comme il avait une facilité extrême et beaucoup de grâce naturelle à s'exprimer, il éblouissait et emportait lors même qu'il s'égarait le plus, après s'être ébloui lui-même et persuadé qu'il avait raison" (Saint-Simon).

Il est inutile de tenter de détruire le principe de l'unicité du phénomène cancéreux, ne serait-ce qu'en raison du fait que la carcinogénèse expérimentale existe et qu'elle répond à des règles.

- 5° - La perplexité de l'observateur atteint l'incrédulité quand on lui propose d'admettre la **contagiosité du cancer**.

LE CANCER EST PEUT-ÊTRE CONTAGIEUX

Docteur, que pensez-vous de la découverte des savants américains Morton et Eilber qui ont réussi à cerner le virus du sarcome ?

— Je crois que c'est la première fois que des preuves précises et convaincantes sont apportées en faveur de l'origine virale d'un cancer humain.

du malade, d'autre part cancériser avec ce virus soit d'autres animaux, soit des cellules cultivées in vitro. Les expériences des Dr Morton et Eilber, confirmées d'ailleurs par celles du Dr Old semblent satisfaire ces critères. Ces chercheurs ont d'abord mis en évidence dans le sérum de malades porteurs d'un sarcome, un anticorps capable de réagir spécifi-

La deuxième étape a consisté à de ces anticorps, témoins d'une infection. Ces anticorps étaient retrouvés aussi presque tous dans le sérum de l'entourage du malade, sa famille et proches alors que si l'on injecte du sérum de donneurs de sang, on n'observe que des réactions positives que dans 25 % des cas. Un tel résultat confirme l'hypothèse.

Il semble que, depuis que le cancer humain existe et qu'on analyse son écologie, une telle contagiosité serait une donnée acquise. Ça aurait fini par se savoir.

Une transmissibilité aurait toutes les chances d'être redoutée et le recrutement du personnel des centres anti-cancéreux serait difficile, voire impossible. Or on ne constate même pas l'exigence d'une prime de risque dans le cahier de ses revendications syndicales.

Il faut pourtant beaucoup de sens du probable, sinon du réel, pour ne pas être ébranlé dans son discernement par le spectacle grandiose de cette chasse à un ennemi insaisissable et des précautions prises pour le contraindre dans le cas où il consentirait à se révéler.

Il est vrai que l'invisibilité et l'intangibilité, qui sont les attributs de l'état fantomatique, exercent une terreur qui peut devenir obsessionnelle.

Ces modifications résultent-elles de l'action des virus ? C'est ce que laissent penser les développements récents des travaux entrepris sur ce thème dans des conditions particulièrement difficiles, car ces virus, liés aux noyaux des cellules, restent jusqu'à présent insaisissables. Leur « arrachement » à ce noyau, leur identification et leur culture représenteraient un exploit technique et un progrès important, peut-être décisif. Les risques de contagion qui pourraient être liés à un tel exploit ont motivé la création, près de Washington, d'un institut de « haute sécurité », unique au monde, qu'il nous a été donné de visiter quelques jours avant son ouverture et avant sa fermeture définitive au monde extérieur.

Un centre unique au monde : le « Hot Virus Lab » américain

L'IMPORTANCE croissante accordée par tous les cancérologues au rôle des virus dans la transformation maligne des cellules incite à quelque réflexion sur le danger de contagion ou de contamination encouru soit par les proches des malades atteints de cancer, soit par le personnel médical ou scientifique amené à les traiter ou à poursuivre des recherches sur les virus en question.

Si cette hypothèse se confirme, comme il paraît vraisemblable, les risques encourus par ceux qui manipulent quotidiennement des préparations concentrées de virus oncogènes animaux ou de cellules malignes humaines ne peuvent être négligés. De même, on ne saurait sous-estimer, disent les autorités responsables, le danger que pourrait représenter pour la population la dissémination de souches virulentes à partir d'un laboratoire consacré à ces recherches particulières et dont le but est, notamment, d'arracher le virus oncogène au noyau cellulaire auquel il se trouve lié, afin de lui rendre sa capacité de multiplication et donc sa virulence, et de pouvoir

le cultiver. C'est pourquoi l'Institut national américain du cancer a fait construire, à Bethesda, un centre unique au monde, où cent vingt-cinq spécialistes travailleront dans des conditions de sécurité assez extraordinaires et qui font penser à celles en usage dans les laboratoires manipulant des matériaux radioactifs. Chacun de ces spécialistes dispose de quatorze combinaisons (bottes, blouse, masque et gants) différentes, qu'il doit porter pour accéder aux différentes zones de ce centre, séparées les unes des autres par des doubles portes maintenues fermées par de l'air sous pression.

Les chercheurs communiquent entre eux par un système de télévision en circuit fermé, et ils vivent (dans la zone considérée comme la plus dangereuse) en pression d'air négative, afin qu'aucun matériel ne puisse contaminer l'extérieur. Des douches sont obligatoires pour tout passage d'une zone à l'autre et une surveillance draconienne est exercée pour limiter l'accès de ce « Hot Virus Lab » à ceux qui y sont attachés.

Les animaux d'expérience se trouvent dans des cages à air filtré,

munies d'une barrière de rayons ultraviolets de forte intensité afin d'éviter toute contamination de voisinage. Le matériel de recherche classique a été spécialement adapté à ces normes draconiennes de sécurité : les pipettes habituelles servant à aspirer les liquides biologiques sont bannies et remplacées par des appareils mécaniques ; des centrifugeuses spéciales permettent de « briser » les virus étudiés dans le vide et dans des récipients hermétiques.

Tout l'étage supérieur de ce bâtiment est consacré aux machines et aux tuyauteries dont le bon fonctionnement est assuré en permanence par cinq ingénieurs, garants de la sécurité des cent chercheurs qui vivent sous leurs pieds.

« Danger biologique »

Ces derniers sont l'objet d'une sélection particulière, dans laquelle l'incidence familiale des leucémies, des cancers ou des troubles sanguins (anémie) joue un rôle important. Ils portent, outre leur combinaison spéciale, un masque à gaz pour certaines manipulations, et ne peu-

Il est curieux de constater le contraste entre la donnée fondamentale que constitue la non-transmissibilité, qui résulte d'enquêtes surabondantes et est constatée par quiconque, et l'aboutissement, qui lui est contradictoire, de la vision pathogénique virale.

Même si l'évidence se heurte à une universalité d'opinions opposées, elle reste l'évidence : " Et pourtant, elle tourne ".

Reste évident le fait que les laborantins ont manipulé depuis toujours des pièces opératoires sans éprouver la nécessité du port du " masque à gaz ", d'une " combinaison spéciale " et parfois même de l'usage de la douche sans qu'il en résulte une flexion quelconque de leur taux d'incidence cancéreuse qui ne présente rien de particulier.

On juge d'un arbre à ses fruits. Ceux de la théorie virale ont eu le temps de mûrir depuis le début du siècle et ils sont abondants : la voie virale est la plus riche en procédés, causaux, étiologiques, d'induction cancéreuse. Mais dès qu'on tente de l'affubler d'une faculté déterminatrice, pathogénique, qu'elle ne détient pas, on revient, après un circuit complexe et méandrique, au point de départ où elle se trouvait en 1906 et à des implications dont la naïveté apparaîtra avec le recul du temps.

Mais dès à présent, en dépit des apparences, la foi n'y est plus, même si l'assistance aux offices est nombreuse ; parce que les propositions, prévisibles, auxquelles la théorie virale a abouti ne sont pas crédibles.

- 6° - Le virus est invisible et insaisissable dans le cancer humain, mais on avance que l'on a la preuve de la coexistence du cancer et de la réactivité de l'organisme à un antigène viral. " Un travail présenté à Houston montre que 79 % des proches parents de malades atteints de sarcome ont, dans leur sang, des anticorps spécifiques indiquant une réaction de défense contre un antigène, un agent infectieux, trouvé chez 92 % de ces malades " (Cl. Escoffier Lambiotte). Ce qui prouve que l'agent peut provoquer le cancer mais ne le détermine pas.

L'existence d'anticorps résultant d'une agression virale cytolytique qui a pu être causale n'implique pas que l'agent viral commande la carcinogénèse.

C'est la confusion habituelle entre le pourquoi et le comment, entre étiologie et pathogénie. L'incendiaire n'est pas l'incendie ; il s'en est d'ailleurs généralement écarté quand on le constate. **Une relation de causalité n'est pas une relation de déterminisme.**

Le virus a pu disparaître, après avoir réduit par la cytolyse qui est liée à son parasitisme le potentiel massique de réceptivité de la colonie infestée, et l'organisme peut garder le stigmate de sa réactivité pendant très longtemps. C'est le fondement même de la vaccination et de l'immunologie.

La radiation ou les carbures sont aussi inducteurs de cancer, mais la radiation a disparu et l'agent chimique été éliminé depuis longtemps quand le cancer émerge cliniquement.

- 7° - En réalité, le lien, le dénominateur commun qui unit tous les agents cancérigènes : virus, radiations, cancérigènes chimiques, c'est leur action cytolytique, ou mutative, sur les cellules génératrices qui offrent une cible à leur action quand leur garniture chromatique se reconstitue à la mitose.

Déséquilibre chromosomique confirmé chez le cancéreux

Reportage Tribune Médicale - Service international

SAN ANTONIO, TEXAS.—« De très forts indices » ont été rapportés à l'appui d'une hypothèse ancienne selon laquelle les affections malignes humaines s'accompagnent d'un déséquilibre chromosomique spécifique. Une méthode semi-automatique d'analyse du caryotype combinant une technique électronique d'exploration et l'emploi d'un ordinateur pour la reconnaissance des chromosomes a permis de constater un excès constant des chromosomes E16 dans plus de 1 000 préparations de lignées cellulaires malignes et de matériel cancéreux humains frais.

Dans une communication présentée à l'occasion du 12^e Séminaire annuel des

écrivains scientifiques organisé par l'American Cancer Society, le Dr John W. Gofman a précisé qu'un nombre accru de chromosomes E16 avait été constaté dans 17 lignées cellulaires différentes (presque toutes les lignées malignes humaines cultivées aux Etats-Unis), dans 11 types différents de tissu cancéreux humain fraîchement prélevé

et dans une lignée cellulaire humaine modifiée par le virus SV-40.

Le Dr Gofman, professeur de physique médicale à l'Université de Californie, à Berkeley, a indiqué que l'excès des chromosomes E16 était « à la fois absolu et relatif par rapport aux autres classes de chromosomes ». Aucune autre classe de chromosomes des cellules ma-

lignes n'a montré aussi constamment d'excès que les chromosomes E16.

Les données recueillies grâce à ce tour de force qui a consisté à analyser le caryotype de 50 à 100 cellules de chaque tissu ou lignée examinés viennent à l'appui d'une hypothèse avancée en 1902 par le physiologiste allemand Théodore Boveri, a déclaré à TRIBUNE MÉDICALE

En altérant leur génome par bombardement, lyse ou substitution génique, **ces agents agissent de la même manière et aboutissent au même résultat** : ils diminuent le potentiel massique de réceptivité de la fraction orthoplasique de la colonie.

Que la cellule ne survive pas à la lésion, que son clône devienne abortif, ou qu'elle subisse une mutation non létale et transmissible, elle quitte de toutes manières le clan de la fraction orthoplasique de la colonie.

Cette similitude d'action va jusqu'à l'identité de l'altération provoquée par les divers agents, dont le viral, au niveau du génome.

L'induction virale, comme toutes les autres, aboutit à la cancérisation en provoquant, à terme plus ou moins rapproché, l'inversion de la formule d'équilibre $A < R$.

COMPARAISON ENTRE LES ABERRATIONS CHROMOSOMIQUES PROVOQUEES CHIMIQUEMENT ET CELLES DUES A DES VIRUS. Warren W. Nichols (« Federation Proceedings », vol. 28, n° 6, novembre-décembre 1969, p. 1794.)

Les aberrations chromosomiques provoquées par les virus et celles provoquées par des agents chimiques qui inhibent la synthèse cellulaire du DNA tels que la cytosine et l'arabinosylcytosine sont très similaires. Ces ressemblances vont peut-être permettre de mieux comprendre les mécanismes possibles des anomalies chromosomiques dues aux virus et de prévenir leur survenue. Les anomalies sont soit des cassures, soit une importante fragmentation ou pulvérisation chromosomique, soit des modifications du nombre des chromosomes. Pour essayer de démontrer que le mécanisme d'action est le même, on a ajouté des quantités anormales de désoxyribosides (qui inhi-

8° - C'est pourquoi il est indispensable que l'anabolisme A soit à un niveau suffisant pour que se produise la cancérisation.

- Les cancers mammaires de la souris et les divers sarcomes du canard ne se développent qu'à l'âge adulte, non pas en raison d'une "latence" du virus, d'une forme cachée, mais parce que la néoplasie ne peut prendre naissance que lorsque la colonie concernée, précocement appauvrie, est incapable de faire face à l'apport anabolique normal, qui lui est spécifique quand la colonie anabolique qui lui est corrélative a atteint sa maturation.

— Réduisons cet anabolisme en réduisant le métabolisme général (freination hypophysaire, hibernation, carence glucidique, vie concentrationnaire), la néogénèse est retardée ou interdite.

— Au cours d'une induction expérimentale, appauvrissons un peu, plus le potentiel de réceptivité de la colonie par une action cytotytique additionnelle, chimique ou physique, on accélère l'induction de la néoplasie. Il ne s'agit là nullement d'une "révélation oncogénétique" du virus par la radiation, puisque de toutes manières on ne révèle rien et que le virus reste invisible, mais d'une simple action complémentaire tendant à inverser la relation d'équilibre A > R.

En prendre conscience, c'est, enfin, aboutir à résoudre le problème cancérologique en le ramenant, selon le principe méthodologique bernardien, à **ses deux conditions élémentaires** : " La méthode a ses limites, car si notre sentiment nous pose la question du pourquoi, notre raison nous montre que seule la question du comment est à notre portée. Lorsque cette question se pose à propos de phénomènes complexes, la démarche fondamentale pour aboutir, est de décomposer le problème en des phénomènes de plus en plus simples, jusqu'à les réduire à deux conditions élémentaires "

- 10° - Au demeurant, il faut aussi prendre conscience d'une notion que risque d'estomper la confusion actuelle, à savoir que, chez l'animal comme chez l'homme, dans les inductions virales les plus pures, **le virus n'est pas décelable dans le cancer** et " la transformation cancéreuse marche pratiquement toujours de pair avec la disparition du virus sous sa forme corpusculaire ".

Même quand l'infestation virale subsiste lors de l'éclosion du cancer, comme dans la tumeur de Shope du lapin domestique, et que le virus est présent, bien décelable et même pullulant, le virus est absent du cancer. Lors de la transformation cancéreuse coexistent des papillomes bénins et des néoplasies. 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 mis en évidence. Ceci est d'autant plus frappant que, chez ces animaux, on vit très souvent côte à côte des papillomes contenant du virus libre en abondance et des cancers qui en sont totalement dépourvus ".

En fait, "**le phénomène mâlin déclenché, la présence du virus n'est plus nécessaire et son absence au niveau d'une tumeur n'exclut pas l'origine virale de cette dernière**" (Denoix) ; ce qui est la formulation la plus apte à dissocier origine de nature, cause de déterminisme, étiologie de pathogénie.

- 11° - Cette corrélation négative entre la présence du virus et le cancer, résistant à une somme inouïe de tentatives d'identification, constitue une constatation permanente, fondamentale et récusante de la théorie virale.

Cela n'a bien entendu pas échappé.

En attribuant la commande de la cinétique néoplasique à un virus, qui s'obstine à rester invisible et intangible, c'est-à-dire doté des attributs d'un fantôme, la théorie virale est contrainte de s'en expliquer.

C'est fait et la démarche pathogénique virale arrive au terme de son cheminement ; on finit toujours par se réaliser, mais le résultat, toujours cohérent avec les prémisses, est parfois inattendu : (" Sois ce que tu es ", disait Nietzsche - il mourut dément.)

L'aboutissement actuel est celui qui invoque une "**transmission verticale**". Le virus oncogène serait intégré héréditairement dans le matériel génétique de la cellule, qui, dans des conditions normales, l'héberge sym-

biotiquement ; le virus est alors inhibé par l'action d'un répresseur ; que ce dernier devienne défaillant et le virus, "déprimé", prend en charge la cinétique cellulaire et lui impose le rythme de sa propre cinétique. Il reste à identifier le répresseur. Quant au virus, puisqu'il est génétiquement intégré, il restera invisible.

De sorte que le fantôme complète son entité mythique en perdant ses voiles, ce qui exclut a priori toute visualisation, et ses chaînes, ce qui exclut toute reconnaissance indirecte par une réactivité, sérique ou immunitaire, de l'organisme.

Si l'on peut à la rigueur espérer détecter un fantôme, il est impossible de récuser un mythe puisqu'il est inaccessible aux procédés d'investigation, excepté si sa réalité est contredite par l'évidence.

Or, la "transmission verticale", ultime recours de la théorie virale, se heurte d'une part à l'évidence, d'autre part à une impossibilité biologique.

A - Tout d'abord, il faut choisir.

Si le virus responsable est endogène, intégré héréditairement dans le génome, il n'est pas transmis par contagion. Or **c'est par contagion que l'on procède à la cancérisation expérimentale**. Il s'agit bien là d'une infestation exogène, d'hôte en hôte, et l'on ne peut nier l'existence de la carcinogénèse expérimentale qui constitue d'ailleurs le procédé le plus fécond d'inductions.

C'est ainsi que le virus de Bittner, dont nous allons considérer l'action, est parfaitement individualisé et s'il était intégré dans le génome de la souris, il serait bien entendu inutile d'en infester cette dernière.

On peut toutefois recourir à des subtilités. Elles ne font que reculer l'obstacle de l'évidence.

a - On peut imaginer que le virus de Bittner est un **virus-aide**.

De fait, l'adénovirus a besoin du SV 40 pour se multiplier dans les cellules du singe ; dans ce cas l'aide consiste à permettre la synthèse de la capside de l'adénovirus.

Encore faudrait-il que le virus de Bittner, en favorisant la synthèse de la capside du virus hypothétique, le fasse sans que cette aide s'accompagne de la visualisation de la capside et du virus.

b - Le virus-aide pourrait inhiber le "répresseur" du virus endogène et libérer ce dernier.

Mais, même si l'on admet que, "déprimé", le virus endogène puisse persister dans son état non corpusculaire et son invisibilité, comment le phénomène est-il possible lors de la cancérisation spontanée d'une culture de cellules ? Or cette **cancérisation spontanée** est un phénomène banal, et les conditions de culture excluent une infestation parasitaire ou artefact par un "virus-aide".

De surcroît, on ne peut étayer la réalité d'un virus oncogénique endogène par le recours à une autre entité ayant les mêmes caractères mythiques, le "déprimé", dont on ne connaît que le nom qu'on lui a donné, comme est mythique et donc inconnu le "répresseur" lui-même.

c - De subtilités byzantines en louvoiements on aboutit à l'incohérence où le sens commun ne retrouve pas son compte.

C'est ainsi, que pour le cancer mammaire de Bittner qui nous occupe, il faut bien expliquer pourquoi le virus parasite uniquement l'hôte femelle. Cette **sélectivité** - fait unique et singulier - procéderait bien entendu de "facteurs génétiques intrinsèques", de "l'intervention de toute une série de facteurs : les modifications liées au vieillissement, l'équilibre hormonal. C'est donc l'interaction de nombreux éléments qui décidera du devenir des cellules mammaires et du sort de l'animal". Une telle cascade de contingences, dont la probabilité se réduit en fonction de leur nombre, aboutit à un système dont l'excès est évident, et tout ce qui est excessif est dérisoire.

En contrepoint de ce verbalisme ésotérique camouflant l'absence de tout fondement, nous constaterons la simplicité et la cohérence avec lesquelles s'élucide le processus du cancer mammaire de Bittner lorsqu'on en analyse le couple anabolisme/réceptivité de la colonie.

- B - La "transmission verticale" d'un virus oncogénique qui serait héréditairement inclus dans le génome se heurte d'autre part à une impossibilité biologique.

Nous verrons en effet que le délai entre l'infestation inductrice du cancer et l'émergence de ce dernier est fonction de la masse de l'espèce. Cette variabilité du délai d'émergence suivant la masse des espèces est une des règles fondamentales d'observation de la carcinologie expérimentale.

Quand un virus oncogénique affecte plusieurs espèces, il faudrait donc qu'il adapte sa cinétique à ces différentes masses. Pour ce faire, il faudrait bien entendu qu'il ait conscience de cette différence massique entre les hôtes, et il en est incapable. Tout ce que nous savons du virus s'oppose à une telle prise de conscience ; **le virus, parasite endo-cellulaire, ne dispose d'aucun moyen d'information qui lui permette d'intégrer cette donnée**, d'aucun attribut sensoriel qui le rende même capable d'en avoir notion et si, d'ailleurs, on modifie la masse cellulaire parasitée dans une culture artificielle de cellules, on ne modifie en rien la cinétique de pullulation du virus.

12 - Pour clore l'analyse exhaustive des données épidémiologiques du cancer mammaire, il eût été intéressant d'observer une induction virale chez le mammifère humain.

Elle n'est pas définie, ce qui ne veut pas dire qu'elle n'existe pas. Simplement, le délai entre la cytolyse due à un virus mammotrope et l'anabolisme oestrogénique est tel, chez un mammifère de cette masse, que le virus a disparu depuis longtemps, chassé par la réaction immunitaire, quand se produisent l'éclosion du cancer et l'émergence clinique qui lui succède après 8 ans en moyenne.

Force est donc de recourir à un autre mammifère, dont le délai entre l'infestation virale et l'émergence clinique du cancer soit assez court pour que la relation de causalité soit analysable.

Le cancer mammaire de la souris, dû au virus de Bittner, se prête à cette analyse. Il présente en outre l'intérêt d'être un des piliers de la théorie pathogénique virale dont il permet donc d'observer les fondements et les limites.

- a - Tout d'abord, **la responsabilité du virus ne fait pas de doute.**

La démonstration en est rigoureuse,

" Dans certaines lignées de souris, dites à haute incidence, 90 % des femelles meurent d'un carcinome mammaire cinq à douze mois après la naissance.

- Si des femelles à haute incidence sont croisées avec des mâles d'une lignée à basse incidence, les femelles de la progéniture sont à haute incidence.
- Dans le croisement inverse, mâles à haute incidence, femelles à basse incidence, la progéniture femelle est à basse incidence.
- Ce rôle particulier de la mère dans la transmission a fait soupçonner une intervention du lait. On a donc, dès leur naissance, fait allaiter des souriceaux issus d'une mère à haute incidence par une mère à basse incidence. Les souriceaux sont restés indemmes.

- Enfin, si des souris issues d'une mère à basse incidence sont allaitées par une mère à haute incidence, la progéniture femelle est à haute incidence. C'est donc bien le lait qui transporte le virus de la maladie." (Lwoff).

b - L'agresseur est identifié.

"Le virus du carcinome mammaire de la souris est un virus ARN qui se développe dans les cellules des glandes de la mamelle. Le produit final de l'activité des glandes mammaires c'est, bien entendu, le lait. Le virus du carcinome, une fois sa maturation effectuée, passe dans le lait.

A partir d'un litre de lait de souris, on a obtenu une préparation de virions à l'état pur. On les a analysés, on les a vus au microscope électronique, on a établi leur rôle dans le carcinome mammaire" (id.).

Ces particules virales ont 65 m- μ dans le cytoplasme, 110 m- μ en dehors des cellules.

- c - Devant un protocole expérimental aussi pur, la responsabilité virale est évidente. Le virus est-il le facteur **causal** ? - Oui et sans conteste.

Mais **s'il est le facteur étiologique, il n'est pas pathogénique** ; s'il représente le pourquoi, il n'est pas le comment ; s'il est permissif et causal, il n'est pas déterminant ; s'il est l'incendiaire, il n'est pas l'incendie.

Son action, comme celle de tous les autres agents cancérogènes, se borne à intervenir sur le statut du couple anabolisme/réceptivité dans un sens tel que s'inverse la relation d'équilibre $A < R$ de la colonie mammaire concernée.

d - Abordons le premier facteur, l'anabolisme A, de la relation d'équilibre $A < R$

Si $A = 0$, la relation d'équilibre se maintient nécessairement à $A < R$; autrement dit, il est nécessaire que l'anabolisme existe pour que se produise la cancérisation.

C'est ainsi que les souriceaux mâles, qui ont pourtant reçu la même infestation à l'allaitement, ne se cancérisent pas.

L'action du virus est donc médiate et non déterminante. On peut faire varier à volonté la modalité d'infestation, l'âge, le sexe, la race de l'animal infesté, aucune cancérisation ne se produit si l'anabolite, c'est-à-dire l'oestrogène, est inexistant.

- Si l'on supprime l'anabolisme oestrogénique par castration avant l'entrée en fonction des ovaires, le cancer ne se produit pas.

La relation d'équilibre $A < R$ se maintient nécessairement puisque $A = 0$.

- C'est le cas du souriceau mâle. Mais si l'on administre aux souriceaux mâles des oestrogènes, ou si on leur greffe des ovaires provenant de leurs soeurs (W.S. Murray), ils développent des cancers tout comme les femelles.

- La présence de l'anabolite est toujours nécessaire à la cancérisation, celle du virus ne l'est pas. Si l'on insiste sur l'apport oestrogénique à des lignées de souris normales (Lacassagne) ou même à des souches à basse incidence comme C 57 balk (Mühboch, Boot), on induit la cancérisation mammaire. On ne peut dans ces cas incriminer une responsabilité virale dans la cinétique cancéreuse, puisque le virus est absent. Le seul responsable que l'on puisse retenir est nécessairement l'excès de A, générateur d'une inversion $A > R$.

- Bien plus encore. Lorsque la cancérisation se produit, le récepteur mammaire reste infesté car l'animal (de souche C3H viciée génétiquement par consanguinité) est dépourvu de défense immunitaire contre le parasite viral et ne crée pas d'anticorps spécifique contre ce virus mammotrope. Le virus coexiste donc avec le tissu néoplasique et l'habite.

Or si l'on greffe la tumeur, le virus disparaît après plusieurs passages ; mais " la greffe n'en reste pas moins possible et la malignité est conservée ". La commande de la cinétique cancéreuse n'est donc pas du ressort du virus, puisque la végétation néoplasique se poursuit même quand l'hôte greffé se débarrasse de la présence du virus.

Ayant constaté le caractère variable de la présence du virus, donc sa relation causale mais non déterminante ; ayant constaté, par contre, le caractère constant et nécessaire du facteur anabolique, observons le second segment, R, du couple anabolisme/réceptivité de la colonie concernée.

- e - Le **segment R** de la relation d'équilibre $A \rightleftharpoons R$ est modifié dans le cancer de Bittner parce que la souris C3H est incapable de rejeter le virus mammotrope de Bittner, (la preuve en est dans l'absence de formation d'anticorps spécifiques). Le virus a donc toute facilité pour parasiter et cytolysier la colonie mammaire qui constitue son biotope d'élection. Sa pullulation parasitaire y est sans frein.

L'effet réducteur sur le stock cellulaire souche est d'autant plus marqué que la souris restera infestée indéfiniment, incapable de chasser l'agresseur. " L'agent de Bittner a été trouvé non seulement dans le lait, mais également dans la plupart des organes des souris des lignées cancéreuses " (Courtial). A une pullulation libre de toute entrave immunitaire s'ajoute un facteur complémentaire.

- L'infestation, par l'allaitement maternel, se produit à la période néonatale, qui est contemporaine d'une organogénèse active. Chez le mammifère humain, " dans les jours qui suivent la naissance (8ème à 12ème jour), la glande est le siège d'une congestion passagère. Elle élabore un liquide lactescent, le " lait de sorcière ". Ce liquide serait dû à la sécrétion graisseuse des **cellules épithéliales qui revêtent les tubes glandulaires** déjà formés, ce lait est retenu, d'ordinaire, dans la mamelle ; il se résorbe tandis que l'épithélium mammaire perd sa fonction sécrétoire et que les cavités glandulaires disparaissent. La saillie du mamelon se développe au cours de la première année " (Histologie, Branca).

Cette active organogénèse mobilise à la mitose nombre de cellules souches qui reconstituent à cet effet leurs garnitures chromatiques qui deviennent autant de cibles pour le parasitisme viral.

La substitution du virus à un locus chromosomique tue, ou stérilise ou encore exerce une action mutative sur la cellule. De toutes manières, cette dernière abandonne le clan des cellules saines orthoplasiques qui s'appauvrit d'autant et, partant, le potentiel de réceptivité dont la fraction saine de la colonie disposera à sa maturation organogénétique.

La souris C3H partage avec tous les mammifères, dont l'humain, cette période d'active organogénèse néo-natale. "La première poussée de croissance survient chez le nouveau-né ; c'est l'hyperplasie du nouveau-né qui s'observe dans les deux sexes : pseudo-mastite des nouveaux-nés" (Roussy). Il est probable que la stimulation cytopoïétique de la colonie mammaire du nourrisson est dépendante de la stimuline prolactinique maternelle - dont on connaît l'étroite spécificité zoologique d'action - si l'on en juge par la plus grande fréquence des "pseudo-mastites du nouveau-né" rapportées par les auteurs anciens, quand l'allaitement maternel restait généralisé. (*).

Cette cytopoïèse active favorise les infestations. "Le remaniement architectural de la glande, qui se produit à la naissance, à la puberté et au moment de la lactation, constitue un facteur favorisant l'éclosion de ces processus réactionnels" (Roussy, Oberling).

- La souris n'a aucune chance d'échapper au parasitisme viral mammotrope car à l'absence de réaction de défense immunitaire s'ajoute un réensemencement permanent par l'allaitement maternel infectant.

Le résultat en est un déficit irréversible et incomparable en cellules-souches mammaires, dont le nombre est génétiquement limité, et la perte de tous les clones qui en seraient issus.

Cette hypoplasie acquise ne diffère en rien d'une hypoplasie constitutionnelle ou consécutive à l'action d'un autre agent cytolytique, comme les radiations. Elle aboutit au même résultat, une réduction du potentiel massique de réceptivité, et prépare la rupture de la formule d'équilibre $A < R$ quand A sera sécrété.

L'action du virus a été causale et non déterminante, étiologique et non pathogénique. Le même résultat est obtenu si, en lieu et place d'une réduction de R, on provoque un accroissement de A, tel que Lacassagne le réalisa dans son expérience fondamentale sur la cancérisation d'une souris de souche normale par administration d'oestrogènes.

Toutes les modalités expérimentales, quelque variées que soient leurs protocoles, se fondent dans l'unicité du mécanisme déclenché : l'inversion de la formule d'équilibre $A > R$; comme se réduisent dans la même unicité toutes les données épidémiologiques qui ne sont jamais que les mêmes expérimentations, naturelles, où le constat statistique remplace le protocole d'induction.

* Il n'est pas exclu que la minoration actuelle de cette phase d'organogénèse, brève mais initiale, ne soit responsable d'une réduction du potentiel de réceptivité lorsque la colonie est mature, et n'intervienne dans la corrélation positive que l'on observe entre l'incidence cancéreuse mammaire et l'allaitement artificiel.

Tout facteur susceptible de réduire le potentiel de réceptivité de la colonie est à suspecter. Ce risque, de surcroît, est plus grand s'il intervient à une période active d'organogénèse que s'il concerne une phase à laquelle la maturation des clones est atteinte.

C'est un paramètre difficile, sinon impossible, à analyser et à établir cliniquement et statistiquement.

L'étude de l'action cytopoïétique des stimulines zoologiquement différentes, en particulier humaine et bovine, sur des cultures organotypiques de cellules-souches mammaires humaines, constituerait une approche satisfaisante du problème.

Nous constatons ainsi que toutes les données de l'épidémiologie du cancer mammaire s'inscrivent dans une inversion de la relation d'équilibre Anabolisme \searrow Réceptivité suffisamment prolongée pour que l'hyperplasie compensatrice dysplasique atteigne la masse critique à partir de laquelle elle est irréversible.

On retrouve toujours la même systématisation pathogénique pour toutes les néoplasies, quelle que soit la colonie concernée. Tous les agents causaux, carcinogènes ou co-carcinogènes, agissent en intervenant sur cette relation A \searrow R suivant des modalités diverses, soit par une surcharge anabolique prolongée, soit par une réduction du potentiel massique de réceptivité, soit par une altération chromosomique qui réduit la réceptivité de la fraction orthoplasique de la colonie.

Cette action est le dénominateur commun des facteurs les plus divers : virus, radiations, substances chimiques, fragilisations géniques constitutionnelles, sénescence, tarissement prématuré du potentiel cinétique intrinsèque de la cellule.

Nous avons analysé ce déterminisme pour la colonie mammaire, nous l'avons observé pour d'autres colonies dans un précédent exposé, nous le considérerons de nouveau, chemin faisant, pour d'autres populations cellulaires. C'est un exercice dont la rigoureuse constance est fascinante jusqu'à ce que l'évidence le rende monotone.

L'application de cette loi résoud tous les problèmes de la cancérisation humaine.

Mais il est un critère absolu de sa réalité, c'est la solution du **PROBLEME D'OBERLING**. Définissons-le.

La cancérisation est un phénomène universel, qui affecte toutes les espèces animales et même le règne végétal. Or, si la cancérisation a au sein d'une même espèce une unité de traduction, elle présente d'importantes variances suivant les espèces. Toute théorie pathogénique doit non seulement expliquer l'unité intra-spécifique mais aussi la diversité inter-spécifique du phénomène.

Tel est le problème d'Oberling.

Sa solution fit l'objet de multiples tentatives infructueuses (Bryon, Shim-trin, Gottshalk, Arley, Iversen) jusqu'à ce qu'Oberling lui-même conseillât de l'abandonner devant l'impossibilité d'une approche par les voies pathogéniques jusqu'alors suivies ; ce qui fut fait dans la lassitude et la résignation.

Si cette solution est une obligation à laquelle doit se soumettre toute proposition pathogénique, elle constitue aussi le critère de la réalité de ses fondements. La suite de cet exposé a pour objet la constatation que toutes les variances de la cancérisation naturelle et toutes les règles de la cancérisation expérimentale mettent en jeu la relation anabolisme/réceptivité qui constitue " le lien, le dénominateur commun qu'on recherche instinctivement " (Oberling).

De prime abord, les données du problème d'Oberling apparaissent multiples, complexes, multifformes, déconcertantes.

Il convient de l'aborder suivant une méthodologie logique. " Ces longues chaînes de raisons toutes simples et faciles dont les géomètres ont coutume de se servir pour parvenir à leurs plus difficiles démonstrations m'avaient donné l'occasion de m'imaginer que toutes les choses qui peuvent tomber sous la connaissance des hommes s'entresuivent de la même façon, et que, pourvu qu'on s'abstienne d'en recevoir aucune pour vraie qui ne le soit, et qu'on garde toujours l'ordre qu'il faut pour les déduire les unes des autres, il n'y en peut avoir de si éloignées auxquelles enfin on ne parvienne, ni de si cachées qu'on ne découvre " (Descartes).

Comment débiter cette chaîne de raisons toutes simples et faciles ?

" ... à propos de phénomènes complexes, la démarche fondamentale pour aboutir est de décomposer le problème en des phénomènes de plus en plus simples, jusqu'à les réduire à deux conditions élémentaires " (Cl. Bernard).

Observons ces deux conditions élémentaires.

Conditions élémentaires des variances de la cancérisation entre les espèces

Ces conditions se réduisent, élémentairement, à l'existence d'un facteur constant - le constituant cellulaire - et d'un facteur variable - la masse des colonies cellulaires constitutives des espèces.

1° - La cellule, facteur constant.

Quelle que soit l'espèce, le constituant cellulaire est constant.

Dans la même lignée phylogénique, de la souris à l'éléphant, la cellule est identique dans sa morphologie, sa masse, sa fonction. Même structure, mêmes dimensions - 7 à 40 μ - même métabolisme*, pour assurer les mêmes constantes homéostasiques essentielles et, finalement, la même homéothermie. La température interne de la souris ne diffère pas de celle du chien, de l'homme, de la girafe et de l'éléphant, pas plus que ne diffère la lumière des capillaires nutritifs du rat et de l'ours, pas plus que ne diffère le délai de réaction immunologique du chat et de l'homme.

Quel que soit le mammifère, la cellule est le même constituant pour assurer les mêmes servitudes.

2° - La masse des colonies cellulaires, facteur variable.

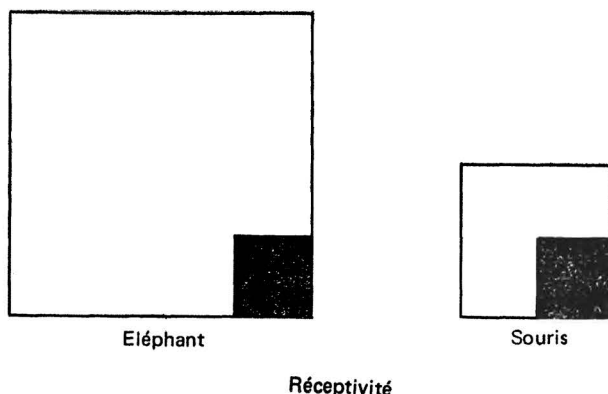
Le patrimoine numérique cellulaire dévolu par l'Evolution varie d'une espèce à l'autre.

De la souris naine de 10 grammes à l'éléphant de 1.000.000 de grammes, la différence du nombre de constituants cellulaires est flagrante, le rapport massique entre les colonies cellulaires reste proportionnel et harmonieux ; la masse de l'homme se situant à 60 trillions de constituants cellulaires.

Considérons les relations qui s'établissent entre un facteur constant et un facteur variable.

1° - "La cellule étant l'unité physiologique en même temps qu'anatomique", si l'on détruit un même nombre de cellules d'une colonie de deux espèces différentes, on détruit donc le même potentiel de fonction et de réponse à une stimulation anabolique.

* "Le métabolisme basal a la même valeur dans les mêmes tissus de différents vertébrés." (Vogel - Angenmann).

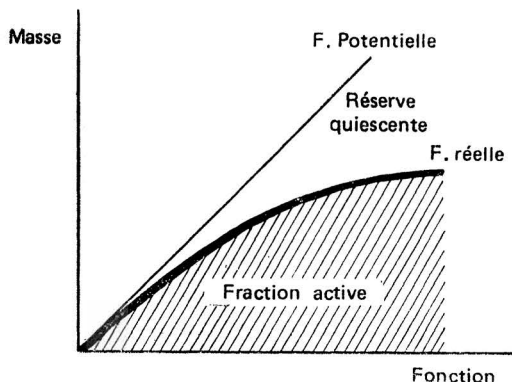
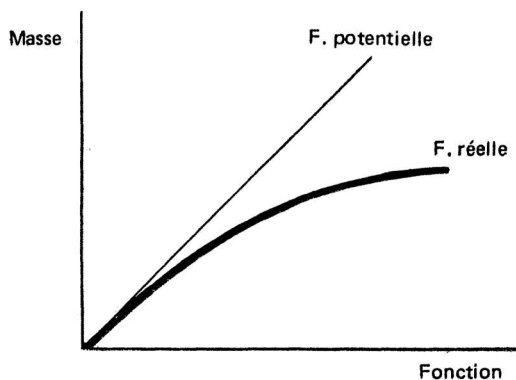


le chez l'éléphant, où elle serait quasi-nulle, est sans commune mesure avec celle qu'elle aurait chez la souris.

L'effet d'une réduction du potentiel de réceptivité d'une colonie est, bien entendu, proportionnelle à la masse de la colonie. Ce truisme ne requiert pas d'autre commentaire.

Il convient donc de considérer la relation qui existe entre la masse d'une colonie et sa fonction.

2° - Celle-ci est régie par une loi fondamentale : "Quantitativement parlant,



Si l'on détruit par radiolyse 1 mm^3 de thyroïde de souris ou d'éléphant, on réduit le potentiel de réceptivité de la colonie d'une même masse de réponse fonctionnelle.

Mais cette réduction ne représente pas la même fraction et sa traduction fonctionnelle.

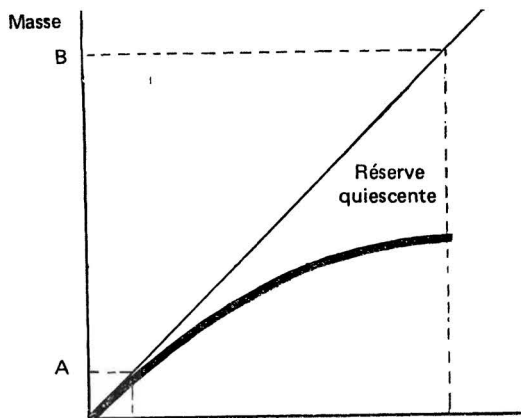
et au fur et à mesure que la masse cellulaire s'accroît, se produit une réduction de la quantité de fonctionnement de l'ensemble" (Hovasse)*.

Figurons cette loi en portant en ordonnée la masse de la colonie et en abscisse sa fonction.

Il ressort clairement de la représentation graphique qu'au fur et à mesure que la masse cellulaire s'accroît se produit une réduction de la fonction réelle par rapport à la fonction potentielle de l'ensemble des éléments constitutifs.

Autrement dit, plus l'espèce est pondérale, plus une colonie est nantie d'un patrimoine cellulaire abondant, et plus se réduit sa fonction proportionnelle, c'est-à-

* "Loi de la réduction du métabolisme basal : les mammifères lourds ont un métabolisme basal proportionnellement moins élevé que les mammifères légers ; par exemple, une souris a un métabolisme basal 20 fois supérieur à celui d'un cheval" (Vogel).



dire plus abondante est sa réserve en cellules quiescentes.

Il en résulte qu'une réduction rigoureusement proportionnelle de la fraction active d'une colonie dans deux espèces différentes n'en réduit dans la même proportion le potentiel de réponse.

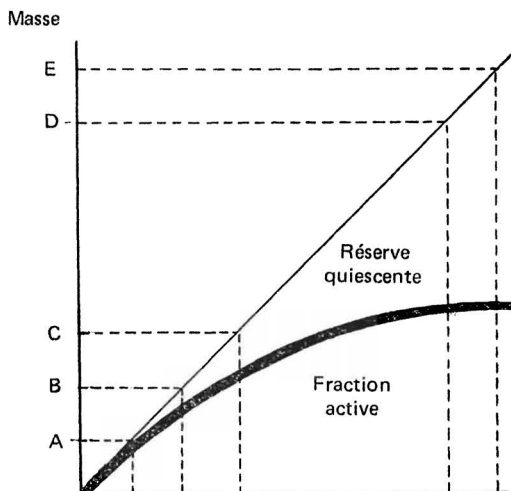
La réserve quiescente de l'animal A, peu pondéral, est minime.

Une réduction de la réceptivité d'une de ses colonies n'est pas compensable par une réserve quiescente qui est nulle ou réduite.

L'animal B, plus massique, dispose d'une réserve quiescente équivalente à la fraction active, c'est-à-dire qui atteint la moitié du potentiel cellulaire de la colonie. Une réduction de sa fraction active équivalente à celle subie par l'animal A, c'est-à-dire proportionnelle aux masses en présence, ne réduit pas son potentiel de réceptivité dans la même proportion que celle de A, mais seulement de moitié.

Autrement dit, une réduction, pourtant rigoureusement proportionnelle, du potentiel de réponse des deux colonies est incompensable pour l'animal A dont la réserve quiescente est nulle ou négligeable, et aboutit, pour l'animal B plus pondéral, à mobiliser la réserve quiescente pour restaurer

la fraction active au niveau compatible avec l'homéostasie qu'il doit assurer.



Plus on gravit l'échelle pondérale des mammifères, plus le phénomène s'accroît, parce que la proportion entre la réserve quiescente Q et la fraction active A croît en fonction de la masse de l'espèce, passant de $Q/A = 0$ pour l'animal A, à $Q = A$ pour l'animal D et à $Q > A$ pour l'animal E.

Cette relation élémentaire entre la masse et la fonction élucide toutes les variances de la cancérisation.

Elle en explique toutes les modalités interspécifiques, aussi nombreuses et variées soient-elles.

Cette relation, aussi simple que fondamentale, apparaît aux yeux du biologiste qui est amené à la confronter pour la première fois à la complexité et la diversité des problèmes à résoudre comme procédant d'une puérilité qui le déconcerte - opinion dont il revient vite et qui, en fin de compte, n'est pas fondée : " Tout ce qui se manifeste d'une manière complexe dans le corps vivant a son point de départ dans une manifestation plus simple de l'activité cellulaire " (Cl. Bernard).

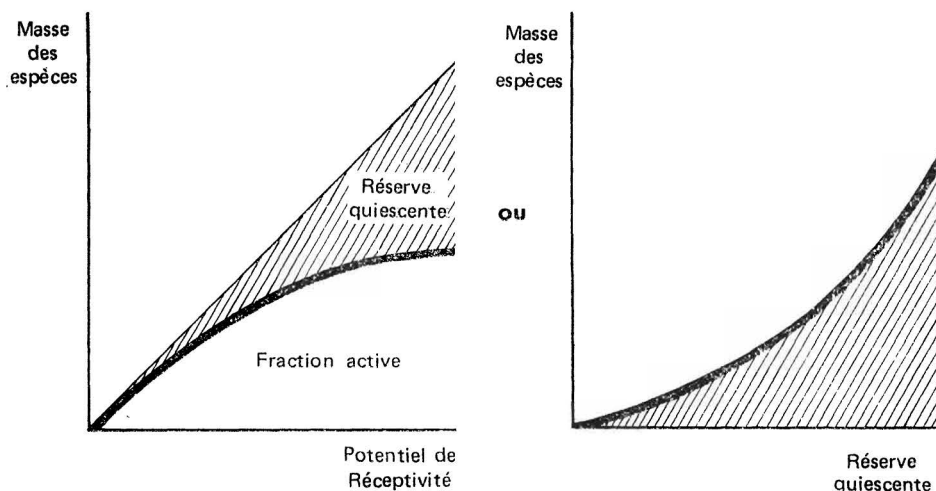
Voyons comment cette relation résoud avec simplicité (*) les variantes de " cette énigme incompréhensible, la plus absolue, la plus déconcertante, la plus illogique, la plus irritante et la plus effroyable qui soit ".

" Parmi ces enfants qui jouent sur le trottoir, certains pourraient résoudre quelques-uns de mes problèmes de physique les plus épineux. Parce qu'ils ont, eux, une sensibilité et une perception que j'ai perdues il y a 40 ans " (R. Oppenheimer).

Temps de latence et cancérisation

Le temps de latence entre l'induction et la cancérisation dépend de l'espèce. Il s'évalue en gros par décades chez l'homme, par années chez le chien et par mois chez les rongeurs de laboratoire. (Oberling).

Considérons la progression de la réserve quiescente avec la masse de l'espèce en la figurant.



Il est clair que plus on gravit l'échelle massique des espèces, plus croît la réserve quiescente.

Or, la durée pendant laquelle la réceptivité de la fraction orthoplasique d'une colonie cellulaire est suffisante pour répondre à l'anabolisme spécifique est fonction de l'importance de la réserve quiescente. Cette durée croît donc avec la masse de l'espèce ; plus l'espèce se situe à un échelon massique élevé, plus lent est l'épuisement de la réserve quiescente et plus tardif est le recours à la fraction dysplasique, toutes choses - anabolisme et action réductrice sur le potentiel de réceptivité - restant proportionnelles.

La cancérisation, c'est-à-dire la suppléance dysplasique, apparaît plus tardivement pour une espèce volumineuse que pour une espèce moins pondérale.

Reprenons l'exemple de la colonie mammaire. Provoquons chez la souris, petit mammifère, une inversion de la formule d'équilibre $A < R$ soit par surcharge anabolique, soit par réduction de la réceptivité de la colonie, radiolyse ou infestation virale par exemple. Dès que la relation s'inverse en $A < R$, la fraction dysplasique est mobilisée pour une action compensatrice, de sorte que la suppléance qu'elle apporte tend à rétablir la relation d'équilibre. La réserve quiescente étant quasi-nulle, ce recours est immédiat.

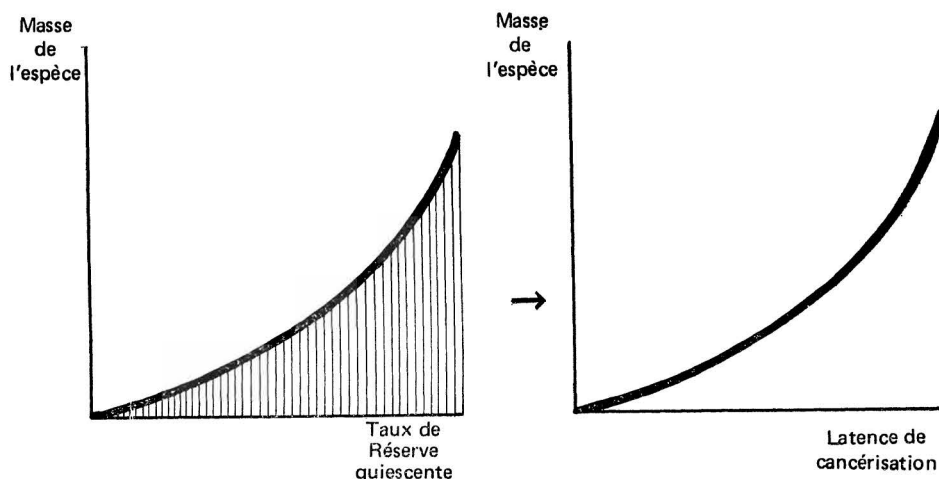
La même induction, rigoureusement proportionnelle, aboutit chez la lapine, mammifère plus pondéral, à mobiliser simplement la réserve quiescente, ce qui rétablit la relation d'équilibre sans nécessité immédiate de recours à la fraction dysplasique de la colonie. Ce recours ne survient que lorsque la réserve quiescente est débordée ou, avec le temps, épuisée, si l'inversion $A < R$ dure.

Le phénomène s'accroît si l'on passe à la vache.

De sorte que, toutes choses étant proportionnelles, plus la réserve quiescente est abondante, c'est-à-dire plus l'espèce est volumineuse, plus la durée nécessaire pour une inversion, inductrice de cancérisation, de la relation $A < R$ est longue ; donc plus le temps de latence est prolongé.

Chez les petits mammifères, qui ne disposent pas de réserve quiescente ou chez qui elle est quasi virtuelle, le recours à la dysplasie est rapide ; chez les mammifères situés en haut de l'échelle pondérale, il n'intervient qu'après le délai nécessaire à l'épuisement de la réserve quiescente, et ce délai est proportionnel à leur masse.

Nous constatons que le temps de latence de la cancérisation est nécessairement fonction du taux que représente la réserve quiescente dans le potentiel de réceptivité de la colonie, et que ce taux croissant avec la masse de l'espèce, le temps de latence croît avec cette masse.



Nous verrons que ce phénomène est renforcé par une différence de cinétique cellulaire, qui procède du même déterminisme.

Temps de latence et longévité de l'espèce

"Le temps de latence dépend de l'espèce. Il est, de façon générale, proportionnel à la durée moyenne de la vie de l'espèce considérée" (Oberling).

Cette variance est indépendante de la nature de l'agent causal et se constate pour une induction physique pure. "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 qu'un lien puisse être établi" (M. Marois).

Ce lien procède de ce que **la longévité d'une espèce est, elle aussi, proportionnelle à sa masse cellulaire.**

A - Constatons d'abord le fait : la longévité croît régulièrement avec la masse de l'espèce dans la même lignée phylogénique.

Elle croît régulièrement de la souris (3 ans) aux : rat (5), cobaye (7), lapin (15), chat (15-20), kangourou (16), chien (17), chèvre (17), cochon (22), daim (26), chimpanzé (26), ours (35), âne (45), lion (49), cheval (50), rhinocéros (50), chameau (80), éléphant (100-120), l'homme s'étant écarté par remaniement de son biotope du niveau catégoriel qui était encore valable au temps du Cro-Magnon - (nous verrons l'importance de cette variance sur l'incidence actuelle de sa cancérisation).

B - Quel est le déterminisme de cette variabilité de longévité entre les espèces, et du privilège que détiennent les espèces les plus pondérées ? La question se pose car, à première vue, le potentiel cellulaire des colonies corrélatives constitutives de leur soma étant proportionnel dans toutes les espèces, leur longévité devrait être identique.

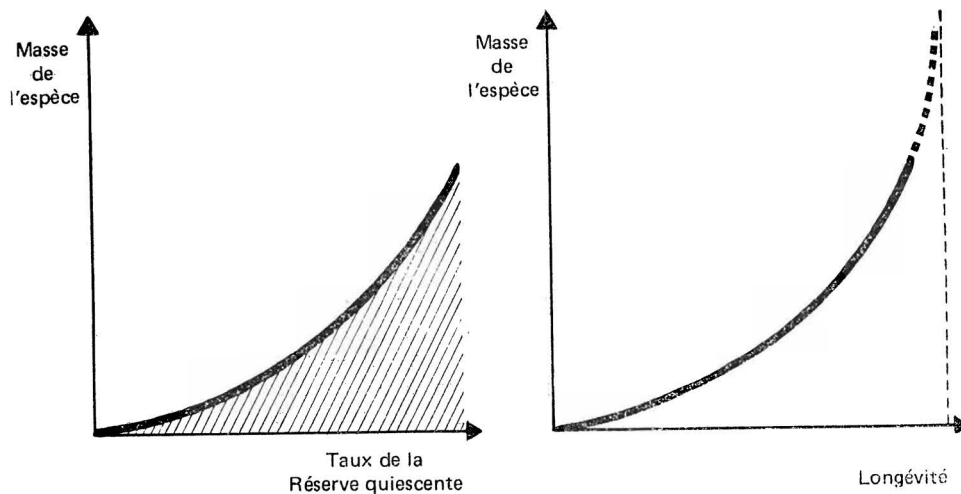
Dans la réalité, la règle définie par Hovasse, suivant laquelle la fonction globale d'une masse cellulaire se réduit en proportion de l'accroissement de cette masse, explique que le taux de cellules quiescentes croît au fur et à mesure que l'espèce est plus pondérale. Il en résulte que **l'épuisement de la réserve quiescente est d'autant plus tardif que l'espèce est massive** et que ce délai est proportionnel à la masse génotypique que l'Evolution a dévolue à chaque espèce. (*).

* Néopostulats biologiques et pathogéniques ; déterminisme de la longévité maximale des mammifères p. 64 !

- La mort naturelle survient dès qu'une colonie essentielle ne dispose plus de la masse cellulaire minimale indispensable pour assurer sa fonction ; cette défaillance d'une homéostasie rompt les autres équilibres homéostatiques corrélatifs. L'extinction se produit alors dans un tableau général d'épuisement des parenchymes en raison du fait que les autres colonies cellulaires du soma ont été simultanément affectées par la cytolyse due au temps, à l'action des aléas pathologiques et surtout à l'épuisement inéluctable du potentiel cinétique intrinsèque des clones cellulaires.

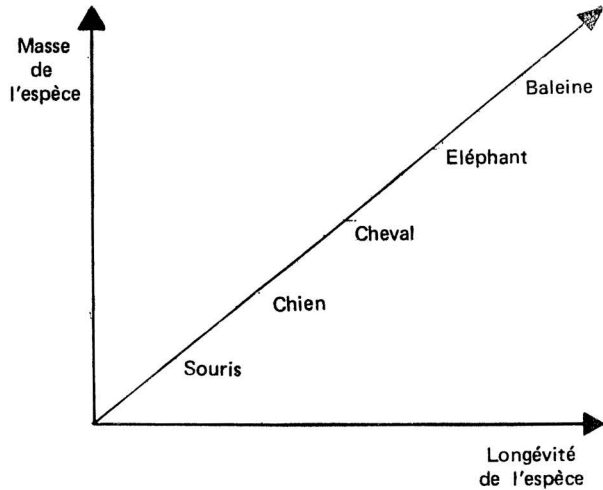
Le résultat de cette réduction de l'activité métabolique est l'hypothermie du sujet sénescant, encore compatible avec la réalisation des synthèses essentielles, mais aboutissant à l'extinction dès la première défaillance d'une colonie indispensable à la survie. Cette défaillance survient à l'épuisement de la réserve quiescente de la colonie concernée, c'est-à-dire après un délai qui est proportionnel à la masse de l'espèce.

- C - De sorte que la longévité potentielle de l'espèce est dépendante, comme la latence de cancérisation, de l'importance de la réserve quiescente. Les deux phénomènes procédant du même déterminisme, **il est naturel qu'ils présentent une corrélation positive**. C'est pourquoi "le temps de latence de la cancérisation est proportionnel à la durée de vie de l'espèce considérée".
- D - La longévité dépendant du taux de la réserve quiescente des colonies, et ce taux épousant un profil exponentiel qui est fonction de la masse de l'espèce, on devrait assister à une progression de la longévité qui soit elle-même exponentielle, suivant la figuration suivante :



Il n'en est rien et cette progression est linéaire. Il est clair en effet qu'il n'y a aucune commune mesure entre les masses et les longévités respectives de la souris et de l'éléphant.

Ce dernier, qui se situe au sommet de l'échelle pondérale, devrait à première vue jouir d'une longévité extrême, se situant aux confins de l'extinction, aboutissant à l'éternité - ce qui est l'apanage de l'animal unicellulaire - qu'il partagerait avec certains congénères pondéralement aussi nantis (cachalot, mammouth, baleine).



Cela n'est pas observé et doit être expliqué.

- La réserve quiescente d'une colonie cellulaire intervient en réponse à la stimulation émanant d'une colonie anabolique corrélative.

Autrement dit, sa mobilisation - et son épuisement - est fonction de l'activité de la - ou les - colonie anabolique qui lui est spécifique.

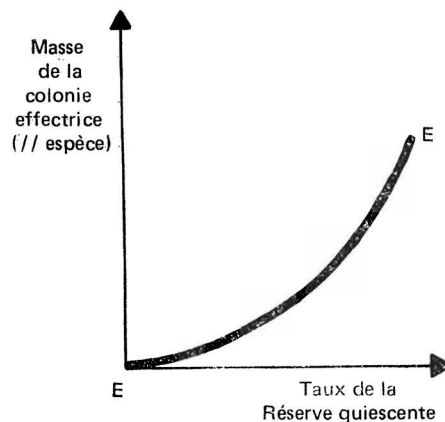
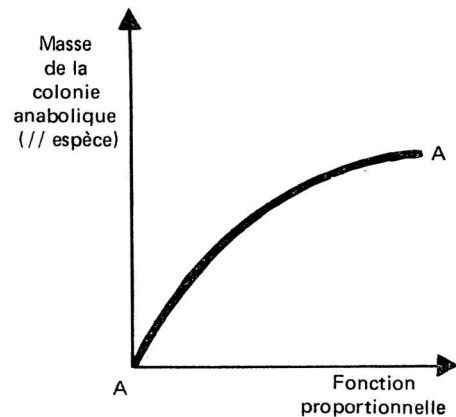
Cette dernière est régie par la même règle définie par Hovasse, qui concerne tout groupement cellulaire, que sa fonction soit anabolique, effectrice, ou à double polarité comme c'est généralement le cas.

De sorte que plus la masse de la colonie anabolique corrélative est importante, plus "se produit une réduction de fonctionnement de l'ensemble".

Figurons graphiquement le phénomène (A).

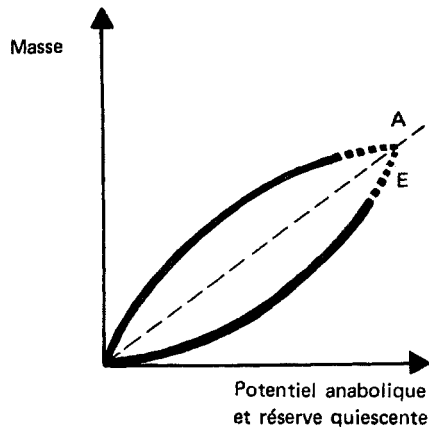
Observons par ailleurs, et en fonction de la même progression de la masse de l'espèce, le taux de la réserve quiescente de la colonie effectrice, E

Il en résulte que le rapport entre l'anabolisme et le potentiel de réceptivité évolue avec le statut massique de la colonie, c'est-à-dire de l'espèce.



Le rapport sur la même figuration des courbes qui le caractérisent est explicite.

Le statut du couple anabolisme/réceptivité évolue donc avec la masse des espèces suivant une composante des deux courbes qui est linéaire. Ce qui explique la progression linéaire, et non exponentielle, de la longévité interspécifique.



Le temps de latence de la cancérisation expérimentale est proportionnel à la longévité de l'espèce parce que les deux phénomènes sont liés par le même déterminisme.

Cette unité causale aboutit nécessairement à une identité de la représentation graphique.

- La longévité croît en fonction de la masse de l'espèce et suivant une fonction linéaire.
- La latence de cancérisation croît elle aussi en fonction de la masse de l'espèce et suivant une fonction linéaire et la même unité d'échelle.

Lorsque l'on considère la relation causale qui existe entre le temps de latence d'une part et la masse et la longévité de l'espèce d'autre part, on aboutit à cette évidence : le facteur déterminant, qui contrôle la cinétique cancéreuse, ne peut être viral.

En effet, si l'on admet que le virus - inclus génétiquement ou transmis d'hôte en hôte - se substitue à la cinétide et s'empare de la commande mitotique de la cellule, il faudrait admettre qu'il adapte sa multiplication à la masse et à la longévité de l'espèce parasitée.

Or non seulement il est incapable de percevoir ces données parce qu'il ne dispose d'aucun sens, d'aucun tactisme, d'aucun thalamus intégrateur qui l'y rendraient apte, mais il conviendrait de surcroît qu'il réajuste avec rigueur et précision son rythme de multiplication à la masse et à la longévité d'une autre espèce quand il en change.

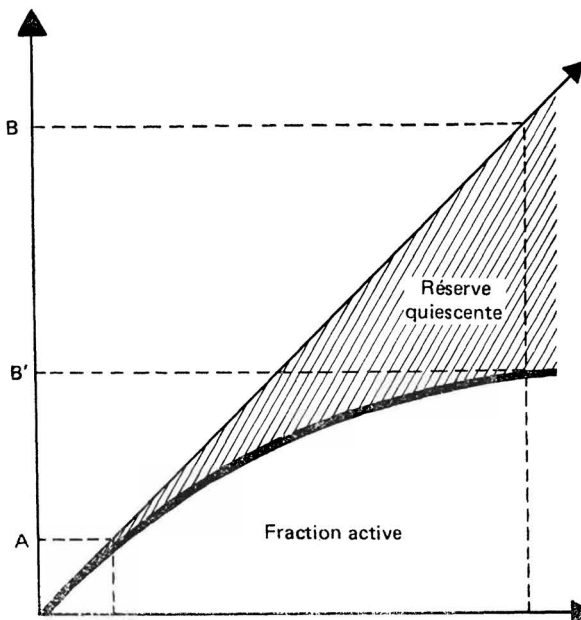
Si l'état fantômatique est déjà difficile à concilier avec le statut de réalité, il devient inacceptable quand il faut admettre, en surcroît d'une invisibilité et d'une intangibilité permanentes, l'existence d'attributs que récuse tout ce que nous savons de la biologie virale.

Cancérisation et masse des animaux

Les animaux d'expérience sont de petits mammifères, particulièrement les rongeurs. Les gros mammifères sont rebelles à l'induction.

Quel est le déterminisme de ce privilège, détenu par les petits animaux, d'une induction facile ?

Les agents d'induction : virus, radiations, carcinogènes chimiques ont une action réductrice sur le potentiel de réceptivité de la lignée orthoplasique qui est proportionnelle à l'activité cinétique de la colonie. Or c'est à la phase mitotique, lorsque la garniture chromatique est organisée et constitue une cible, que l'effet cytolytique des agents est maximale. L'interphase, dans le cycle cellulaire, est une période de quiescence mitotique et d'invulnérabilité totale ou relative aux facteurs cytolytiques.



Nous avons vu qu'une cytolyse affectant un petit mammifère A réduit le potentiel de réceptivité de la colonie d'une manière incompensable, la réserve quiescente étant quasi-inexistante.

Par contre, une cytolyse, même rigoureusement proportionnelle, affectant l'animal plus pondéral B, a une toute autre traduction sur le potentiel de réceptivité de la colonie et la cancérisation est reportée après qu'est épuisée ou submergée la réserve quiescente.

Cela constitue un premier facteur, la durée, qui défavorise la cancérisation expérimentale de l'animal volumineux.

Mais l'expérimentateur n'est pas avare de ses doses, de ses facteurs d'induction et de sa patience. Et pourtant il ne réussit pas à cancériser les animaux volumineux.

C'est que, à ce premier paramètre, la durée, il doit associer la permanence de son action inductrice. En effet, la réserve quiescente, ou stade interphasaire des cellules, est peu propice à la vulnérabilité. Seules les cellules qui en sont chassées deviennent vulnérables et tout hiatus dans la procédure inductrice leur permet le retour sous l'aile tutélaire de la quiescence.

On comprend pourquoi la conjonction de ces deux nécessités, durée et permanence d'induction, aboutit à interdire certaines inductions chez les gros mammifères.

C'est ainsi qu'en dépit de tous les efforts, on n'arrive pas à leucémiser cheval ou vache par induction virale. C'est parce que cette induction est impossible. On peut disposer de la durée, mais dès qu'il s'agit de la permanence de l'induction, c'est-à-dire de poursuivre l'infestation virale, on se heurte à la réaction immunologique qui l'interdit.

Si l'on parvenait à franchir ce second obstacle, on se heurterait à un troisième qui est, nous le verrons, la cinétique cellulaire que figure la courbe de Collins, dont la fonction de l'exponentielle croît elle aussi avec la masse de l'espèce.

Nous savons par exemple que, chez la femme, un délai de huit ans sépare l'éclosion de la première cellule du cancer mammaire de l'émergence clinique. Même s'il s'agit de la leucémie, concernant la colonie leucoblastique, avec accession plus rapide à la masse d'émergence, on conçoit que chez les gros mammifères certaines inductions soient interdites ou excèdent la patience ou la longévité de l'observateur.

Ce dernier applique, tout naturellement, des équivalences quantitatives de produit, telles que de règle en pharmacodynamique, ou des procédés biologiques dont il ne peut moduler l'action. Le résultat en est qu'il ne réussit pas à induire les animaux les plus massiques, et que le seuil de réalisation se situe, pour la leucémie par exemple, à la masse du chat.

C'est pourquoi les expérimentations visant à l'établissement d'une procédure préventive auront des résultats non transposables au mammifère humain si elles ignorent ou négligent ces caractères différentiels de la dynamique de cancérisation suivant les espèces. C'est pourquoi aussi il convenait d'en définir le déterminisme.

Fréquence de la cancérisation naturelle animale

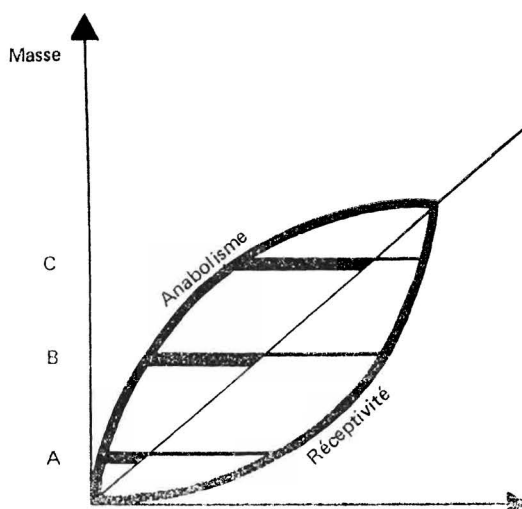
La cancérisation naturelle, spontanée, présente une incidence décroissante avec la masse de l'espèce.

Ainsi le phénomène cancéreux, avec son génie déconcertant, atteint selon le mode naturel par ordre de fréquence décroissante le cheval, le boeuf, le porc, le mouton, la chèvre et les rongeurs ; c'est-à-dire une progression inverse de celle de la cancérisation provoquée.

Notons que ces données statistiques ne retiennent que les animaux domestiques dont les conditions d'observation sont comparables. Elles excluent le chien et le chat, qui n'ayant pas le destin alimentaire, ne font pas l'objet d'un sacrifice à l'état adulte et dont la longévité est privilégiée en raison de leur commensalisme humain. Il est naturel que leur longévité protégée se traduise par une augmentation d'incidence qui est, pour le chien, de 3,5 % (Feyron) à 5,5 % (Sticker) et pour le chat de 0,17 % (Ecole vétérinaire d'Ithaka) à 5,9 % (Feldman).

Remarquons à leur propos que retenir le caractère carnivore de leur alimentation comme cause de "la fréquence insolite des tumeurs chez les carnivores domestiques" paraît d'autant moins fondé que leur domestication a entraîné une inflexion et même parfois une prévalence végétale ou lactée de leurs ingestats.

Quant aux animaux sauvages, leur incidence de cancérisation est impossible à déterminer, ne serait-ce qu'en raison de la rapide destruction de l'animal malade par des prédateurs, ou de son habitude de se réfugier, dans ce cas, dans une dissimulation qui le protège mais le fait échapper à la détection de l'observateur.



Quel est le déterminisme de cette variabilité de fréquence suivant les espèces ? - Il dépend fondamentalement de la variabilité du rapport entre l'anabolisme et le potentiel réceptivité.

Figurons-le, après avoir rappelé que "quantitativement parlant, et au fur et à mesure que la masse cellulaire s'accroît, se produit une réduction de la quantité de fonctionnement de l'ensemble" (Hovasse).

Autrement dit, plus l'espèce est massive, plus se produit une réduction de fonctionnement de la colonie anabolique concernée.

Figurons l'anabolisme en fonction de la masse de l'espèce et, sur le même graphique, visualisons le potentiel de réceptivité de la colonie effectrice.

Il est clair que le rapport anabolisme/réceptivité varie avec la masse de l'espèce et que, du mammifère peu pondéral A au mammifère massif C ce rapport croît régulièrement. Il est naturel - et donc obligatoire - que s'observe une majoration statistique de l'incidence cancéreuse pour les animaux les plus massifs, (étant admis que, d'un point de vue général, les risques pathologiques intervenant pour provoquer soit un anabolisme excessif, soit une réduction prématurée du potentiel cellulaire de la colonie effectrice, sont équivalents ou comparables pour toutes les espèces.)

Fréquence du cancer et organisation des espèces

Le développement des tumeurs est fonction de l'organisation des espèces.

Remarquons, avec P. Goret, qu' "il est regrettable que la pathologie comparée ait été jusqu'à présent aussi négligée".

De fait, aux animalistes rompus aux corrélations entre les espèces, il était plus facile qu'au pathologiste humain, concerné par un seul génotype, de saisir le phénomène par une appréhension globale.

Depuis le naturaliste Maeterlinck qui le pressentit, jusqu'à Montpellier qui l'explique, la causalité s'en imposa, criante. "Une première remarque est hors de discussion, c'est que les tissus végétaux, tout autant que les tissus animaux, sont susceptibles dans certaines conditions de sollicitation agressive de réagir par une hyperplasie cellulaire massive, macroscopiquement tumorale. C'est là une première constatation affirmant que, de ce point de vue, rien ne sépare le règne animal du règne végétal." (Montpellier).

Puisque l'évidence lui apparaissait, que ne l'a-t-il réduite à ses éléments ? Il est facile de descendre, si épuisant de monter.

Car depuis que Lebert, en 1851, soulignait l'identité du cancer de l'homme et du cancer animal, il est apparu que le tribut payé au cancer variait avec le degré d'organisation des espèces.

Il décroît des mammifères aux invertébrés.

Si le cancer est constaté chez les poissons, leur fréquence est toutefois faible mis à part le cas spécial de l'épithélioma thyroïdien des salmonidés : 2 tumeurs sur 25.000 soles (Thomas), 353 sur 500.000 morues (Peyron). Aucune tumeur, par ailleurs, n'a été relatée chez le crapaud (50.000 autopsies - Skapier) et chez la vipère (Peyron). Quant aux invertébrés, la cancérisation a pu être constatée comme un phénomène rarissime : huître (Smith), moule (Williams, Collinge), drosophile (Bridges).

Le biotope de chaque espèce varie évidemment. Faut-il en déduire qu' "ainsi éclate spectaculairement en pathologie comparée, à travers la gamme des espèces animales, l'importance du facteur terrain" ? (Montpellier).

- Nullement. Le terrain change, le cancer reste. Sa fréquence procède du déterminisme même de la cancérisation qui est un mécanisme supplétif et ce besoin supplétif varie avec le degré d'organisation des espèces.

Considérons une autre règle de biologie générale : " la **faculté de régénération** à travers la série animale. D'une manière générale, on peut constater qu'elle s'épuise graduellement au fur et à mesure que l'on considère des êtres plus élevés en organisation et qu'elle devient à peu près nulle au sommet de l'échelle zoologique, chez les oiseaux et les mammifères." (Biologie animale, Aron et Grassé).

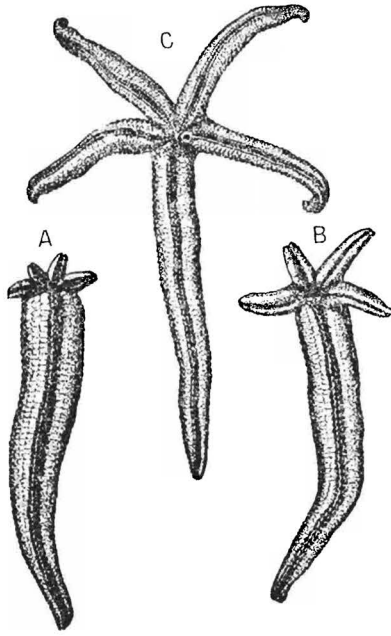
Le parallélisme rigoureux entre le phénomène cancéreux et le pouvoir de régénération dans la série animale est dû à l'unicité du déterminisme qui régit les deux processus.

En effet, alors qu'au bas de l'échelle de l'organisation " il subsiste dans l'organisme des cellules jeunes, qui ont conservé des potentialités larges et multiples d'évolution." (id.), capables de remplacer des individus cellulaires cytolysés avec comme résultat une substitution totale, quantitative et qualitative, compensant rigoureusement en cellules saines les besoins de la colonie cellulaire, les espèces élevées dans l'échelle d'organisation en sont totalement dépourvues.

Chez les invertébrés, les archéocytes des spongiaires, les cellules interstitielles de Nussbaum des coelentérés, les cellules-souches des planaires, les néoblastes des annélides, certaines cellules mésenchymateuses des bryozoaires et des ascidiens sont des bonnes à tout faire, parfaitement saines et orthoplasiques, aptes à se différencier et à se substituer à des cellules manquantes, adaptant leur totipotentialité aux besoins ; elles peuvent " régénérer " la colonie cellulaire concernée.

Chez les vertébrés, ce recours est de plus en plus réduit au fur et à mesure qu'on s'élève dans l'organisation. " C'est justement cet antagonisme entre la faculté régénératrice et la spécificité cellulaire que permet d'interpréter l'affaiblissement de cette faculté au sommet de l'échelle zoologique, chez les vertébrés supérieurs : chez eux, en effet, le degré de spécificité des cellules s'accuse et bien que des éléments jeunes multipotentiels persistent dans l'organisme, ces éléments ne sont pas bons à tout faire et ne possèdent pas les larges capacités évolutives des archéocytes, des cellules-souches, des néoblastes, etc. Ce même antagonisme permet également de comprendre que le pouvoir régénérateur aille en s'atténuant au cours du développement ontogénétique d'un groupe animal déterminé, comme chez les grenouilles, où les larves sont aptes à des régénérations qui deviennent impossibles après la métamorphose, car la différenciation cellulaire devient plus stricte au fur et à mesure que le développement progresse." (Aron - Grassé).

De sorte que " la régénération d'une partie d'organe, d'un organe ou d'une partie d'un organisme implique logiquement que le segment régénérateur conserve, en totalité ou en partie, les potentialités étendues qui permettent à ses cellules de subir une différenciation nouvelle " (id.) " Sous cet angle, on aperçoit une opposition entre le pouvoir de régénération et le phénomène de différenciation qui se manifeste lors du développement ontogénique des organismes complexes " (id.).



. — A, B, C : trois stades successifs de la régénération du disque et des tentacules chez *Linckia multifora* (d'après RICHTERS, empruntée à KORSCHULT).

Autrement dit, plus on s'élève dans l'échelle zoologique d'organisation, moins les colonies cellulaires constitutives du soma disposent d'une réserve cellulaire de remplacement. "Chez les oiseaux et les mammifères, le pouvoir régénératoire apparaît à peu près aboli".

Chez les animaux les plus organisés, le recours à une telle réserve de cellules saines, aptes à la différenciation et à la vicariance, est pratiquement inexistant. Le potentiel massif de réceptivité des colonies constitutives de leur soma est donc limité à la masse cellulaire disponible lorsque la maturation adulte des colonies est atteinte.

Toute réduction de ce potentiel ne peut plus être compensée par la mobilisation de cellules totipotentielles puisqu'elles n'en disposent pas et la seule issue est la mobilisation des cellules de la fraction dysplasique de la colonie, après épuisement plus ou moins rapide de la réserve quiescente.

Qui comprend que l'étoile de mer est peu cancérisable en raison de ce qu'elle n'a nul besoin de l'hyperplasie compensatrice "du pauvre" qu'est le cancer, parce qu'elle est riche en cellules orthoplasiques de régénération, a compris le phénomène cancéreux.

L'étoile de mer détient une fraction Rr de réceptivité de régénération, qui décroît en montant l'échelle zoologique de l'organisation pour s'éteindre et devenir virtuelle chez les mammifères et les aviaires, tandis que croît parallèlement le cancer.

La réceptivité totale qui, en haut de l'échelle, correspond à $R = R_o + R_d$, où R_o représente la réceptivité de la fraction orthoplasique et R_d celle du sédiment dysplasique, est, en bas de l'échelle, $R = R_o + R_r + R_d$ et, plus on descend, plus la composante Rr est importante, ce qui négative progressivement les chances de R_d.

Il est donc naturel que la fréquence de cancérisation soit fonction du degré d'organisation des espèces.

Incidence exceptionnelle de la cancérisation chez le mammifère humain

La cancérisation affecte toutes les espèces. Mais, alors qu'elle présente un caractère accidentel pour les espèces animales, elle constitue pour l'homme plus qu'un aléa pathologique mais une modalité essentielle de sa léthalité.

Quel est le déterminisme de cette singularité d'incidence ? - Fondamentalement, le détachement - récent au sens évolutionniste du terme - du mammifère humain de la longévité qui lui est normalement dévolue par son échelon dans l'échelle massique des mammifères.

La longévité naturelle humaine se situe, dans l'échelle pondérale des mammifères, à 35-40 ans.

Elle a conservé sa rigueur catégorielle dans les races primitives africaine, australienne et néo-zélandaise dont le biotope ne s'est guère modifié depuis les Néandertal et Cro-Magnon ancestraux.

Cette longévité naturelle, telle que théoriquement définie, est corroborée par l'étude de H.V. Vallois, sur la durée de la vie chez l'homme fossile : " La brève durée de la vie des hommes fossiles ressort, en effet, de tous nos chiffres. Sur 187 sujets d'âge déterminable, plus d'un tiers a succombé avant 20 ans, la grande majorité des restants est morte entre 20 et 40 ans. Au-delà de cette limite, il ne reste que 16 sujets dont la presque totalité avait succombé entre 40 et 50 ans. Trois seulement avaient dépassé 50 ans " (Anthropologie. Durée de la vie chez l'homme fossile. t. 47. p. 499).

A cette longévité naturelle correspond une incidence de cancérisation qui garde le caractère d'aléa pathologique constaté pour tout autre espèce animale. La cancérisation était rare dans la protohistoire et les constats sur momies déçurent ceux qui s'attendaient à retrouver une fréquence " moderne " - " Un problème qui passionna spécialistes et profanes est celui de l'existence du cancer dans le monde ancien. Ruffer et ses auxiliaires entreprirent des recherches dans ce sens ; ils étaient persuadés que, tôt ou tard, ils administreraient la preuve que le cancer, fléau de l'humanité, exerçait déjà ses ravages au début de l'époque historique. " Or, quelles furent les " seules indications valables : des tumeurs osseuses identifiées par Elliot, Smith et W.R. Dawron sur 3 squelettes contemporains de la Vème dynastie (2563 - 2433 avant J.C.) ". (Jürgen Thorwald).

Dans des conditions identiques d'examen des cadavres momifiés américains contemporains, la découverte de métastases osseuses serait une banalité contrastant avec la rareté de l'incidence à la période proto-historique.

Or la longévité du mammifère humain s'est accrue depuis celle du primate ancestral.

La longévité maximale est devenue la longévité moyenne et, depuis un siècle, cette dernière a régulièrement progressé.

L'objet de cette étude ne concerne pas le déterminisme de cette variance qui caractérise le mammifère humain (*). Rappelons-en toutefois les raisons essentielles.

a - Le mammifère humain n'est pas encore sévré que des mammifères massivement équivalents ou même plus pondéraux présentent déjà une puberté qui inaugure l'arrêt de leur développement somatique.

Il gagne donc 10 ans avant que le stock patrimonial de ses colonies cellulaires atteigne sa maturation adulte et commence à s'appauvrir. Sa longévité acquiert, dès le départ, un avantage comparatif.

Aron - Grassé

Espèce	Nombre de jours nécessaires au doublement du poids à la naissance.
Homme	180
Cheval	60
Vache	47
Chèvre	20
Brebis	12 à 15
Porc	14 à 15
Chien	8 à 9
Chat	8
Lapin	6

L'espèce humaine, comparée à d'autres Mammifères, montre en somme un développement particulièrement lent.

Par rapport au primate originel, le mammifère humain s'est particularisé par une organogénèse très lente.

b - En outre, en s'excluant progressivement des variations de température par la vêtue, l'usage du feu, la protection de l'habitat, le mammifère humain maintient son homéothermie - identique à celle des autres mammifères - en recourant moins aux combustions métaboliques et recule, ce faisant, le délai d'épuisement du potentiel cinétique intrinsèque de ses cellules constitutives qui est limité à 50 ± 20 mitoses.

c - Ces mêmes conditions participent à prolonger sa survie lorsque la réduction du métabolisme, qui s'accroît avec l'âge (figure), provoque une hypothermie.

Dans d'autres conditions que celles du biotope artificiel humain, cette hypothermie de la sénescence romprait plus rapidement la constante homéothermique qui est nécessaire à la poursuite des synthèses essentielles.

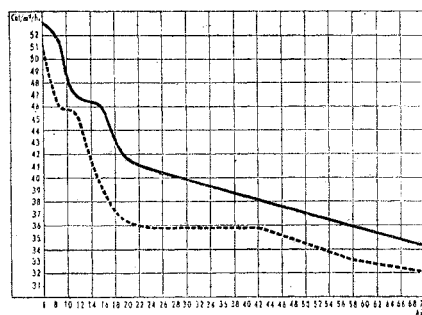
d - Enfin, depuis le primate ancestral, le mammifère humain a échappé aux carences génératrices d'hypoplasie dans son organogénèse.

Il est établi que toute carence suffisamment prolongée se traduit par un irréversible hiatus de développement. Le temps perdu à "l'horloge de l'organogénèse" ne se rattrape pas à partir d'un certain seuil et les constats statistiques les plus éloquents ont été établis au cours des deux dernières guerres. (*).

Devenu omnivore, puis ayant pratiqué l'usage des réserves alimentaires, le mammifère humain a échappé aux carences naturelles de ses ingestats et à leurs variations

Cf. Néopostulats biologiques et pathogéniques p. 64

Adultes (moyenne) MB = H = 39 cal/m²/h
F = 37 cal/m²/h

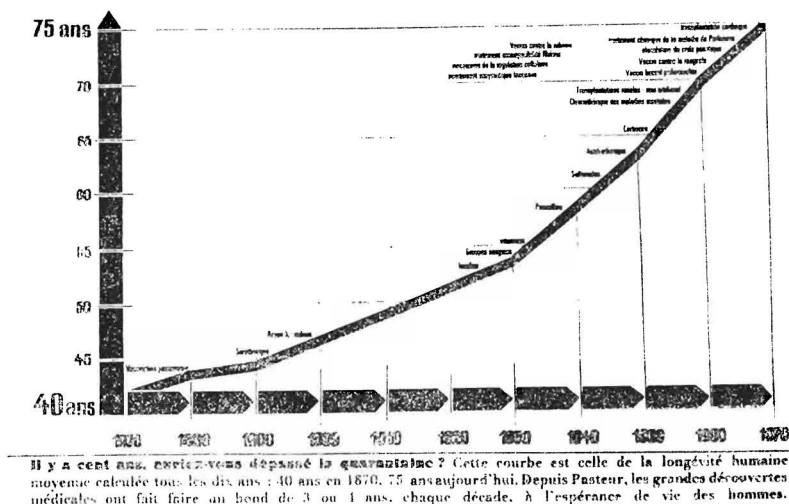


Métabolisme basal suivant l'âge
(d'après BOOTHBY, BERKSON et DUNN)

saisonniers, prenant ainsi un avantage sur son primate précurseur. Il a pu développer progressivement, grâce à ces conditions, une plus grande maturation du patrimoine cellulaire génotypique que lui accorda l'Evolution.

- e - L'ère pastorienne a inauguré récemment une protection des plus efficaces contre les agents cytolytiques, les plus actifs. L'éradication des agents microbiens complète cette évolution protectionniste du patrimoine des colonies cellulaires et aboutit à une économie sub-maximale de leur stock.

Le résultat en est que l'homme s'est affranchi, par une action immémoriale, du niveau catégoriel de longévité où le situait sa masse génotypique, en inscrivant progressivement certains de ces facteurs de variance dans le déterminisme génique de son phénotype.



Plus les races sont évoluées, plus cette organisation protectrice s'accroît, plus la longévité augmente. Dans le même biotope, la longévité moyenne est de 37 ans en Rhodésie du Nord pour la population indigène, passe à 48 ans (hommes) et 49 ans (femmes) en Rhodésie du Sud pour la population indigène et 58,52 ans (hommes) et 62,67 (femmes) pour la population européenne.

En Europe, la progression est évidente.

	Hommes	Femmes
18e siècle	28,8	28,8
1817 - 1831	38,3	40,8
1877 - 1881	40,8	43,4
1898 - 1903	45,31	48,69
1920 - 1923	52,19	55,87
1933 - 1938	55,94	61,64
1946 - 1949	61,37	67,43

* Néopostulats biologiques et pathologiques p. 68. Variance biométrique de la longévité humaine.

Or, plus le mammifère humain prolonge sa longévité, plus s'épuisent les réserves quiescentes des colonies constitutives de son soma, le potentiel cinétique des clones étant fini et limité à < 100 mitoses ; plus aussi diminuent les chances d'un épuisement isochronique de ses colonies corrélatives, avec, corollairement, augmentation des chances d'une cancérisation à finalité supplétive.

Il est clair, par exemple, que, seule parmi les primates, l'espèce humaine a réussi à dépasser par sa longévité l'âge de l'involution gonadique et à présenter une ménopausée. De ce fait, le risque de dyschronisme involutif, générateur de cancérisation, des récepteurs oestrogéniques mammaire et utérin, est nécessairement majoré par rapport à celui des autres simiens qui meurent avant cette période.

Il n'est donc pas surprenant de constater la différence d'incidence cancéreuse qui s'établit et s'accroît entre les simiens qui ont conservé leur niveau catégoriel de longévité et leurs congénères phylogéniques humains qui s'en détachent progressivement.

Le cancer simien présente une identité clinique et histologique complète avec le cancer humain. (Melkinov Barabazde), mais son incidence est totalement différente, tant spontanée que provoquée.

L'incidence des tumeurs spontanées chez le singe en captivité est de 0,51 à 4 %, taux qui correspond à un aléa pathologique et est sans commune mesure avec celui du congénère humain.

Expérimentalement, le singe présente cette résistance à l'induction qui caractérise les gros mammifères, dans le clan desquels il se situe d'après son échelon massique. Il résiste aux différentes substances carcinogénétiques qui sont efficaces chez les mammifères moins pondéraux ; c'est ainsi qu'en stimulant par oestrogènes le récepteur mammaire, pendant deux ans, on atteint chez la guenon le stade d'hyperplasie glandulaire sans dégénérescence (Gardner, Hartmann) et l'adjonction d'hydrocarbures à l'oestrogène ne provoque pas l'induction dans ce délai. (Pfeiffer, Allen).

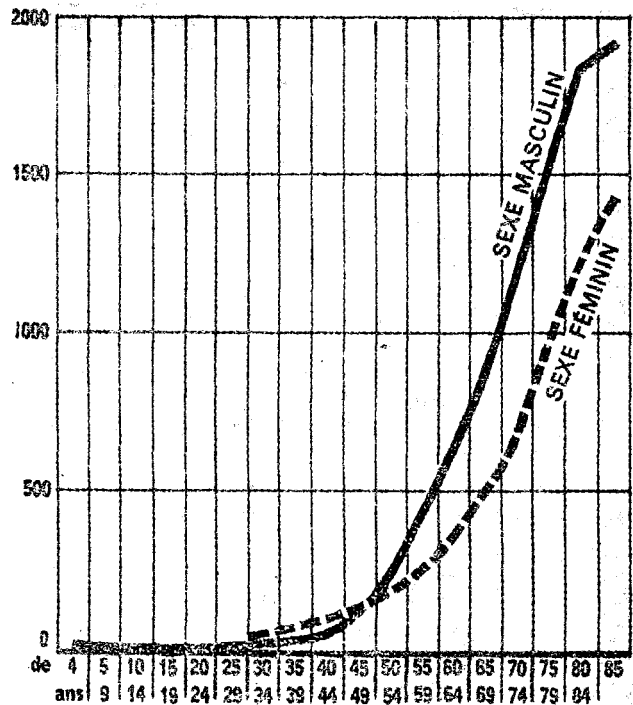
C'est pourquoi, tant que l'espèce reste dans les limites de longévité de son échelon massique, la cancérisation garde son caractère d'aléa parce que la réserve quiescente de ses colonies ne s'est pas tarie au cours de sa vie.

Dès que l'espèce quitte son échelon, l'épuisement des réserves quiescentes aboutit à accélérer le turn-over cellulaire, ainsi qu'il est constaté chez le sujet sénéscent, dans le but de maintenir les constantes homéostasiques. Mais cette accélération compensatrice a ses limites, qui sont celles du délai minimal de la période interphasaire du cycle cellulaire, et la dernière compensation qui reste à la disposition de la colonie cellulaire est celle d'une mobilisation de ses individus dysplasiques dans une modalité d'hyperplasie compensatrice, celle du "pauvre", qui est la cancérisation.

En bref, dès que l'espèce quitte sa longévité naturelle — le mammifère humain est le seul qui, en remaniant artificiellement son biotope, y soit parvenu, et très récemment au sens Evolutionniste du terme — plus la cancérisation passe du caractère d'aléa pathologique qui est celui de toutes les espèces animales à celui de statut de léthalité.

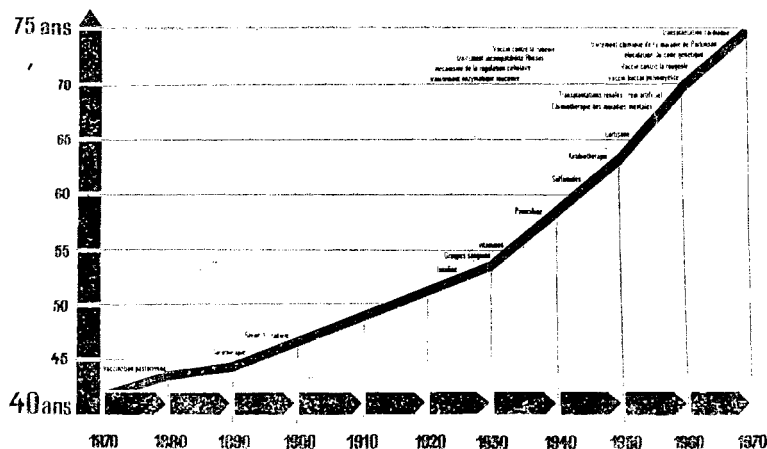
Ainsi, dès que l'individu quitte son niveau catégoriel massique de longévité, 35-40 ans, la cancérisation s'accroît.

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.)



Ce qui est naturel au niveau de l'individu l'est au niveau de l'espèce.

Il est donc naturel qu'actuellement la cancérisation évolue aussi suivant



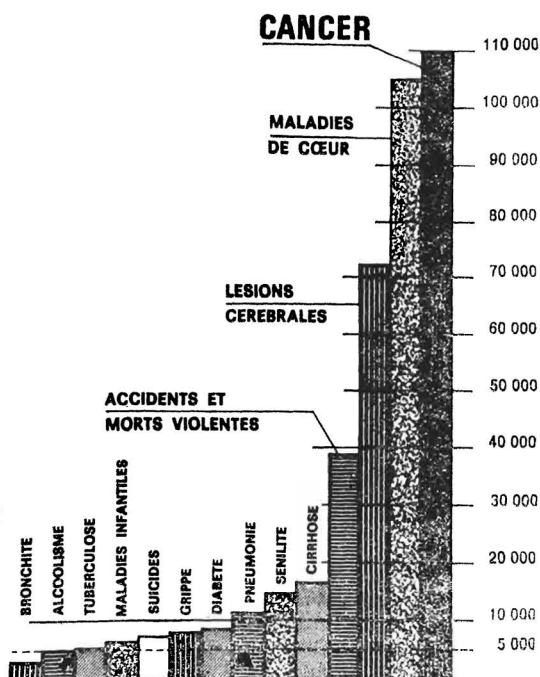
Il y a cent ans, auriez-vous dépassé la quarantaine ? Cette courbe est celle de la longévité humaine moyenne calculée tous les dix ans : 40 ans en 1870, 75 ans aujourd'hui. Depuis Pasteur, les grandes découvertes médicales ont fait faire un bond de 3 ou 4 ans, chaque décennie, à l'espérance de vie des hommes.

un mode exponentiel, aboutissant à transformer un aléa pathologique en statut dominant de léthalité, et le rapprochement des courbes permet de saisir la similitude de leur profil.

Pays	Taux de mortalité par cancer par 100 000 habitants			Pourcentage relatif d'augmentation		
	1958-60	1928-30	1900-02	1958-60 et 1900-02 en %	1958-60 et 1928-30 en %	1928-30 et 1900-02 en %
Autriche	249,2	156,6	73,8	238	59	112
Belgique	219,2	94,2	58,4	275	133	61
Angleterre et Pays de Galles	214,2	143,8	84,9	152	49	69
Ecosse	209,2	145,4	81	158	44	80
Danemark	207,5	143,1	128,2	62	45	12
Allemagne Fédérale	203,4	121,6	80,8	152	67	50
France	194	95,3	103,9	87	104	37
Suisse	192,4	147,4	122,1	58	30	21
Suède	179,6	129,7	100,9	78	38	29
Hongrie	165,4	98,5	37	347	68	166
Pays-Bas	164,6	124,1	95,1	73	33	30
Norvège	162,7	123,4	91,7	77	32	35
Finlande	152,4	70,7	62,5	144	116	13
Etats-Unis	147,8	96,4	64,1	131	53	50
Italie	139,9	66,1	52,9	164	112	25
Nouvelle-Zélande	146,3	101,8	68,6	113	44	48
Australie	129,8	95,9	68,5	89	35	40
Espagne	107,8	68,6	41,1	162	57	67
Japon	97,8	68,2	48,3	102	43	41
Portugal	91,1	45,6	19,7	362	100	131

Cet accroissement d'incidence est le résultat médiateur du conflit entre un facteur constant qui est la masse génotypique de l'espèce et un facteur variable qui est le biotope que seul l'homme a artificiellement modifié, résultat que l'on commence à observer dans les espèces animales depuis qu'on les maintient captives.

Cette progression de l'incidence de cancérisation se poursuivra si, comme c'est le cas, aucune intervention ne vient endiguer, diriger ou contraindre ce mécanisme biologique.



Cela n'implique nullement qu'il faille payer un tel tribut à cette nouvelle peste ; mais pour influencer sur un mécanisme et le diriger dans le sens souhaité, encore faut-il préalablement le définir et l'analyser.

La progression actuelle de la cancérisation est naturelle. Son accroissement de taux est normal comme est naturelle la variabilité des colonies concernées car l'environnement change, le biotope se modifie, et la première colonie cancérisée exclut de la cancérisation les autres colonies, par extinction du porteur ou par captation exclusive de la stimuline nécessaire à une cytopoïèse active.

Progression rigoureuse, variabilité interne sont les deux caractères détenus actuellement par le processus cancéreux que l'on observe encore à l'état pur, sans aucune intervention générale à visée préventive altérant cette pureté.

Variabilité du statut léthal

La mort survient lorsque le seuil de tolérance est dépassé (*) ; mais l'état somatique que présente alors le sujet diffère entre l'animal et le mammifère humain.

C'est ainsi que la femme affectée d'un cancer mammaire généralisé présente une hypoplasie avec perte des réserves, amaigrissement et fonte des parenchymes qui aboutit à la cachexie.

La chienne sujette au même cancer meurt en conservant un panicule adipeux sub-normal et sans hypoplasie somatique notable. Le tableau terminal diffère donc de celui du mammifère humain.

Ce déterminisme procède de ce qu'en règle générale, la cancérisation animale **est un aléa pathologique, alors que pour le mammifère humain la cancérisation procède d'un processus dégénératif.**

- De sorte que **le cancer animal ne peut être comparé qu'au cancer affectant l'humain jeune**, parce que toutes les espèces ont conservé leur longévité

naturelle, alors que s'en est écarté le mammifère humain, singulièrement depuis un siècle. Quand l'animal est affecté de cancer, son involution biologique, le reliquat encore disponible du potentiel cinétique de ses cellules somatiques et ses fonctions endocriniennes sont assimilables à ceux de l'humain adulte "jeune", n'ayant pas atteint l'âge de 40 ans.

Pour reprendre l'exemple mammaire, on ne peut comparer le cancer d'une femme à celui de sa congénère simienne qu'en choisissant le cancer

* Cancer p. 59

d'une femme jeune puisque la primate, aussi âgée soit-elle, meurt avant d'avoir atteint le stade d'involution ménopausique.

Autrement dit, tous les animaux ont des cancers de "jeunes" si l'on se réfère à l'humain ; et le cancer mammaire de la chienne se rapproche plus de la mastite carcinomateuse que du squirrhe atrophique.

*
**

Il reste à constater que le cancer du mammifère humain jeune ressemble au cancer animal et à comprendre le déterminisme de l'aspect évolutif différent que le cancer adopte lorsqu'il survient chez l'homme à la sénescence.

- Chez l'homme jeune, avant la quarantaine, l'aboutissement léthal est plus rapide que chez le vieillard ; cette rapidité est similaire à celle qui caractérise l'animal chez lequel, de surcroît, l'absence de soins, d'alimentation artificielle, de soutien cardiaque, abrège encore l'évolution et précipite la fin. Chez l'homme, "la durée d'évolution d'un cancer est fonction de l'âge du cancéreux et beaucoup plus courte chez les jeunes que chez les vieillards" (Cancérologie - Ducuing). De sorte que "les cancers des jeunes sont rapidement mortels ; certains cancers du sein chez les jeunes femmes évoluent en quelques semaines ; les cancers de l'âge mûr se comportent de différentes façons ; les cancers des vieillards ont une marche plus lente que ceux des adultes et des jeunes" (id.).

Cette évolution générale en fonction de l'âge ne s'est guère notablement modifiée, même depuis que la pureté du processus fut altérée par l'intervention de procédés actifs : radiothérapie, chimiothérapie, hormonothérapie.

- Chez l'homme sénéscent, le tableau évolutif diffère parce que la cinétique cancéreuse est active tant qu'elle est supportée par la stimuline hypophysaire qui est nécessaire à toute cytopoïèse active, ortho ou dysplasique, et que le vieillard en est démuné, sa sécrétion hypophysaire en étant tarie.

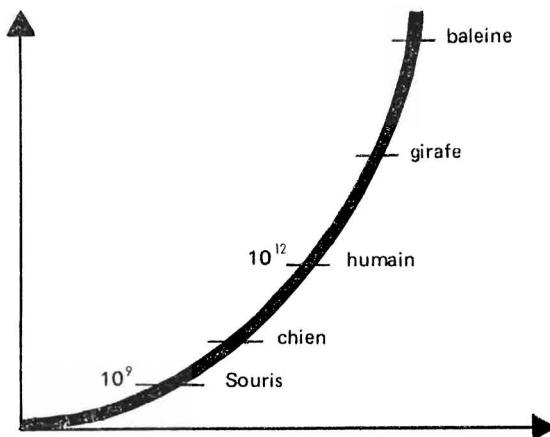
Autrement dit, la stimuline n'est pas indispensable à un "rythme de croisière" de la cytopoïèse - le sujet hypophysiolyté ayant atteint la maturation adulte de son soma et le vieillard s'en passent - mais elle est nécessaire pour permettre, et provoquer, une cytopoïèse active. La végétation néoplasique de l'animal et de l'humain jeune dispose de cette stimuline, celle de l'humain sénéscent pas ; d'où résulte la différence et d'où procède d'ailleurs la justification biologique de l'action thérapeutique empirique que constitue l'hypophysiolyse.

Tel est le paramètre fondamental qui domine la cinétique cancéreuse suivant l'âge ; son action est renforcée par le fait que la colonie anabolique,

stimulatrice de la colonie cancérisée, est elle-même portée à la quiescence par ce tarissement - sénile ou thérapeutique - ce qui aboutit à réduire encore l'évolutivité de la néoplasie.

Variabilité de la masse néoplasique léthale suivant les espèces

Les mammifères ne meurent pas du cancer au même stade de développement de la néoplasie.



La souris meurt à partir d'une masse, solide ou labile, qui est proche du seuil de détection clinique, similaire pour toutes les espèces : " La souris leucémique L 2110 meurt inexorablement lorsque le nombre de cellules malignes atteint le chiffre de 1 milliard " (Jasmin). Un mammifère plus pondéral, l'homme, entre dans la zone de létalité à 10^{12} cellules, correspondant à 1 kg. La létalité des autres mammifères se situe en deça ou au-delà de ce seuil suivant leur masse spécifique.

Le déterminisme de cette variance procède du potentiel des émonctoires de l'espèce.

Le cancer tue en raison de son statut endocrine, dans un tableau de toxicose progressive qui devient intolérée à partir d'un seuil qui apparaît comme une constante biologique et qui est bien défini chez l'homme (Cancer p. 59).

Il est clair qu'une masse végétante, de 10^9 cellules, correspondant au seuil d'intolérance pour la souris, peut être tolérée par l'homme chez qui ce seuil se situe à 10^{12} et que le cheval, dont le potentiel des émonctoires est proportionnel à la masse spécifique, dispose d'un seuil encore plus élevé.

La masse néoplasique létale est fonction de la masse de l'espèce parce que le seuil de tolérance croît avec la masse de l'espèce.

Electivité de la période néo-natale

La période néo-natale est la période élective pour l'induction cancéreuse expérimentale. Elle est exclusive pour la plupart des inductions virales qui deviennent aléatoires si on s'en éloigne.

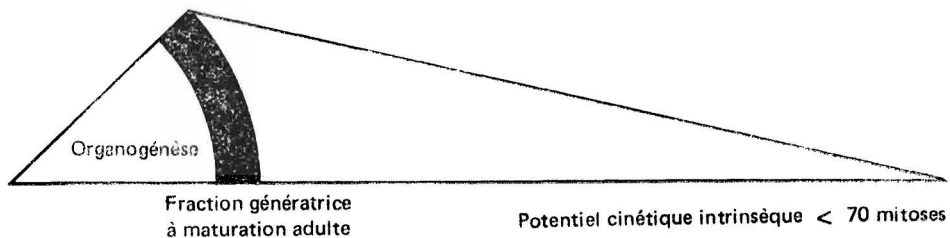
On attribue généralement à cette période une singularité qualitative qui permettrait à l'agent inducteur une action carcinogénétique directe, comme une hybridation virus-cellule, qui serait "révélée" ultérieurement par des agents "cocarcinogènes" d'origine endogène, métabolique, ou exogène comme les radiations.

La réalité est beaucoup plus simple. Cette électivité procède d'un déterminisme **quantique**.

Tous les agents cancérigènes, hormis les hormones dont l'action porte sur l'anabolisme, sont cytolytiques. Cette évidence s'étend des radiations aux virus en passant par les composés chimiques : " Si l'on cherche à découvrir ce qu'il pourrait y avoir de commun entre le bleu de trypan, les carbures cancérigènes, le jaune de beurre et l'ypérite, on ne voit qu'une seule chose : toutes ces substances sont des poisons cellulaires " (Oberling).

Or cette action cytolytique, de quelque origine qu'elle soit, est d'autant plus réductrice qu'elle intervient précocément dans la vie du clône.

Considérons l'évolution d'un clône.



A partir de la première cellule embryonnaire ayant reçu sa différenciation organogénétique, la masse du clône s'accroît jusqu'à sa maturation adulte, à partir

de laquelle chaque cellule génératrice donne naissance à deux cellules-filles dont une seule, génératrice, la remplacera - ce qui assure la constance massique des parenchymes.

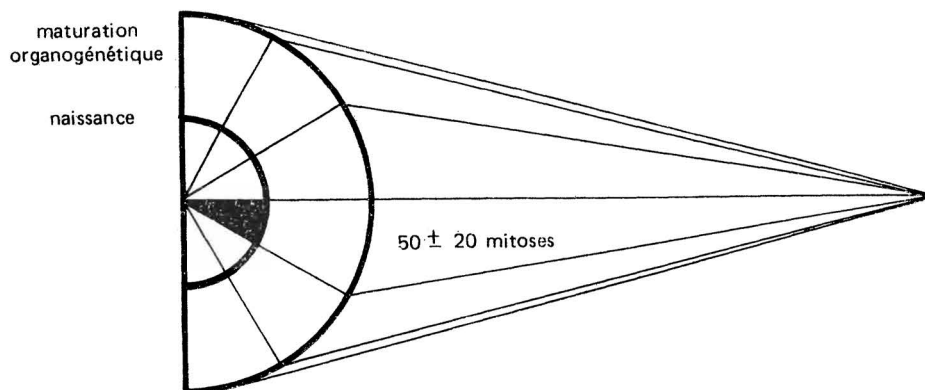
Le stade adulte étant atteint, la cellule génératrice dispose d'un nombre de mitoses limité, 50 ± 20 avant épuisement de son potentiel cinétique intrinsèque.

(La naissance ne présente aucun intérêt organogénétique. Elle constitue simplement une date, d'ailleurs variable et susceptible de modification volontairement provoquée, qui n'intervient aucunement dans l'organogénèse mais modifie simplement le véhicule du trophisme des colonies cellulaires et enclenche leur fonction qu'elles ajouteront à la poursuite de leur organogénèse jusqu'à maturation adulte).

Plus la cytolyse intervient à un stade précoce de l'organogénèse plus elle est réductrice du potentiel massique de réceptivité.

Il est clair en effet que la destruction d'une cellule encore dotée du potentiel de cellule-souche entraîne la destruction de toute la lignée de cellules qui en aurait dérivé.

Autrement dit, la destruction d'une cellule aux stades embryonnaire, néonatal ou infantile a une conséquence réductrice sur le patrimoine cellulaire de la colonie qui est proportionnelle à sa précocité ; à ces stades, la destruction d'une cellule, encore organo-potentielle, a un effet appauvrisseur sans commune mesure avec celui qui résulte de la destruction d'une cellule génératrice survenant après la maturation adulte de la colonie, ainsi qu'il apparaît sur la figure ci-dessous.



On comprend aisément que ces stades d'organogénèse immature soient des périodes électives pour réduire le potentiel de réceptivité de la colonie concernée et la rendre incapable de répondre, sans la suppléance de l'hyperplasie compensatrice du "pauvre" que constitue la cancérisation, à la stimulation par la colonie anabolique corrélative lorsque cette dernière aura atteint sa pleine maturation et sa complète fonction.

La compréhension de ce mécanisme rend clair, en le ramenant à son origine quantique, le déterminisme de toutes les inductions et états carcinogénétiques - chimiques, physiques, viraux, métaboliques, génétiques - ainsi que nous le verrons.

Coexistence de l'inducteur et du cancer.

En cancérologie expérimentale, l'agent d'induction est trouvé au niveau de la colonie cellulaire concernée, lorsqu'éclot le cancer, chez les petits mammifères et disparaît lorsqu'on gravit l'échelle massique des espèces.

Il est évident que certains agents comme les radiations agissant par leur effet cytolytique ne sont décelables que pendant leur agression. Les substances chimiques sont d'une détection éphémère et, agissant par un effet similaire aux inductions physiques, ne sont pas décelables au niveau du cancer qui en résulte ; il est illusoire de rechercher une incorporation de goudron, carbures ou jaune de beurre au niveau des cellules cancéreuses qui naissent de leur action. Il en est de même lorsque la cancérisation résulte d'agents portant sur l'anabolisme et si le tissu cancéreux mammaire est riche en oestrogène, il en est de même du tissu périfocal sain et cette richesse ne fait que traduire, saisi sur le vif, un état du couple anabolisme/réceptivité.

Mais les agents biologiques, c'est-à-dire les virus, ont une présence qui n'est pas éphémère et la coexistence virus-cancer s'estompe au fur et à mesure qu'on gravit l'échelle pondérale des espèces.

Quand le hamster nouveau-né meurt dans une prolifération cancéreuse induite par l'adéno-virus, alors que l'animal n'est même pas sevré, le virus est pullulant. Quand on s'éloigne du niveau massique qui correspond à cet animal, la coexistence virus-cancer tend à s'estomper pour disparaître complètement. (exclusion faite des pseudo-cancers qui sont des virusites adénopathiques réversibles, et parfois léthales comme toute infection, que certains auteurs tendent à incorporer dans le cancer, en attendant d'y incorporer les formes graves d'herpès zoster).

Pourquoi cette dégressivité de la coexistence virus-cancer quand on gravit l'échelle pondérale des espèces, et en particulier cette non-coexistence chez le mammifère humain ?...

Parce que l'action virale a une double manifestation, l'infestation et la cancérisation, mais que seules les espèces dont la latence de cancérisation est brève, c'est-à-dire les espèces les moins pondérales, permettent de saisir la contemporanéité des deux phénomènes.

Plus se contracte la longévité, plus les deux phénomènes sont susceptibles d'être observés simultanément et plus leur chevauchement a des chances d'être observé.

La rémanence de l'infestation et même la réaction immunitaire témoin de la réactivité de l'hôte parasité tendent à s'estomper puis à disparaître avec le temps, c'est-à-dire avec le délai d'induction augmenté du délai d'émergence, c'est-à-dire avec la masse de l'espèce.

Reprenons l'exemple du cancer mammaire.

Chez un petit mammifère, la souris C3H, le virus mammotrope de Bittner induit la cancérisation dès que s'établit l'anabolisme oestrogénique. Or la puberté de la souris apparaît avant le 4ème mois de sa vie et l'émergence clinique suit très rapidement, du 5ème au 10ème mois après la naissance. Quand on assiste à l'éclosion du cancer, le virus est encore présent et cela d'autant plus que la souris de cette race, démunie d'immunité spécifique, est incapable de se déparasiter. La coexistence virus-tumeur est obligatoire.

Un virus de même cytotropisme mammaire induirait le cancer chez le mammifère humain après une latence qui cumulerait

- le délai d'apparition de la puberté.
- la latence d'épuisement de la réserve quiescente de la colonie.
- une durée de 8 ans et 3 mois, en moyenne, pour que la végétation dysplasique, à partir de la première cellule, atteigne la masse d'émergence clinique.

Il est bien évident que, chez la femme, la sommation de tous ces délais est incompatible avec la persistance du virus et la concomitance virus-cancer. Il y a longtemps que la réaction immunocytaire a chassé le virus quand le cancer est décelé, et la persistance d'une trace de l'infestation virale sous forme d'anticorps devient elle-même aléatoire avec le temps.

De sorte que la non-coexistence virus-cancer chez les gros mammifères, et particulièrement chez l'homme, résulte de l'impossibilité d'une simultanéité d'occurrence.

Nous assistons de nouveau à la traduction d'un déterminisme qui associe un facteur constant : le constituant cellulaire (constant autant dans sa physiologie que dans son anatomie ; la réaction lympho-immunitaire de défense se produit dans des délais comparables chez tous les mammifères) et un facteur variable : la masse de l'espèce.

Si l'on recherche une telle occurrence dans la riche pathologie cancéreuse humaine, on la découvre dans le lymphome de Burkitt qui présente des conditions quasi-expérimentales d'induction.

Cette induction a lieu au stade néo-natal. La plupart des malades ont en effet moins d'un an, ce qui, si l'on tient compte de la latence d'émergence du cancer, situe l'infestation à la naissance. (La fréquence se réduit rapidement avec l'âge pour atteindre un taux de moins de 10 % à la puberté).

Dans de telles conditions exceptionnellement favorables, conjuguant une infestation précoce, un temps de doublement tumoral très court et une latence brève, on peut donc assister à la coexistence virus-cancer, en raison du raccourci infestation-cancérisation.

Notons à ce propos que l'agent viral n'a rien de spécifique et "il a été pratiquement démontré que le virus de Burkitt n'était autre que l'agent de la mononucléose infectieuse" (Heinle et coll. 1968).

Si l'âge est le facteur important, la bigarrure du facteur infestant est accessoire et l'on trouve, en relation avec le lymphome de Burkitt : l'herpès simplex hominis, le reo-virus III, un néo-virus ressemblant à celui de l'herpès, des agents non identifiés, peut-être des mycoplasmes.

Le lymphome de Burkitt est un nouvel exemple de ce qu'un agent, le virus de la mononucléose infectieuse dans le cas présent, n'a de pouvoir cancérogène qu'en fonction du statut cellulaire de la colonie effectrice.

Si cette dernière a une organogénèse mature et est nantie d'une défense immunitaire opérante, le résultat clinique est celui d'une infestation banale et réversible.

Si la colonie est infestée par l'agent cytolytique alors que ses cellules génératrices sont encore dotées de leur plein potentiel organogénétique, et alors que la défense immunologique du sujet n'est pas encore fonctionnelle, le résultat est tout autre et l'on aboutit à une hyperplasie compensatrice, vicieuse, dysplasique, dont l'émergence est d'autant plus rapide que son temps de doublement est court.

En règle générale, la coexistence de l'inducteur et du cancer induit étant fonction du délai de latence, et celui-ci dépendant de la masse de l'espèce, cette coexistence est fonction du génotype.

Action sur l'animal d'extraits de tumeurs humaines

"S'il était possible de provoquer la cancérisation de l'animal par des extraits de tumeurs humaines, la théorie virale aurait un argument important. En fait, rien n'a pu être réellement démontré dans ce sens." (Kouchner)

Quel est le déterminisme de cette impuissance d'induction expérimentale par des extraits de cancer humains ?

1°) Le virus parasite le mammifère humain comme il parasite ses compagnons phylogéniques. Plus même, depuis que l'équilibre biologique avec le parasitisme microbien tend à se rompre, sous l'influence des antibiotiques ; ce qui se traduit par l' " explosion " actuelle des infestations virales et fongiques.

2°) Le virus à cytotropisme humain n'est-il donc pas transmissible à l'animal ?
- Nullement et l'animal constitue un vecteur et un hôte habituels.

3°) Le virus à cytotropisme humain n'est-il pas cancérogène chez les autres mammifères ?

- Ce serait une singularité sans fondement biologique, que récuse l'identité anatomique, physiologique, métabolique, immunologique constatée chez les mammifères. " Si l'on s'en tient, par exemple, aux leucémies, on peut remarquer avec Dul'becco, que le fait que l'incidence des leucémies aiguës se situe entre 3 et 4 ans d'âge, est comparable avec le fait que seuls les poulets ou les souris nouveaux-nés ou très jeunes peuvent être expérimentalement utilisés ".

" D'autre part, chaque espèce de leucémie connue chez l'homme peut correspondre à une leucémie induite chez l'animal, et les tableaux hématologiques, histologiques sont les mêmes " (Dullbecco). Le microscope électronique montre dans le plasma des leucémiques des " particules virales " plus fréquemment que chez des sujets normaux. Simplement, " leur présence irrégulière contraste avec la permanence virale dans les leucémies expérimentales, et force a donc été de n'en pas affirmer leur valeur inductrice ".

Quelle est donc la raison pour laquelle l'extrait de tumeur humaine n'est pas inducteur ?

Parce que, de tous les agents d'induction, seul le virus n'est pas éphémère et peut subsister lors de l'éclosion du cancer en bas de l'échelle massique des mammifères.

Comme l'homme s'y situe à un échelon élevé, le virus est parti quand le cancer arrive.

Les extraits de cancer humain ne peuvent donc être opérants.

Certes, comme n'importe quelle masse tissulaire, le cancer peut être parasité par un virus accessoire, ultérieur, épiphénoménal.

Le constater éventuellement, l'extraire et aboutir à une cancérisation est une occurrence possible quoique hasardeuse. Elle ne peut répondre ni à une règle générale, ni à une spécificité d'agent.

C'est pourquoi les quelques cas épisodiques rapportés présentent ces deux contingences.

Action réciproque sur leur cinétique du cancer et du soma

La coexistence du cancer et du soma entraîne une action réciproque sur leur cinétique cellulaire. Cette action varie avec le statut cellulaire de l'un et l'autre et son analyse élucide des phénomènes à première vue complexes.

Il est établi que le potentiel cinétique intrinsèque de la cellule génératrice d'un clône est de 50 ± 20 mitoses, au total 70 au maximum avant épuisement, pour un épithélium ; 100 pour une colonie conjonctive.

Pour que la succession de ces mitoses s'effectue selon une cytopoïèse active, la stimuline est nécessaire. In vivo comme in vitro, elle stimule la végétation des colonies cellulaires. Si l'on en carence l'organisme au moment de son organogénèse, on aboutit à l'hypoplasie ; si cette carence survient alors que la maturation organogénétique est achevée, on induit une quiescence générale des colonies que reflète la chute du métabolisme de base et la suppression des fonctions requérant un niveau anabolique élevé pour se réaliser, comme l'enclenchement des cycles menstruels sous l'effet de l'activité ovarienne. Cette torpeur générale de toutes les colonies somatiques est bien évoquée par le syndrome de Bickel, cette "atrophie cutanée, viscérale, avec chute des poils, abaissement du métabolisme de base, anorexie, asthénie, hypoglycémie, insuffisance endocrine générale qui peut être considérée comme l'expression de la faillite terminale de tout l'appareil endocrinien définitivement privé de stimulus ante-hypophysaire qui ne cesse, à l'état normal, d'encourager son activité".

Lorsqu'une colonie constitutive du soma se cancérisse, c'est-à-dire lorsqu'elle présente une végétation hyperplasique supplétive dont la cinétique incontrôlée est indéfinie, l'activité cytopoïétique du cancer est supportée et conditionnée par la stimuline qu'il capte et tend à dériver à son profit au prorata de son activité.

La cinétique des autres colonies du soma, qui est frustrée de son support dans la proportion même où celui-ci est dérivé, diminue parallèlement à l'activité du cancer, (la sécrétion de stimuline n'étant pas indéfinie mais limitée au potentiel fonctionnel d'une masse glandulaire active, la préhypophyse, qui est toujours inférieure à 1 gr.).

La coexistence du cancer et du soma entraîne donc nécessairement une action réciproque sur leur cinétique.

Observons-la dans ses traductions essentielles en commençant par celle où éclate expérimentalement son évidence.

1° - Quand survient dans l'organisme une végétation cancéreuse active, alors qu'une cellule somatique dispose encore de 10 mitoses par exemple, la frustration de stimuline qui affecte cette cellule donne un coup d'arrêt à la succession de ses mitoses.

Ce ralentissement de la cinétique du clône aboutit à retarder l'épuisement de son potentiel cinétique résiduel.

De sorte que si l'on transporte par greffe cette cellule sur un autre hôte, elle y achèvera son cycle vital après un délai plus prolongé que si le donneur avait été sain.

C'est pourquoi **"les greffons prélevés sur des sujets cancéreux vivent plus longtemps sur le receveur que les greffons pris sur des sujets normaux"**.

Israël

Les greffons prélevés sur des sujets cancéreux vivent plus longtemps sur le receveur que les greffons pris sur des sujets normaux. A l'appui de cette thèse paradoxale, N. BEN-HUN et coll. (Hadassah) citent le cas d'un très grand brûlé chez lequel la peau d'un cancéreux persista soixante jours, tandis que celle d'un sujet sain tomba au quinzième jour. Ce brûlé survécut. Il en fut de même chez un sujet porteur d'une escarre de décubitus.

Chez les souris aussi, les greffes de peau d'animal cancéreux tiennent deux fois plus longtemps que les autres greffons.

On ignore encore le facteur responsable de ce curieux phénomène [M.-D.].

(Med. World News, 21 Novembre 1969, 10, n° 47, p. 12 J.)

2° - Dès que le cancer entre en activité, on assiste à une **hypoplasie progressive du soma**, qui peut même débiter avant l'émergence clinique du cancer et en constituer un prodrome.

La masse réduite de la tumeur primitive étonne toujours le clinicien qui assiste à cette hypoplasie alors même que le cancer gastrique, par exemple, n'est même pas décelable radiologiquement.

C'est l'arrêt du pouvoir d'une réponse cytopoïétique active, c'est-à-dire d'une fonction active - "la cellule étant l'unité physiologique en même temps qu'anatomique" - de la part du soma qui institue ce qui deviendra progressivement une hypoplasie pour finir en une cachexie qui n'est pas sans évoquer la cachexie hypophysaire de Simmonds, dont elle est fonctionnellement l'équivalent avec une traduction similaire parce que de même déterminisme.

3° - La remarquable **non-coexistence d'une évolution simultanément active de deux cancers** procède du même mécanisme.

Lorsqu'une végétation cancéreuse présente une activité cinétique ou une effectivité à la stimuline qui prévaut sur celle de l'autre, cette dernière ne peut assurer une cinétique active et reste donc cliniquement quiescente.

4° - Même déterminisme, et même constatation si la végétation concurrente est orthoplasique.

C'est ainsi que **l'antagonisme entre la gravidité et la végétation cancéreuse** résulte de ce que les colonies embryonnaires, avides et boulimiques de stimuline nécessaire à leur développement, suspendent la cinétique cancéreuse avec comme résultat tendance à la quiescence clinique, jusqu'à ce qu'elles soient expulsées, période qui correspond naturellement à la reprise, souvent explosive, de la végétation cancéreuse.

Cette règle d'observation clinique exclut les cancers mammaire et utérin pour la même raison, à savoir qu'au cours de la gravidité ils constituent des récepteurs actifs et privilégiés de la stimuline.

3° - Nous ne reviendrons pas, pour l'avoir analysé (*), sur le déterminisme des **états para-néoplasiques** qui ne font que traduire cette réceptivité préférentielle de la stimuline par le cancer, et la stimulation consécutive de certaines colonies cellulaires qui trouvent leur "site actif" dans le reliquat de la longue chaîne d'acides aminés que constitue la stimuline, après que la végétation néoplasique se soit servie du sien, au passage.

4° - Ce mécanisme simple explique des phénomènes déconcertants et restés mystérieux.

C'est ainsi que les seuls cas de **guérison spontanée** (1/90.000) sont consécutifs à une hyperthermie accentuée et prolongée, dont la finalité est de stimuler la cytopoïèse de la colonie leucoblastique de défense anti-infectieuse dont les individus sont à leur optimum divisionnel à 41°. L'active cytopoïèse provoquée de cette colonie concurrence la végétation néoplasique dans la captation et la fixation de la stimuline ; dans cette compétition la néoplasie se trouve confrontée avec une autre cytopoïèse aussi active et boulimique qu'elle, avec pour résultat une freination qui peut aboutir à l'extinction dans certains cas exceptionnels où la stimulation leucoblastique est suffisamment intense et surtout prolongée.

Certains auteurs ont pressenti ce mécanisme, même quand son aboutissement n'est pas l'extinction néoplasique. "Il n'est pas rare qu'une cachexie cancéreuse en cours se trouve passagèrement freinée, et même améliorée du fait d'un phénomène intercurrent, tel qu'une maladie infectieuse. A cette éventualité se rattache la conservation remarquable d'un excellent état général chez certains cancéreux malgré le développement, voire l'essaimage de la tumeur. Diverses hypothèses tendent à expliquer ce phénomène apparemment paradoxal. B. Kutcherenko et R Maislich ont insisté sur ce point (altérations de l'hypophyse et du diencephale, atteintes métastatiques des glandes endocrines, etc.)" (Montpellier).

5° - **L'effet freinateur de l'hypophysectomie sur l'évolutivité cancéreuse**, quelle qu'en soit la nature histologique, constitue un chapitre de la biologie cancéreuse trop large pour qu'il soit ici abordé**.

Il suffit de constater que cet effet s'institue rapidement, à telle enseigne que les douleurs métastatiques cèdent souvent dans les heures qui suivent, témoignant de la quiescence qui est induite et de la régression des phénomènes congestifs qui s'associent et conditionnent toute cytopoïèse active.

6° - Corollairement, le caractère moins dynamique et la torpidité fréquente qui caractérisent **le cancer du sujet sénescant** procèdent de la même origine.

Certes, in vivo comme in vitro, la stimuline n'est pas indispensable à la division. En son absence la cytopoïèse s'effectue suivant une cinétique "de croisière" qui n'est insuffisante qu'en cas d'organogénèse qui ne "tolère pas de retard" sur l'horaire dévolu à chaque colonie.

* Carcinogénèse p. 18

(Il est bien évident que l'épithélium bronchique, par exemple, est incapable de synthétiser et de sécréter une chaîne protidique aussi complexe que la stimuline, qui ne comporte pas moins de 327 acides aminés, alors que cet élaborat n'a aucun rapport avec une fonction endocrine que l'épithélium bronchique ne détient pas à l'état normal. Incapable d'y procéder lorsqu'il est sain, on ne voit pas comment il pourrait y parvenir lorsque, cancéreux, il s'involve vers une structure simplifiée et quasi-embryonnaire).

** Cancer p. 77.

Chez le sujet sénéscent, dont la sécrétion stimulatrice est tarie, c'est ce rythme de croisière qu'on observe et qui empêche d'ailleurs nombre de dysplasies d'aborder à l'émergence clinique du vivant du sujet. On comprend que les constats nécropsiques visualisent quantité de néoplasies restées infra-cliniques.

7° - L'activité de la cinétique cancéreuse, en bloquant celle du soma, en explique l'hypoplasie du fait que le remplacement en cellules fonctionnelles-filles n'est plus assuré, avec pour conséquence l'appauvrissement des parenchymes. Ce résultat anatomique, qui va de l'amaigrissement à la cachexie, a sa traduction physiologique qui comporte l'asthénie, la minoration de résistance par inhibition des colonies qui en ont la charge, la diminution des tests quantitatifs d'activité des colonies cellulaires et l'abaissement du métabolisme de base qui stigmatise cette carence générale.

Cette interaction des cinétiques somatique et cancéreuse explique du même coup le **tableau terminal** dans lequel s'effectue l'extinction du sujet.

En effet, plus longtemps dure l'inhibition de la cinétique du soma, plus marquée est sa traduction clinique, c'est-à-dire l'hypoplasie.

Ce truisme requiert néanmoins qu'il soit précisé.

La mort survient, chez le mammifère humain, lorsque la masse cancéreuse atteint 10^{12} cellules ; elle s'effectue dans un tableau de toxicose qui signe l'intolérance de l'organisme à cette masse et est associée à une hypoplasie pouvant atteindre la cachexie.

Ainsi, lors de la mort, s'observe un tableau associant la toxicose et l'hypoplasie.

Le premier facteur, celui de la toxicose, est fonction de la masse cancéreuse, le second, l'hypoplasie, est fonction de la durée de l'évolution du cancer.

Toutes les formes de cette intrication s'observent.

a - Dans les formes néoplasiques hautement évolutives, celles du sujet jeune, (et ce, d'une manière privilégiée dans la description des auteurs anciens, quand aucune action inhibitrice ne venait altérer la pureté du processus cancéreux), la toxicose atteint rapidement le seuil de léthalité qui est de 10^{12} cellules. De sorte que la mort survient trop rapidement pour que l'hypoplasie somatique ait une traduction marquée ; c'est ainsi que si la mort survient en six mois, c'est 2 mitoses - en moyenne - qui n'auront pas eu lieu pour les épithéliums.

Le tableau terminal est donc caractérisé par la prévalence des signes de toxicose sur ceux de l'hypoplasie.

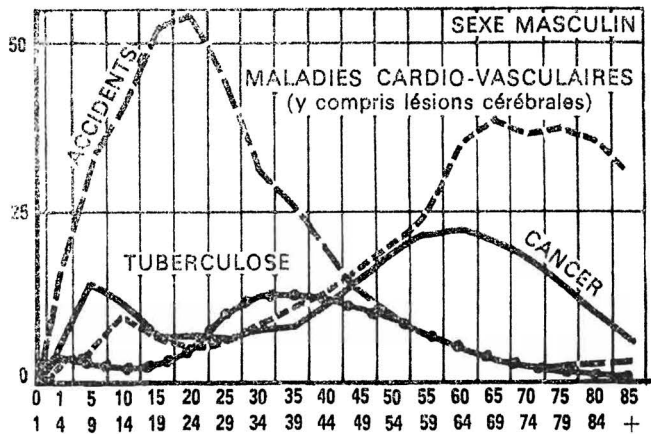
b - Dans les mêmes formes néoplasiques survenant chez le sujet plus sénéscent, chez qui elles présentent une évolutivité lente, leur torpidité leur fait atteindre plus tardivement la masse léthale de 10^{12} cellules ; de sorte que la freination de la cinétique des colonies somatiques est plus prolongée. Si, pour la même forme néoplasique, la mort survient en 3 ans, c'est 12 mitoses en moyenne qui auront été interdites ou réduites en nombre au niveau des parenchymes.

On conçoit que dans le tableau terminal d'un squirrhe, l'hypoplasie allant de l'amaigrissement à la cachexie prévale sur les signes de toxicose qui, par contre, dominant en cas de mastite carcinomateuse.

8° - Nous avons vu que le cancer survient en tant qu'aléa pathologique chez l'**animal**, et que cet aléa survient alors que l'animal dispose nécessairement d'une réserve quiescente encore nantie de ses colonies somatiques, de sorte que son cancer n'est comparable qu'à celui du **mammifère humain jeune**.

Il est donc naturel, et constaté, que le tableau que l'animal présente à la phase terminale soit celui d'une prévalence du facteur toxique sur celui de l'hypoplasie ; ses colonies somatiques poursuivent une cinétique " de croisière ", dont la non-stimulation est compensée par leur richesse résiduelle qui est incomparable à celle du mammifère humain dont l'âge d'élection du cancer évolutif est celui de la présénescence*.

9° - La discordance qui s'observe entre les tracés de la courbe d'incidence de cancérisation, qui progresse régulièrement jusqu'aux stades ultimes de la longévité, et la courbe de mortalité cancéreuse, qui régresse à partir de l'âge du tarissement hypophysaire, sans qu'apparaisse une compensation par la mortalité vasculaire qui reste en plateau, traduit le changement de la cinétique cancéreuse et de son action sur le soma au stade sénescence.



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.)

* " C'est surtout une maladie de l'âge mûr " (Petit Larousse).

Universalité d'application des règles quantitatives de la carcinogénèse expérimentale

Les deux règles quantitatives de la cancérisation expérimentale sont

- La dose effective maximale
- l'effet cumulatif.

La **première règle** se comprend aisément. L'agent inducteur n'agit que dans la limite où la colonie cellulaire est apte à être effectrice à son action.

Administrons une dose, unique, d'oestrogène qui excède de 10 fois le potentiel de fixation et de catabolisme par l'effecteur mammaire ou utérin, les émonctoires se chargeront d'en éliminer les 9/10ème résiduels.

Pratiquons une irradiation inductrice. seules seront atteintes les cellules susceptibles d'être lysées, c'est-à-dire celles qui sont en phase mitotique et présentent une organisation de garniture chromatique qui est la cible essentielle ; c'est le fondement de la loi de Tribondeau sur la radiosensibilité et la justification de l'étalement des doses en radiothérapie antitumorale.

Même constatation en induction virale, dans laquelle le parasite s'introduit d'autant plus facilement que la colonie est en cytopoïèse active, quitte que l'on soit à stimuler cette dernière par friction, grattage, excoriation ; " on doute de plus en plus que l'infestation puisse avoir lieu en dehors de la phase S ".

Le **seconde règle** procède de la première et rend compte du caractère limité du potentiel cellulaire de la colonie effectrice : " Toutes ces expériences comportent une notion de la plus haute importance, à savoir qu'une dose donnée de substance cancérigène peut être divisée en une multitude de doses très petites, réparties tout au long de la vie, sans rien perdre de son efficacité. L'effet des substances cancérigènes est par conséquent additif ". (Oberling).

Ces deux règles fondamentales n'ont jamais accédé à la reconnaissance de leur portée générale

Cette dernière existe pourtant, parce que le cancer expérimental ne diffère en rien du cancer naturel ; simplement les conditions d'induction y sont plus précises, (parce qu'on les choisit et les applique en toute connaissance), que les données étiologiques du cancer naturel qui échappent ou sont trop anciennes (8 à 10 ans pour les épithéliomas), voire disparues, quand on assiste à l'émergence du processus.

L'éventail des procédés d'induction est extrêmement large ; il comporte des actions physiques, chimiques, virales, métaboliques, génétiques. L'éventail de l'étiologie naturelle ne l'est pas moins, parce qu'il est le même. La différence porte sur la facilité dans le premier cas ou la difficulté dans le second d'en établir le facteur concerné, suivant qu'on le choisit ou qu'on doit le rechercher par une enquête qui aboutit fréquemment à une recherche historique.

Les mêmes règles qui régissent la carcinologie expérimentale se retrouvent nécessairement dans la carcinogénèse naturelle.

Or la recherche s'est dirigée dans le sens de la détermination d'un facteur qualitatif, la mutation hier, le virus aujourd'hui, où elle erre sans fin. Elle a donc négligé le déterminisme quantitatif.

Dès qu'il devient clair que le cancer est le résultat d'une inversion de la relation d'équilibre $A \rightleftharpoons R$ pendant une période suffisante pour que la dysplasie atteigne le seuil critique, la masse de non-retour, qui est de 10^6 cellules, non seulement les deux règles de la carcinologie expérimentale se comprennent avec clarté, mais elles prennent toute leur valeur, qui est celle d'une portée générale. En fait, la reconnaissance de la pathogénie quantique fournit la solution du problème qui obsédait le pathogéniste quand il se trouvait confronté au polymorphisme et à la variété des facteurs éligibles dans sa recherche qualitative : " Instinctivement, on cherche dans cet ensemble hétéroclite si peu satisfaisant pour l'esprit un fil conducteur, un dénominateur commun, capable de dévoiler quelques principes généraux de la carcinogénèse " (Oberling).

Ce dénominateur commun qui conditionne l'unicité du déterminisme de la cancérisation, c'est l'insuffisance - naturelle ou provoquée - du quantum de réceptivité orthoplasique de la colonie ou le surcroît d'activité de la colonie anabolique corrélative " La cellule étant l'unité physiologique en même temps qu'anatomique ", ces facteurs sont chiffrables, comme le sont les conditions* variables du biotope cellulaire qui influent sur eux.

Ce sera demain cette voie, quantitative qui sera celle de l'activité épidémiologique et qui s'enrichira au fur et à mesure des apports numériques qu'il est actuellement facile d'intégrer.

Il n'est pas inutile de l'ébaucher aujourd'hui, en s'inspirant du passé, puis en constatant le présent, puis surtout en la délimitant dans le chapitre suivant.

- a - Quand on analyse méthodiquement les constructions les plus complexes et les plus abstraites élaborées pour tenter d'attribuer un caractère qualitatif aux facteurs déclenchants : radiations, virus, chimiotoxiques, chimio-stimulants, cocarcinogénèse, révélation oncogénétique, dérépression, facilitation immunologique, rogue enzymes, facteurs de Lederberg, dégradation de Hanseman, complexes de Miller, dysmitochondries de Sworloff - Schatter, etc, on aboutit en fin de compte à une notion purement et simplement quantitative.

Cette notion se dégage à l'évidence, mais ne peut être généralement chiffrée parce que les protocoles en l'ignorant l'ont négligée. On retrouve toujours un facteur quantique en fin d'analyse des invocations les plus subtiles ou les plus complexes.

Ce dénominateur est plus ou moins discernable suivant la modalité d'action réductrice entreprise.

* Denoix les chiffre à 54 %, globalement.

Par exemple, si la destruction par simple cytolysé physique est évidente et chiffrable, l'unicité du mécanisme apparaît moins et peut même déconcerter lorsque l'on passe d'une action inhibitrice sur la cinétique cellulaire, comme celle d'un cytostatique, à l'exaltation de cette cinétique, comme celle due à certains virus.

Dans le premier cas, la contrainte opposée à la cinétique cellulaire finit par provoquer une cancérisation supplétive, comme les tumeurs lymphoïdes observées chez les greffés d'organe chez qui une immuno-dépression est maintenue sans relâche.

Dans le second cas, où, au contraire, on provoque l'exaltation de cette cinétique, on aboutit au même résultat parce que l'on épuise prématurément le potentiel cinétique intrinsèque des clones. C'est le cas non seulement quand on surcharge une colonie comme la colonie mammaire par son anabolite oestrogénique, mais même quand on exalte la cinétique par un agent organique comme certains virus : "Au début, on note des signes manifestes d'une activité exaltée se traduisant par un accroissement rapide du corps cellulaire et par des mitoses répétées. Puis, subitement, le tableau change. Les signes de cyto stimulation cèdent la place aux phénomènes dégénératifs qui aboutissent plus ou moins rapidement à la mort cellulaire. Ce sont des virus à action cytolitique retardée, précédée d'une phase de cyto stimulation" (Oberling). On ne peut mieux rendre compte de l'aboutissement unique, c'est-à-dire de la réduction du potentiel de réceptivité, par deux processus apparemment opposés, c'est-à-dire l'inhibition ou la stimulation.

La déflation excessive, comme l'inflation incontrôlée, mènent à la banqueroute.

En bref, le dénominateur commun de toutes les actions inductrices, qui en conditionne l'unicité de mécanisme, c'est la défaillance de la réceptivité, due à ce que cette dernière est limitée au potentiel cinétique intrinsèque de la cellule qui ne peut excéder 100 mitoses.

La cancérisation n'est qu'une application de la règle bien connue de biologie générale qui consiste dans la réaction proliférative exaspérée d'un groupement quand il est soumis à des influences inhibitrices, comme on l'observe pour les bactéries, levures, protozoaires placés dans un milieu défavorable. La seule particularité est que le groupement cellulaire, limité dans le nombre de ses constituants sains, doit avoir recours aux viciés.

- b - Au stade actuel, ce mécanisme a été compris d'emblée par une audience des plus éminentes (probablement parce que la plus humble devant la réalité), compris aussi par ceux qui restent parfois devant le contraste entre sa simplicité et le gigantisme de l'appareil mis en place pour le définir (on finit confusément par penser qu'à partir d'un certain degré de météorisme, la sonde libératrice doit être d'une taille qui lui est proportionnelle),

Il reste à agir dans le sens quantique. Quand la théorie virale, la seule qui subsiste après le retrait actuellement en cours de la théorie immunologique, sera arrivée à ses conséquences terminales, le terrain sera libre pour coordonner dans ce sens la montagne de données accumulées depuis plus d'un siècle.

Le seul écueil serait un retour éventuel de la théorie mutative, qui attribue à un caractère qualitatif l'initiation et la commande de la cinétique du processus cancéreux. Certes, tous les agents de cancérisation sont mutagènes et le cancer lui-même est le développement d'un clone génétiquement vicié et dysrégulé. Mais chaque colonie comporte toujours, dans le sédiment

muté et aneuploïde naturel, spontané et permanent qui est la lie de ses milliards de constituants, au moins un individu dysplasique disponible pour assurer sa dynastie. Et un seul suffit.

Les agents d'induction cancéreuse peuvent enrichir cette fraction mutée, ce qui n'a aucune importance. Ce qui importe, c'est que toute cellule mutée abandonne par le fait de sa tare la fraction saine orthoplasique, qui en est réduite d'autant, de la colonie cellulaire. Autrement dit une radioscopie pulmonaire, génératrice de mutants, n'est aucunement inductrice par elle-même ; elle est médiatement cancérogène, alors que tous les mutants auxquels elle a donné naissance auront depuis longtemps disparu, si elle participe à réduire le potentiel de réponse de l'épithélium bronchique dont les constituants cellulaires disposent au plus de 20 mitoses après la maturation organogénétique, les 50 premières ayant servi à cette organogénèse

- c - Nous considérerons dans le chapitre suivant la schématisation d'une substitution d'une notion quantique à la notion qualitative.

Substitution d'une étude quantique du cancer à l'approche qualitative actuelle

L'analyse épidémiologique et la prévention de la cancérisation peuvent, et donc doivent, substituer à la recherche qualitative actuelle d'un agent de cancérisation, qui est sans objet, l'intégration des quanta qui dominent la relation permissive de cancérisation $A \rightarrow R$.

La relation d'équilibre $A \leftarrow R$ varie pour chaque colonie aux divers stades de la vie, et les facteurs susceptibles d'influer sont nombreux, mais cette variabilité et cette variété sont chiffrables pour chaque colonie essentielle parce qu'elles aboutissent toujours en fin d'analyse à laisser leur empreinte et leur stigmate sur le potentiel massique de réceptivité et qu'il est actuellement aisé d'intégrer ces paramètres. (Higginson, Schwartz, Richet) si on les définit.

Chaque état, chaque agent, chaque facteur cancérigène n'agit qu'en réduisant ce potentiel, limité, de réceptivité, soit numériquement, soit en modifiant son taux d'efficacité. Il est possible de définir divers paramètres par un nombre, les autres par un coefficient, soit par l'anamnèse, soit par contrôles biologiques quantitatifs, soit par la statistique, depuis l'irradiation jusqu'au taux magnésinémique d'ions orthoplasants, en passant par la dysgénésie constitutionnelle, le facteur héréditaire, l'influence de l'environnement, l'âge.

Le report sur cette définition quantique de la débordante et stérile activité déployée dans le sens qualitatif aboutirait rapidement à établir les groupes "à risque élevé" et le sous-groupe d'intérêt individuel, permettant d'affiner et de particulariser la procédure préventive générale qui est actuellement possible.

Dans les limites de cet exposé, nous restreindrons l'examen d'une proposition qui débouche sur un vaste développement à quelques exemples illustrant chaque moyen d'induction, avec référence particulière à la période périnatale dont l'importance est aussi prédominante qu'ignorée ou négligée.

A - INDUCTION PAR RADIATIONS.

Son caractère cytolytique pur, qui est fonction de la dose et de l'indice caryocinétique de la colonie cellulaire concernée, ne requiert pas de commentaire.

La réduction du potentiel de réceptivité est évidente et l'on conçoit que ce procédé constitue, seul ou associé, un moyen classique de cancérisation expérimentale ou... thérapeutique : "Le spondylose rhizomélique impose une abondante

radiothérapie anti-inflammatoire spinale, scapulaire et pelvienne. Court-Brown a montré que chez les sujets traités l'incidence des leucémies est 10 fois supérieure à celle de la population générale " (Mouriquand). Cet effet réducteur, ici sur la moëlle osseuse est observé pour toute colonie cinétique (cancers digitaux ou leucémies des radiologues).

La dose totale, son étalement, son rythme d'application, le délai de latence de l'émergence, la longévité, l'âge du sujet, le statut de sa sécrétion hypophyso-stimulatrice sont chiffrables, comme sont déjà chiffrées les fixations endocellulaires des substances radioactives de retombée.

Constatons l'importance du stade atteint par l'organogénèse lorsque survient cette induction.

Plus lointaine est la maturation organogénétique, plus l'effet réducteur est majoré et donc plus la suppléance cancéreuse se produit rapidement au point d'apparaître au cours même de l'enfance.

Il est clair en effet que la destruction de toute cellule souche entraîne celle de toute sa filiation; la réduction du potentiel de réceptivité est donc proportionnelle à l'immaturation de la colonie concernée, comme lui est, corollairement, proportionnel le risque d'induction cancéreuse et inversement proportionnel son délai d'induction qui débute au moment où la colonie anabolique corrélative sera mature et pleinement fonctionnelle.

Il s'ensuit que le radiologue, l'obstétricien et le pédiatre, lorsqu'ils procèdent sans retenue à des examens radiologiques - parfois d'ailleurs systématiques et obligatoires - préparent les cas qui seront confiés au cancérologue qui leur succèdera 50 ans plus tard, et même

beaucoup plus tôt : " 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 que les autres enfants. " (B.M.J.). Chez ces mêmes enfants, et pour la même raison, les altérations chromosomiques sous forme de polyploïdies leucocytaires par exemple, sont 5 fois plus fréquentes que chez la mère " (Kucervoa).

Un des drames du déferlement actuel des données analytiques, c'est qu'on ne peut pas les situer, les jauger, les classer et les systématiser parce que seule la connaissance du mécanisme pathogénique du processus cancéreux offre une échelle des valeurs. De ce fait, les rapports les plus fondamentaux sont noyés et négligés quand leur simplicité ne leur confère pas un critère d'importance. N'a-t-on pas vu accueillie par des sourires et comme un moment de détente la communication constatant qu'il existait une corrélation positive entre l'incidence cancéreuse mammaire et le statut staturo-pondéral des cancérisées ? " L'esprit de l'époque n'aime pas ce qui est simple. Il ne croit plus que le simple puisse être profond. Il aime les complications et les tient pour profondes " (A. Schweitzer).

RADIOGRAPHIE ET CANCER

On a longtemps discuté du rôle nocif des radiographies pratiquées sur des femmes enceintes. Lors du Congrès d'Evian, deux médecins britanniques, les Drs Alice M. Stewart et George W. Kneale, ont apporté à ce sujet des conclusions catégoriques. Après avoir étudié pendant quinze ans tous les enfants anglais ayant eu un cancer, ils ont établi qu'il existait une relations étroite sinon linéaire entre le fait pour une mère d'avoir subi une radio pendant sa grossesse et la probabilité pour l'enfant d'avoir un cancer. ■

Qui réussira à formuler d'une manière suffisamment cryptique et compliquée pour entraîner la crédibilité et l'exploitation immédiates, le simple fait que la cytolyse et sa traduction cancéreuse à terme sont fonction du développement organogénétique, donc dominantes au stade périnatal, aura plus fait pour la prévention générale du cancer que les efforts dispendieux et stériles qui n'ont jusqu'à présent abouti qu'à proposer une détection précoce des néoplasies ayant atteint l'émergence clinique - proposition qui n'entre dans le problème de la prévention que par abus de langage.

Ce qui est constaté pour une seule colonie en cours d'organogénèse est valable pour toutes les colonies somatiques. C'est ainsi qu'une minime irradiation thyroïdienne chez le nourrisson - telle qu'elle est pratiquée pour l'hypertrophie thymique - provoque, d'après l'enquête de Pincus portant sur 2878 nourrissons, un risque de goître nodulaire de 30 % avec 4,3 % de dégénérescence et une corrélation irradiation/cancer thyroïdien de 44 % dans l'enquête de Wilson et Asper, avec 72 % chez des sujets de moins de 17 ans et 16 % au-dessus de 17 ans.

Un acte fondamental de la prévention générale sera l'abandon du radio-diagnostic de routine obstétricale et pédiatrique et la prise de conscience qu'à ces stades d'organogénèse chaque acte d'irradiation participe à terme à l'augmentation de l'incidence cancéreuse.

B - INDUCTION CHIMIQUE

Elle est chiffrable par la sommation des doses dans le respect des règles qui la régissent et que nous avons considérées.

Celles-ci comportent une notion quantitative qui seule importe. " Si l'on veut rester objectif il faut reconnaître que le seul fait réellement démontré pour la grande majorité des corps cancérogènes est leur action sur les complexes nucléoprotéiques révélée notamment par les modifications chromosomiales. En prononçant ce mot, on suggère immédiatement la possibilité d'une mutation " (Oberling).

Et une mutation, c'est l'exclusion du clan de la lignée génératrice saine, c'est une réduction du potentiel massique de réceptivité orthoplasique de cette dernière.

Cette réduction, donc ce facteur quantitatif, s'observe à tous les stades, même embryonnaires, de la vie et de l'organogénèse du clone cellulaire. Le filtre maternel, en dépit des tamponnements, ne constitue même pas une barrière aux substances cytotoxiques et caryoclasiques qui sont toutes carcinogénétiques.

On comprend pourquoi l'induction par ces carcinogènes soit optimale au stade néo-natal, l'administration aux sta-

Exposer des femelles gravides à certains carcinogènes peut suffire à provoquer des tumeurs chez les petits après leur naissance, déclare le chercheur russe N.P. Napalkov, qui dans son laboratoire de Léninegrad, étudie systématiquement depuis cinq ans les réactions du fœtus à certains composés chimiques nocifs. Les effets tumorigènes organotropiques des composés en question sont les mêmes chez l'adulte et chez sa progéniture. Mais celle-ci réagira en fonction du stade de l'embryogénèse où le produit aura été administré à la mère : l'embryon semble particulièrement sensible aux effets toxiques pendant les premiers temps de la gestation, et aux effets carcinogènes pendant la dernière partie de la vie prénatale, juste avant la délivrance.

des les plus précoces de l'embryogénèse étant tellement réductrice qu'elle en devient léthale.

C - INDUCTION PHYSIQUE

1° - Mécanique

Si l'on conçoit aisément qu'une cytolyse chimique ou radioactive soit réductrice du potentiel de réceptivité, il est à première vue moins clair qu'une cyto-stimulation aboutisse au même résultat.

C'est pourtant ce qui se produit et chaque groupe d'inducteurs, physique, chimique, viral, métabolique comporte des substances qui, loin d'être inhibitrices de cytopoïèse, sont au contraire stimulatrices. Cet apparent paradoxe n'a pas manqué d'accroître la confusion dans les recherches de causalité.

Nous avons vu que certains virus étaient cyto-stimulateurs et que l'aboutissement de leur action était une brusque transformation carcinogénétique ; l'oestrogène pour le récepteur mammaire ou utérin se comporte d'une manière identique et quand Lacassagne, dans son expérience princeps, cancérisa la mamelle de la souris par l'oestrogène, il surcharge non seulement l'anabolisme stimulateur mais épuise aussi plus rapidement, en en précipitant le rythme divisionnel, le potentiel cinétique intrinsèque du récepteur qui est faible en raison de la masse de l'espèce.

Chez le mammifère humain, ce potentiel, c'est-à-dire le nombre de mitoses qu'est capable d'effectuer une cellule génératrice, est limité à moins de 100 et, pour les épithéliums, se situe à 50 ± 20 (de Nava). Toute action qui participe à accélérer le rythme divisionnel est, en fin de compte, réductrice du potentiel de réceptivité, même si l'action est purement mécanique.

Observons-la en prenant pour exemple une forme actuellement en progression, le cancer bronchique, et en constatant que cette action est mesurable.

Excluons de l'observation les conditions d'incidence découlant d'une évidente cytolyse, comme l'inhalation de radon et de poussières radio-actives chez les mineurs des gisements uranifères de Bohême et de Schneeberg qui entraîne une cancérisation à l'âge de 55 ans, pour ne retenir que la corrélation positive incontestée, et bien définie quantitativement, qui existe entre la cancérisation bronchique et l'irritation par des particules d'enfumage due à l'usage du tabac.

a) Cette relation quantitative ressort des travaux de Wachsmuth et Viereck qui évaluent le rapport entre le nombre de cigarettes fumées jusqu'à l'extériorisation du cancer.

50.000 cigarettes	4,3 % des cas
100.000 "	14,7 % "
150.000 "	22,9 % "
200.000 "	58,1 % "

" Cela signifie que 3/5 des cancers apparaissent lorsque 200.000 cigarettes ont été fumées ".

b) On peut établir avec précision la relation quantitative entre le nombre de particules inhalées et l'incidence de cancérisation, si l'on considère que la fumée du tabac constitue un aérosol de particules de 1 micron de diamètre, conte-

nant 60.000 particules par cc de fumée (Bauer), que chaque cigarette introduit dans les bronches 2 à 3 milliards de particules (Aicken) et que lors de l'inhalation profonde le poumon retient 98 % des composants de la fumée (Druckrey et coll.). "Ce qui revient à dire que 3/5 des cancers apparaissent quand 600 billions de particules ont été inhalées" (Peeters).

c) Tenu compte que l'habitude de fumer s'instaure au même âge à la ville et à la campagne, la majoration d'incidence en ville, à égalité de consommation, ressort de la différence d'empoussiérage supplémentaire dans le biotope urbain : pour Bruxelles, 38 tonnes par km² et par an ; pour Liège 78 tonnes ; pour Paris, 94 tonnes et pour certains centres industriels 400 tonnes. Ce qui se traduit ainsi : "le cancer broncho-pulmonaire est de 4 à 5 fois plus élevé dans les grandes villes qu'à la campagne. Il est en Belgique de l'ordre de 3 pour 100.000 habitants dans les agglomérations de moins de 5000 habitants ; de 5 pour 100.000 dans les villes de 5.000 à 30.000 habitants ; de 6 pour 100.000 dans les villes de plus de 30.000 habitants ; il atteint 12 pour 100.000 dans les grandes cités. Au Danemark, on observe 4 fois plus de cancers broncho-pulmonaires à Copenhague que dans les régions rurales ; en Grande-Bretagne, 8 fois plus de cas dans les villes industrielles qu'au bord de la mer" (id.) L'incidence du cancer bronchique est fonction directe du nombre de particules inhalées.

d) La combustion de toutes les substances organiques donne naissance à des goudrons. Lorsque Cummins en détecta dans la fumée du tabac, on établit immédiatement une corrélation entre leur présence et l'action cancérigène. On fut donc amené à une notion qualitative, d'autant plus satisfaisante que pour le revêtement cutané le goudron est un inducteur actif.

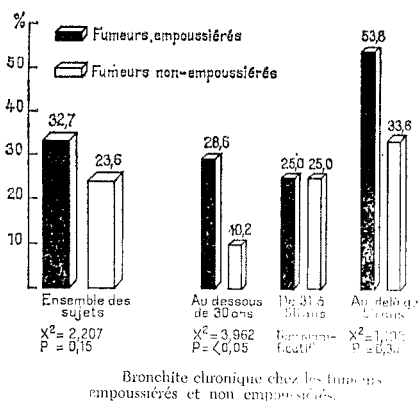
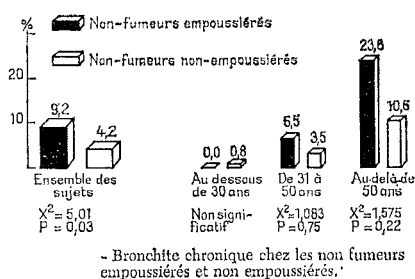
Il fallut l'abandonner, dans la perplexité, parce que toutes les tentatives expérimentales de reproduction du cancer bronchique chez l'animal (Gsell) ont échoué quel que soit le composé choisi ; en dépit de la riche variété de ces composés - 500 -, de leur teneur en goudrons et carbures "on n'a jamais pu identifier avec certitude les substances cancérigènes du tabac".

Devant cet échec déconcertant, on avança que le facteur qualitatif, c'est-à-dire la richesse en goudrons, était néanmoins confirmé par la légère flexion statistique aggravante que comportait l'utilisation du dernier tiers de la cigarette. Il est évident qu'à égalité statistique du nombre de cigarettes consommées, le fumeur qui utilise ce dernier tiers inhale 1/3 en plus de particules. En réalité,

- Si le facteur qualitatif intervenait d'une manière conséquente, l'abandon de l'usage du tabac ramènerait le fumeur devenu abstinent dans la catégorie statistique du non-fumeur, l'action toxique étant temporaire. Il n'en est rien et le sujet se replace à un échelon quantitativement acquis par la durée et l'intensité de son habitude préalable.
- "La teneur de l'air en hydrocarbures a baissé en Angleterre étant donné la quantité énorme de charbon employée dans les villes au début du siècle, pourtant le cancer du poumon augmente" (Kouchner). Au fur et à mesure que cette teneur en hydrocarbures baissait, croissait la fréquence du cancer du poumon avec augmentation de 75 % chez les hommes entre 1940 et 1950.
- pompistes, garagistes, distillateurs de carbures ont un taux d'incidence que rien ne caractérise en dépit de la richesse en carbures ambiants, alors que les ouvriers travaillant dans une atmosphère chargée de poussières

pulvérulentes d'amiante se distinguent par une cancérisation asbestosique remarquable.

- e) Le fumeur qui fait sa toilette bronchique matinale n'observe dans son expectoration ni germe, ni virus, ni goudron (d'action temporaire et qui ne s'intègre pas dans la structure cellulaire) ; il constate simplement dans sa bronchorrhée le résultat d'une stimulation mécanique de la cinétique de ses cellules épithéliales bronchiques. Et comme il ne dispose que d'un stock patrimonial génotypiquement défini, que chaque cellule génératrice n'est nantie que du reliquat encore disponible des 70 mitoses auxquelles elle a droit, le fumeur assiste à la précipitation d'un rythme qui le rapproche de l'état de besoin d'une suppléance dont se chargera l'hyperplasie compensatrice cancéreuse. Chaque micro-particule est un quantum d'énergie stimulateur pour la cinétique bronchique et le nombre en croît avec le nombre de cigarettes, jusqu'à ce que soit défailante la réceptivité qui se mesure par le produit du nombre de cellules résiduelles et du reliquat des mitoses disponibles. L'état du biotope cellulaire, suivant qu'il est ou non favorable à la dysplasie, avance ou retarde l'heure de cette défailance qui surviendrait inéluctablement si la longévité du sujet était indéfinie.
- f) La corrélation positive qui unit la bronchite chronique à la cancérisation résulte de ce que les deux processus procèdent du même déterminisme de stimulation par contact entre l'épithélium et les particules irritatives, avec les phénomènes de surinfection secondaire.



2 - Thermique.

La stimulation mécanique que nous venons de considérer est indépendante de facteurs qualitatifs qui toutefois, à la longue, peuvent s'y associer, se serait-ce que par l'infection, obscurcissant la pureté du processus. Elle ne permet pas en outre de considérer la notion d'immaturité organogénétique : un nourrisson ne peut inhaler les particules de 200.000 cigarettes.

Pour constater et chiffrer l'épuisement du potentiel cinétique intrinsèque et introduire le paramètre de l'âge, recourons à un agent pur de toute contingence mécanique, même de support minéral, et d'artefact chimique ou biologique : la chaleur, qui ferme la porte à toute interprétation qualitative.

Tout d'abord, l'effet stimulateur de la température sur la cytopoïèse est bien établi.

"Chez les poïkilothermes, dont les cellules peuvent supporter de sensibles écarts de température, on a constaté que la durée de la mitose s'accélère quand la température s'élève et devient approximativement deux fois plus courte pour une élévation thermique de 10°. On trouve là une vérification de la loi de van T'Hoff, qui régit la vitesse des réactions chimiques en fonction de la température et l'on en peut conclure que les phénomènes mitotiques mettent en jeu une dépense d'énergie qui trouve sa source en des réactions chimiques, soumises elles-mêmes aux lois générales de la thermo-dynamique" (Aron et Grassé).

Chez les homéothermes, in vivo comme en culture, la cinétique se ralentit et s'arrête au dessous de 24°, température au-dessous de laquelle les mitoses commencées ne s'achèvent pas ; si les cellules sont alors replacées progressivement à la température normale, les mitoses reprennent leur cours et s'achèvent. De même, in vivo comme en culture, on accélère le rythme mitotique par élévation de température par rapport à la constante homéothermique. Cette stimulation cinétique est limitée par la coagulation de certains colloïdes du protoplasma lorsqu'on atteint 45°.

Cette stimulation thermique de l'épithélium bronchique est réalisée par le sauna au cours duquel la température atteinte par la vapeur d'eau est de l'ordre de 60° et peut même l'excéder. Son usage est généralisé à l'ensemble de la population en Finlande, pays dans lequel chaque demeure comporte l'installation adéquate.

Comparons le résultat de cet usage sur l'incidence de cancérisation bronchique en Finlande, par rapport aux autres ethnies identiques scandinaves : Norvège, Suède et Danemark.

"Il faut bien reconnaître que la diffusion de ces cancers est, pour 1961, 3 fois plus importante en Finlande, où l'usage du sauna est largement répandu, que dans les autres pays scandinaves où cette pratique est beaucoup moins fréquente et la consommation du tabac sensiblement la même".

	Pourcentage de cancers des muqueuses bucco-respiratoires
Norvège	12 %
Suède	13,8 %
Finlande	34,8 % (Grahne)

Ainsi, nonobstant l'identité ethnique et biotopique des pays scandinaves, les nationaux finlandais soumettent dès l'enfance leur épithélium bronchique à une stimulation cytopoïétique qui aboutit à tarir prématurément le potentiel cinétique intrinsèque, limité, de leurs clones, dont résulte l'hyperplasie compensatrice néoplasique.

L'épidémiologiste peut se demander pourquoi cette pratique ancienne, médiévale et antérieure à l'usage du tabac, n'a pas eu de traduction flagrante jusqu'à l'époque contemporaine.

La raison en est que la longévité moyenne ne le permettait pas.

Le potentiel numérique global de mitoses dont dispose la colonie épithéliale bronchique était suffisant pour tolérer un épuisement anormalement accéléré tant que l'individu jouissait d'une longévité proche de celle qui correspond à son échelon massif dans l'échelle des mammifères. Le besoin supplétif, inducteur de néogénèse, apparut statistiquement quand l'individu dépassa sa longévité

spécifique naturelle. Ce phénomène récent s'est accompagné d'une progression statistique dont le profil épouse la même forme exponentielle que celle de la longévité.

Le primate originel, cavernicole, confiné dès la naissance et d'une manière sub-permanente dans des grottes enfumées sans exonération extérieure des particules, se trouvait dans des conditions de stimulation mécanique et de cytolyse microbienne probablement supérieures, en tout cas plus précoces, que celles du fumeur contemporain. Mais l'épuisement du potentiel cinétique intrinsèque de son épithélium bronchique survenant dans le délai naturel d'une longévité correspondant à son échelon spécifique, n'excédant pas 40 ans, le mécanisme supplétif cancéreux n'avait pas lieu de se produire et conservait son caractère d'aléa pathologique.

Une autre particularité épidémiologique finlandaise trouve son explication dans le fait que lorsqu'un paramètre est dominant, l'influence des autres diminue proportionnellement. De sorte que la progression générale de l'incidence du cancer trachéo-bronchique, qui s'établit à un taux général de + 59,6 % entre 1950 et 1960, est minorée en Finlande où elle se situe pendant cette période à + 35,1 % alors que dans les pays frères elle fluctue autour du taux général : Suède + 51,8 %, Norvège + 54,1 % et Danemark + 64,3 %.

On cherchera en vain l'ombre d'un facteur qualitatif, viral, mutagène, immunologique, métabolique ou autre qui différencie ces derniers pays scandinaves de leur voisin homozygote finlandais qui détient pourtant un privilège qui le particularise.

D - INDUCTION VIRALE

Toute colonie cellulaire cinétique est cancérisable ; toute colonie cinétique est aussi parasitable par le virus suivant le cytotropisme particulier de ce dernier.

Mais il est une colonie qui est appelée à réagir à n'importe quelle infestation virale, quel que soit le cytotropisme du virus, c'est la colonie leucoblastique.

Pour elle, chaque agression antigénique est stimulatrice ; chaque virus se comporte, ou s'est comporté, comme un anabolite primordial qui stimule sa cytopoièse. C'est cette stimulation cinétique que constate et suit le pathologiste par l'examen de la formule blanche.

Ce mécanisme réactigène est pur car aucun composé chimique ne peut aider la colonie ou se substituer à son action. Elle est seule à y procéder, sans artefact ; l'appoint d'une sérothérapie n'intervient que lorsque la stimulation cytopoiétique a déjà été enclenchée et la vaccination n'est jamais qu'une agression stimulatrice par un antigène viral contrôlé.

La colonie leucoblastique se prête donc à l'examen des paramètres en présence. Quand le virus a franchi la barrière de défense lymphoïde, il parasite, cytolyse et est réducteur de réceptivité pour les colonies somatiques concernées ; mais il est anabolite stimulateur pour la colonie leucoblastique (*).

* Ce qui n'exclut pas une action réductrice directe sur la colonie leucoblastique elle-même qui, toutefois, est adaptée à lui résister.

Les déséquilibres entre l'anabolisme viral et le récepteur leucoblastique se traduisent par la cancérisation de ce dernier quand ils correspondent à une inversion prolongée ou suffisamment répétée de la relation $A < R$.

Cette relation varie au cours de la vie, car l'acquisition d'anticorps soulage la réceptivité de la colonie en diminuant la fréquence des stimulations ; d'autre part, la plasticité virale constitue un paramètre qui agit dans le sens opposé. La résultante de ces deux actions contraires n'aboutit pas nécessairement à une négativation mais, d'un point de vue statistique, estompe les accidents aigus sur le profil qu'épouse la relation virus-réceptivité leucoblastique. La fréquence des anabolites viraux étant identique à tous les âges, l'acquisition des anticorps étant régulière parce que statistiquement hasardeuse et progressive avec le temps, ces facteurs n'interviennent pas directement sur les clochers aigus que présente la courbe d'incidence de la leucémie qui résulte de $A > R$.

Or, cette incidence présente **trois sommets au cours de la vie : la prime enfance, la période pubertaire et la sénescence.**

Observons-en le déterminisme quantique.

1° - Période péri-natale

La défaillance de réceptivité de la colonie leucoblastique induit la suppléance leucémique.

Or, quel est le statut de la réceptivité de la colonie à la naissance ? Il est nul parce que a fonctionnel : $R = 0$. Même enclenchées, la fonction et la réponse cytopoïétique qui la supporte s'effectuent progressivement et le délai minimal dépasse nécessairement 10 jours qui est la latence nécessaire, similaire pour tous les mammifères, à l'organisation de l'hypersensibilité retardée contre l'agression antigénique.

Cette période de vacuité de défense immunocytaire est idéale pour l'infestation virale et lorsque la fonction s'enclenche la colonie se trouve confrontée à une charge fonctionnelle d'autant plus contraignante que son immaturation organogénétique l'entrave dans sa réponse. Les anticorps transmis par la mère constituent une protection d'attente, sous réserve qu'ils soient spécifiques du virus et opérants.

De surcroît, cette période de vacuité de défense permet la pullulation de l'antigène et aboutit à ce que la charge à laquelle sera confrontée la colonie devenue opérante soit massive.

Les conditions sont remplies pour qu'une néogénèse supplétive soit induite.

C'est pourquoi la période néo-natale est la période d'élection de l'induction leucémique expérimentale animale. C'est aussi pourquoi la période péri-natale, plus tardive, chez le mammifère humain qui est plus pondéral, est une période privilégiée pour la traduction leucémique.

Elle est comparativement reculée dans le temps, chez l'humain, parce que l'émergence clinique est fonction du temps de doublement de la végétation cancéreuse qui, même réduit à 4 jours, excède celui des mammifères moins massiques d'expérimentation.

De sorte que la leucémie est " extrêmement rare à la naissance, rare pendant le premier semestre de la vie, fréquente de 18 mois à 5 ans ".

2° - La période prépubertaire.

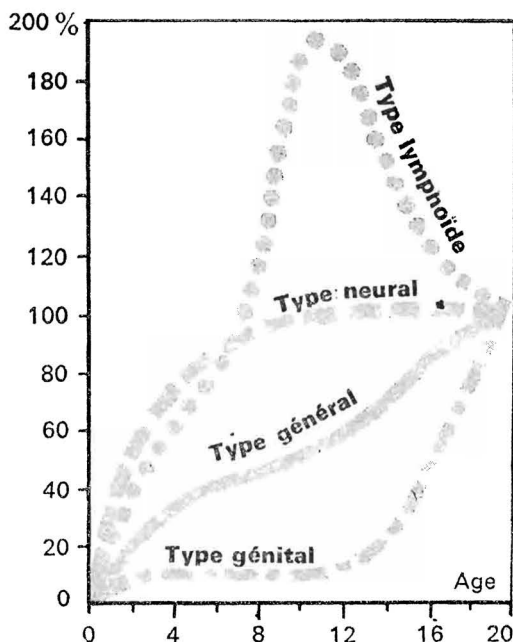
Considérons la courbe de croissance lymphoïde au cours de l'organogénèse.

La colonie lymphoïde présente une involution massive accentuée à l'âge de 11 - 12 ans.

Cette brusque réduction quantitative du potentiel massique est contemporaine du second clocher de l'incidence leucémique.

Cette réduction favorise nécessairement les chances d'un brusque besoin supplétif favorable à l'éclosion d'une néogénèse.

Seules la diversification et l'accumulation, avec le temps, d'anticorps spécifiques, à l'occasion d'infestations vaincues, font que l'incidence tende à diminuer jusqu'à la sénescence. La brutale chute pubertaire de réceptivité constitue un accident, une dénivellation avec son pic corollaire de supplétivité néoplasique, sur un fond de dégressivité leucémique dont la réascension se produit à la présénescence.



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).

3° - La sénescence.

Comme n'importe quelle autre colonie du soma, le potentiel de réceptivité de la colonie leucoblastique s'épuise avec le temps* et la sénescence est l'âge des besoins de suppléance.

La moindre grippe constitue pour le vieillard une stimulation de la colonie leucoblastique à laquelle cette dernière peut être défaillante à répondre.

Point n'est besoin de commentaire lorsqu'on constate que la leucémie de l'adulte progresse régulièrement avec l'âge. Elle partage en cela le déterminisme qui veut que le temps réduit inéluctablement le potentiel massique, génétiquement limité, de réceptivité de toute colonie, dont la concernée.

Il n'y a dans ce mécanisme, d'ordre purement quantitatif, rien qui ne réponde simplement à des règles de biologie générale.

(*) Carcinogénèse p. 47.

Quand on soumet à ces dernières les données de la littérature surabondante qui prolifère sur ce sujet, les constats étiologiques, épidémiologiques, expérimentaux et statistiques s'ordonnent d'eux-mêmes. Il n'est nul besoin de recourir à la complexité et à la subtilité des invocations disparates, déconcertantes, contradictoires, voire incohérentes qui veulent à tout prix et contre toute vraisemblance détecter dans la néogénèse de cette colonie, comme dans celle des autres, un facteur qualitatif qu'on ne trouve pas parce qu'il n'existe pas.

On comprend que l'incidence leucémique soit plus élevée dans les pays froids et humides que dans les pays au climat chaud et sec parce que l'endémie virale y est plus permanente et plus riche ; dans les villes que dans les campagnes parce que les risques de contagion sont plus élevés et plus répétés dans le biotope urbain ; dans les régions marécageuses que dans les autres (Fiorentino et coll.) parce que ces dernières sont moins riches en insectes vecteurs ; dans les aires de mortinatalité élevée que dans les autres parce que la défaillance de défense néo-natale qui tue l'un aboutit à la néogénèse chez l'autre ; dans certains « foyers » familiaux que dans son environnement parce qu'il y a des porteurs de virus comme il y a des porteurs de germes ; chez les jumeaux que chez ceux qui ne le sont pas parce que l'infestation néo-natale leur a été contemporaine ; chez les enfants hyperallergiques que chez les autres parce que la stimulation de la colonie par l'antigène est plus intense ; chez ceux dont la lymphocytose est anormale (lymphocytose aiguë type Carl Smith) pour la même raison ; chez ceux "dont la lymphocytose est facilement élevée en cas d'infection" (Kouchner) pour encore la même raison ; chez les maîtres de chiens d'appartement leucémiques que pour ceux qui en sont démunis parce que la cohabitation favorise les contagions et que le chien défaillant dans sa défense antivirale ramasse tout et le rapporte ; chez les populations sujettes au lymphome de Burkitt pour la raison que nous avons considérée plus haut, à savoir que ce qui se traduit par une infection banale chez l'adulte peut être insupportable et insupporté à l'état néo-natal, etc...

Bref, toutes les conditions dans lesquelles l'anabolite viral stimule le récepteur leucoblastique pris à contre-pied favorise la défaillance de ce dernier ; et, bien entendu, d'autant plus souvent et d'autant plus vite que le terme R de la relation permissive $A \gg R$ a été minoré, comme en témoigne l'accroissement d'incidence après une cytolysé in utéro par irradiation maternelle, thérapeutique ou guerrière telle qu'à Hiroshima et Nagasaki.

Quand on passe une littérature polymorphe au laminoir de la biologie, il en ressort l'application d'une formule générale.

Il est temps d'abandonner cette recherche lassante, parce que sans issue, d'un facteur qualitatif dont dépende, non pas la commande de tous les cancers, mais même seulement celui de la colonie leucoblastique. Le facteur qualitatif conditionne simplement le tropisme du parasitisme viral ; dès qu'on le force illégitimement à sortir de son rôle étiologique et à assumer une fonction pathogénique, il mène au précipice de l'incohérence.

On le longe actuellement avec la laxité nosologique.

En effet, on en arrive actuellement à oublier le caractère fondamental du cancer, qui est celui d'une végétation irréversible, pour lui assimiler des proliférations infectieuses spontanément réductibles. Si l'on admet de considérer comme cancéreuses des formations réactionnelles à une infestation virale, comportant nécessairement des cellules altérées dans leur génome et leur cinétique par le virus pullulant, retrouvées dans les relais lymphatiques de drainage et susceptibles d'avoir un spectre cytotropique large et généralisé à d'autres structures cellulaires, (comme les "cancers" à adéno-virus induits chez le hamster nouveau-né qui en meurt avant d'être sevré), le pas à franchir n'est pas grand pour accepter comme cancéreuses toutes les maladies virales quand leur forme clinique aboutit à la léthalité, et même quand elles régressent spontanément.*

Biological Studies with Viral Induced Fibrosarcomas in Cats, Dogs, Rabbits, and Non-human Primates

G.H. Theilen, S.P. Snyder, L.G. Wolfe, J.C. Landon

Table I. Fibrosarcoma incidence in various hosts

Animals	No. inoculated	No. with tumors	% with tumors	No. regressed	% regressed	Diagnosis
Cats	65	39	60	6	15	Fibrosarcoma
Dogs	8	7	88	7	100	Fibrosarcoma
Rabbits	3	3	100	3	100	Fibrosarcoma
Marmosets	4	2	50	0	0	Fibrosarcoma
Monkeys	6	5	84	5	100	Fibrosarcoma

Le temps approche où un zonateux guéri sera inclus dans la statistique des guérisons spontanées qui en a bien besoin, réduite qu'elle est au taux de 1/90.000.

E - INDUCTION GENETIQUE.

Quand la cellule présente une tare constitutionnelle héréditaire, la ou les colonies cellulaires concernées par le gène ou cistron altéré sont fragilisées. Elles abordent la sélection cellulaire avec un handicap. La dominance naturelle des individus de la colonie sur ceux de son sédiment dysplasique est obérée. Dans la relation d'équilibre $A > R$, le terme R est amoindri d'un coefficient variable qui est statistiquement chiffrable.

Ce coefficient peut être tel que la cancérisation présente un caractère héréditaire dominant (retinoblastome, papillomatose colique, neuro-fibromatose). Il peut être insuffisant pour être oncogénique d'emblée mais favoriser la cancérisation par simple réduction ou particularisation de la réceptivité, ce qui explique les récessivités d'hérédité autosomique, les liens avec le sexe suivant les gènes concernés, les incidences familiales de certaines localisations, l'action cancérigène médiate par l'intermédiaire d'anomalies hormonales, métaboliques, organogénétiques.

(*) " Toutes ces maladies trouvent encore un air de famille dans la tendance que présentent les cellules parasitées à se multiplier activement ; il semble que le virus ait une action excitante sur le noyau, forçant celui-ci à entrer en kariokinèse rapide et quelquefois subintrante : ce processus de rajeunissement cellulaire aboutit à la formation de véritables tumeurs épithéliales, dans les verrues ou dans l'acné varioliforme, et, au maximum, dans le sarcome de la poule. " (Bezançon, Labbé).

Peut-on réduire à un coefficient quantitatif l'influence carcinogénétique de la tare constitutionnelle ?

Oui, par la statistique.

La géographie génique est encore trop limitée pour permettre d'établir une corrélation directe entre toutes les viciations et la cancérisation.

La suppression du bras court G1 dans les leucémies lymphoïdes chroniques, le chromosome philadelphie des myéloïdes aigües, la délétion des chromosomes E 17 et 18 des lymphomes et Hodgkin, le chromosome Melbourne des tumeurs solides non épithéliales ébauchent une discipline analytique du caryotype qui, aussi brillante soit-elle, est à ses débuts.

Reprenons l'exemple de la colonie leucoblastique. Le tableau suivant, en suggérant les proportions, évoque le pourcentage de réduction de la réceptivité orthoplasique de la colonie suivant le locus concerné ; la relation quantitative entre la trisomie 21 (mongolisme) par exemple et la leucémie y est claire.

Anomalies chromosomiques

Trouble congénital	Défaut chromosomique	Assoc. avec leucémie
Down's syndrom (mongolisme)	Trisome 21	Risque de leucémie 20 fois plus élevé
Klinefelter (dysgénésie des tubes seminifères)	XXY en mosaïque	1 leucémie aiguë myéloïde 1 leucémie chronique myéloïde 1 leucémie aiguë lymphoïde 2 réticulosarcomes 1 leucémie aiguë indifférenciée
D-Trisomie (syndrome de Patou : multiples anomalies)	trisomie au groupe 13-15	1 leucémie myéloblastique 1 leucémie aiguë myéloïde
Syndrome de Bloom (pe- tit poids de naissance, troubles de croissance, érythème télangiectasi- que de la face sensible au soleil)	rupture de chromosomes et modification des cellules en cultures	23 cas revus par Savitsky 2 leucémies myéloïdes aiguës 1 leucémie aiguë
S. de Fanconi (pancytopénie congéni- tale avec multiples ano- malies)	rupture de chromosomes et modification des cellules en cultures	2 leucémies monocytaires

On peut même d'ores et déjà préciser le coefficient de minoration de réceptivité lorsque l'altération génique concerne directement la colonie immuno-cytaire et provoque sa déficience, ainsi qu'il ressort du tableau suivant :

Déficiences globulinémiques immunologiques menant aux lymphomes

Agammaglobulinémie congénitale (type Bruton)	24 cas (Page et coll.) 3 leucémies myéloïdes 1 lymphome malin
Hypogamma globulinémie congénitale XX-XY Chimères lymphoïdes alymphoplasie thymique	
Télangiectasie ataxique (dégénérescence cérébelleuse, hypoplasie thymique et lymphoïde, dysgamma-globulinémie)	101 cas (Boder et Sedgwich) 3 sarcomes réticulés 1 Hodgkin 9 lymphosarcomes
Syndrome de Wishott-Aldrich (Eczéma, thrombocytopénie, sensibilité cellulaire aux infections)	3 réticulo-endothéliomes 2 lymphomes malins 1 leucémie myéloïde

Et ce qui est valable pour une colonie l'est pour toute autre.

F - INDUCTION METABOLIQUE.

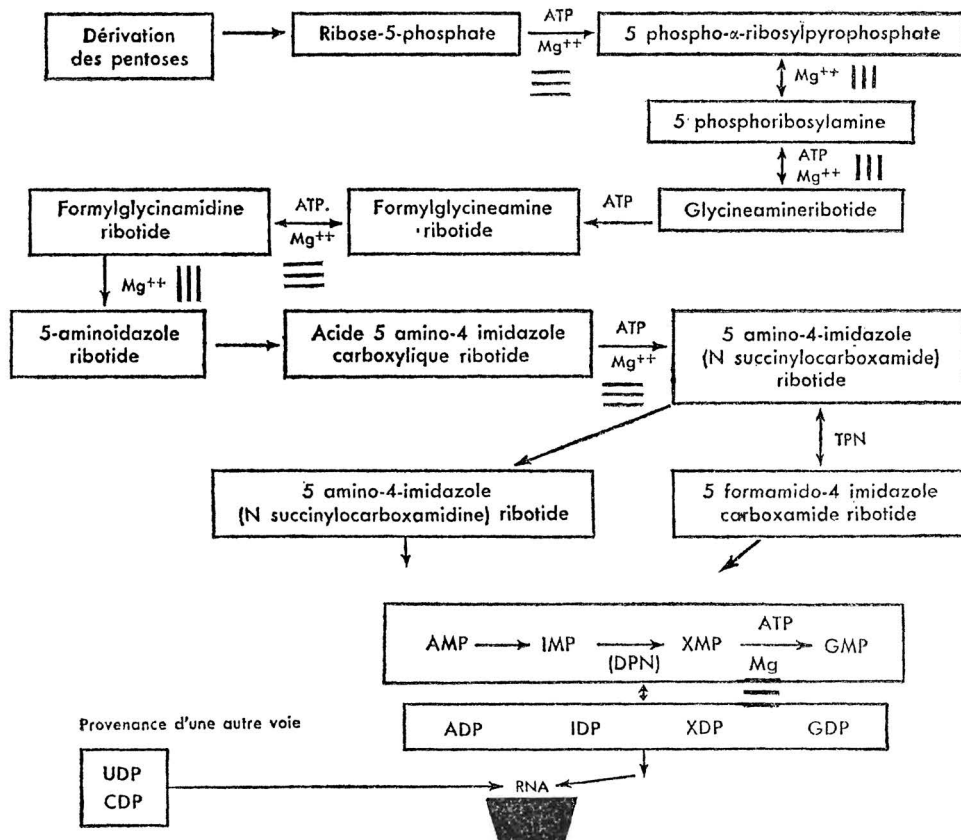
Toute carence, toute anomalie empêchant, ou freinant un métabolisme particulier soumet la colonie qui en est victime à un effort, dans sa réponse pour équilibrer son homéostasie, qui favorise le recours à une cytopoïèse supplétive qu'offre la cancérisation.

Cette contrainte s'opposant à un métabolisme particulier peut être définie par une proportion, un taux, un pourcentage de réduction de réceptivité dont nous avons observé un exemple avec la colonie thyroïde*.

Prenons un exemple de portée générale parce que concernant toutes les colonies cinétiques du soma. la carence magnésienne. Son incidence est établie et a été chiffrée.

L'ion magnésien est indispensable à une synthèse normale de la cinétide cellulaire, qui commande la mitose orthoplasique, et qui est constituée d'ARN (Darlington). Cette nécessité apparaît d'ailleurs à l'évidence à qui observe les stades de la synthèse de l'ARN, dont chacun exige la présence catalysante de Mg^{++} , ainsi qu'il ressort de ce schéma dont on observera les liaisons. (Bertrand).

(*) Carcinogénèse p. 24.



En cas de carence magnésienne, la synthèse s'effectue tout de même, mais au détriment de l'activité de la fraction orthoplasique de la colonie. " 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. Cette substitution, si elle est volumétriquement possible, ne l'est pas qualitativement " (id.). Pourquoi ?

— Parce que " l'activité finale du système ainsi complété n'est pas la même que celle du même système avec le magnésium " (id.).

Cette contrainte qui entrave l'orthoplasie de la mitose contraste avec la tolérance de la cellule dysplasique pour les ions de substitution* ; la cellule dysplasique se satisfait de manganèse, zinc, voire potassium et cette laxité la favorise dans la compétition de réceptivité qui l'oppose à la cellule orthoplasique et tend à faire pencher à son profit la sélection naturelle.

La carence magnésienne, en fin d'analyse, tend à enrichir, en justifiant biologiquement sa survie, la fraction dysplasique ; ce qui en soi n'a pas d'importance fondamentale car il existe d'une manière permanente, à l'état normal, au moins une cellule dysplasique disponible pour assurer sa dynastie. Mais ce qui importe c'est que toute cellule qui devient dysplasique quitte le clan de la lignée orthoplasique qui se réduit d'autant. La carence magnésienne, en entravant l'ortho-

(*) Carcinogénèse p. 101.

plasie, en réduisant d'un coefficient chiffrable le potentiel de réceptivité de la lignée saine, intervient donc directement dans l'inversion de la formule d'équilibre $A < R$.

Cette minoration de réceptivité est chiffrable par la statistique, au moyen de l'incidence cancéreuse qui en est la conséquence.

La corrélation positive entre cancérisation et carence magnésienne fut établie, à une époque où persistait la régionalisation de l'alimentation, par Delbet en 1915, précisée par Robinet, confirmée par Tromp et Diehl. " Là où la carte géologique indique beaucoup de magnésium, la mortalité par cancer est de moins de 3,5 ‰. Là, au contraire, où la carte géologique indique peu ou pas de magnésium, la mortalité par cancer est de plus de 8,5 ‰ et la coïncidence des zones est des plus remarquables ". La différence s'établit donc à 5 ‰.

Chaque état, chaque facteur, chaque agent de cancérisation intervient par une action quantique indélébile ou temporaire sur le couple anabolisme/réceptivité et cette action, même quand elle intrique plusieurs de ces éléments, est en dernier ressort cumulative et quantitative et peut être numériquement définie.

Tous ces éléments sont inducteurs, le dernier à agir est déclenchant.

Variance de la Cinétique néoplasique suivant l'espèce

La végétation du cancer s'effectue dans toutes les espèces suivant une exponentielle dont la fonction varie avec la masse de l'espèce.

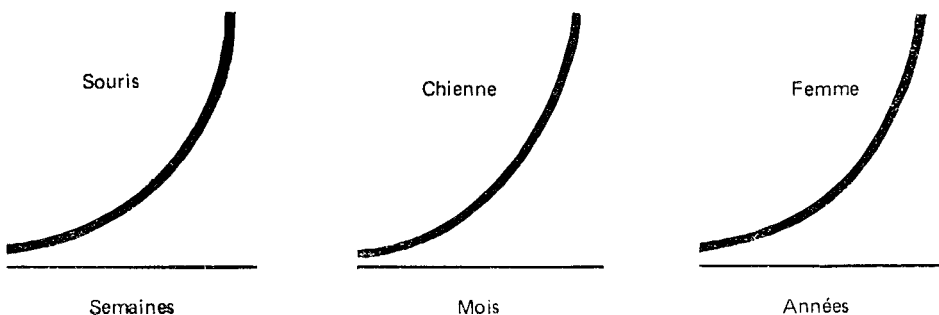
- 1° - La végétation cancéreuse s'effectue suivant une exponentielle, que figure la courbe de Collins.

Par exemple, "par comparaison, voici un temps recueilli au cours d'une expérimentation animale, mesurant le développement du cancer de la peau chez la souris. Mottram a observé que le temps de doublement était d'une semaine et que la lésion pouvait se développer pendant 18 semaines sans être perceptible ou palpable et que, si devenue perceptible on la laissait évoluer jusqu'à la mort de l'animal, le temps supplémentaire nécessaire était de six semaines ; donc, sur une durée totale de 24 semaines, la période muette représente les trois quarts et la partie perceptible ne représente qu'un quart du temps, **ce qui est comparable aux données recueillies à partir de cancers humains**". (Denoix).

- 2° - La courbe de végétation est de même profil dans toutes les espèces, mais la fonction en varie avec chacune. **Cette fonction est proportionnelle à la masse de l'espèce.**

C'est ainsi que le cancer mammaire survient chez la souris induite quelques semaines après la puberté, des mois chez la chienne, des années chez la femme (dont le taux d'incidence, quasi-nul jusqu'à 30 ans : 0,4 pour 100.000 habitants, atteint 121,2 à 85 ans avec un délai moyen d'émergence de 8 ans et 4 mois à partir de l'éclosion de la première cellule néoplasique),

CANCER MAMMAIRE

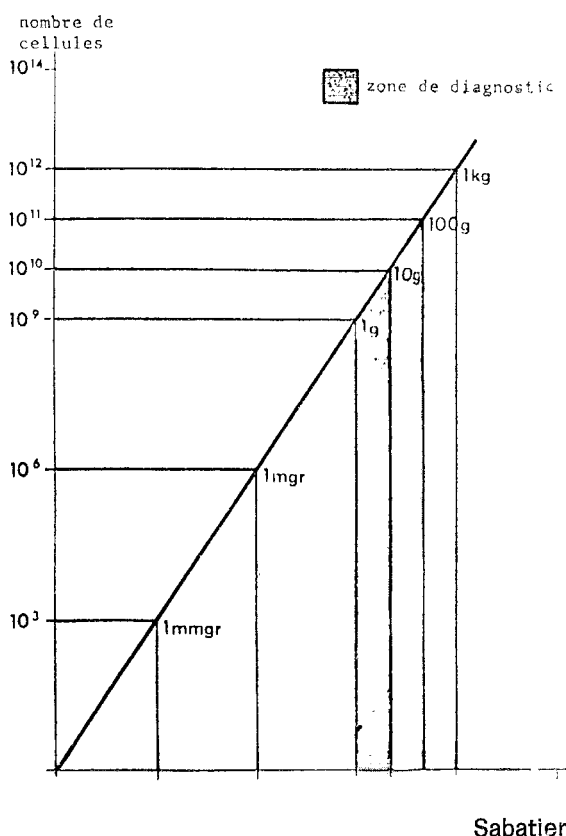


Analysons les paramètres de cette variance inter-spécifique.

- A - Le premier paramètre est l'identité du constituant cellulaire dans toutes les espèces, identité qui conditionne la **similitude du seuil de détection**.

En effet, la masse liminaire de détection par l'homme est de 10^9 cellules. Cette masse est la même quelle que soit l'espèce concernée par le cancer puisqu'elle procède de la sensibilité de perception de l'observateur. Ce seuil, qui se situe à 10^9 cellules pour l'homme, serait de 10^2 pour une paramécie et correspondrait au stade monocellulaire pour un staphylocoque.

On comprend déjà que, en choisissant pour objectif la détection précoce du cancer, c'est-à-dire en se rapprochant le plus possible de l'émergence clinique, la prévention actuelle se fourvoie dans une démarche qui aboutit à un cul de sac parce qu'elle est dirigée par un contresens. En visant, arbitrairement, le seuil d'émergence de 10^9 cellules pour le déclenchement d'une action, elle tombe dans le piège d'une prémisse anthropomorphique et se condamne de surcroît à la stérilité parce que le stade de 10^9 cellules est beaucoup trop éloigné du stade d'irréversibilité qui se situe à 10^6 cellules pour qu'on ait la moindre chance d'influer sur la carrière du cancer " dans la mesure où la thérapeutique n'a, en ce domaine, fait aucun projet majeur " *. La visée est trop courte parce que

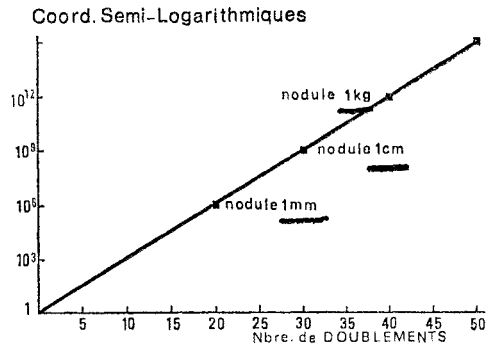


* 70ème congrès de l'Association française de chirurgie (Octobre 1968).

elle est adaptée à la sensibilité de perception de l'observateur à laquelle est indifférente la courbe de Colins dont les seuls stades intéressants sont ceux de

- la fixation du clône : 10^3 cellules
- l'irréversibilité du clône : 10^6 cellules
- la léthalité : 10^{12} cellules.

Les deux premiers stades étant indétectables, la prévention doit se passer de leur détection*.



— Représentation graphique de la croissance exponentielle d'une tumeur hypothétique.

Au demeurant, les masses tissulaires périfocales et les conditions d'examen peuvent différer : une végétation mammaire d'une souris naine, dont le volume mammaire est inférieur au 1 cc que constituent 10^9 cellules, et dont la survenue du cancer est attendue au cours d'une procédure expérimentale, sera décelée plus rapidement qu'une tumeur mammaire chez la femme, aussi précoce qu'en soit la détection.

Mais, mutatis mutandis, compte tenu de l'analogie du constituant cellulaire, la masse d'émergence oscille pour toutes les espèces autour de 10^9 cellules, de 10^3 à 10^{10} suivant le statut tissulaire péri-focal et les conditions d'examen.

B - A cette similitude morphologique et d'émergence est associée une **similitude du seuil d'irréversibilité**.

Ce seuil procède en effet d'une condition massique et il est le même pour tous les mammifères en raison de l'identité de leur constituant cellulaire.

La sélection cellulaire nécessite la contiguité des individus en présence pour que la compétition soit opérante. Tant que le magma néoplasique se situe en dessous de 10^3 cellules la sélection joue et le clône néoplasique est instable et spontanément réversible. Mais cette résorption spontanée devient impossible dès qu'il atteint une masse suffisante pour que ses individus échappent à la compétition, et donc à la sélection. A partir de cette masse critique, qui se situe à 10^6 cellules, le magma néoplasique acquiert une autonomie anatomique et devient irréversible, quelles que soient les conditions du biotope cellulaire qui peuvent alors uniquement modifier la fonction de sa courbe végétative.

Cette indépendance s'accroît et parfait son caractère irréductible au fur et à mesure de l'accroissement de la masse néoplasique parce que le nombre de ses individus progresse suivant une fonction cubique de volume, alors que la compétition avec les cellules saines adjacentes ne suit qu'une progression de surface. On conçoit la rareté des guérisons spontanées, dont le taux se situe à 1/90.000, à partir du moment où le seuil massique détectable cliniquement est atteint, c'est-à-dire 10^9 cellules, bien éloigné déjà de la masse d'irréversibilité. L'inéluctabilité du développement du néoplasme est alors devenue quasi-totale, jusqu'à la masse de léthalité qui se situe à 10^{12} cellules chez l'humain.

* Réserves faites sur la possibilité d'une détection générale au stade de 10^4 cellules, dont nous considérerons les fondements théoriques et la justification pratique plus tard, éventuellement.

Ce qui importe, et singulièrement en procédure expérimentale, c'est que le seuil d'irréversibilité est similaire pour toutes les espèces en raison de l'identité du constituant cellulaire et des structures de soutien.

C - A cette similitude des seuils d'irréversibilité et d'émergence est associée **une similitude du cycle** de la cellule.

Chez les mammifères, la durée de la mitose est brève. La phase mitotique dure de 30 minutes à quelques heures. Si l'on tient compte qu'une cellule épithéliale a droit à 70 mitoses avant l'extinction du clône, on réalise qu'au cours de la vie la sommation de ces durées mitotiques est au total très courte. C'est un phénomène heureux, car la période mitotique est celle de la vulnérabilité aux agresseurs viraux, radio-actifs, qui trouvent leur période d'élection quand leur cible, la garniture chromatique, est reconstituée et elle ne l'est qu'à la phase mitotique.

Certes, la durée de la mitose varie avec la température, avec comme extrêmes 24° et 45° en deça ou au-delà de laquelle la cinèse s'arrête, mais cette température est similaire chez les homéothermes. Ce facteur n'est donc pas à considérer.

La période mitotique étant similaire, la variabilité entre les espèces porte essentiellement sur la **durée de l'interphase**. C'est elle qui conditionne la richesse des réserves quiescentes des colonies, ces réserves étant constituées de cellules interphasaires.

Cette variabilité est extrême, intra et interspécifique.

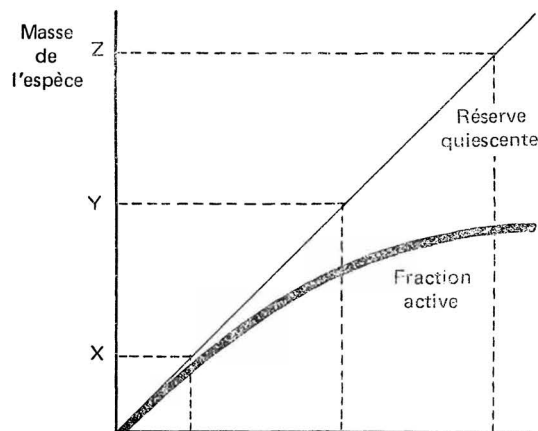
A - Du point de vue intraspécifique, elle varie bien entendu d'une colonie à une autre. Elle est

- rapide. Messmer, Fliedner et Cronkite étudiant par le marquage à la thymidine - H3 *in vivo* la cinétique de la lignée érythroblastique ont pu mesurer la durée de synthèse du DNA, qui est de 13 heures, des cellules du compartiment prolifératif et la limite supérieure du temps de régénération cellulaire (21 heures).
- lente et surtout hétérogène : "à côté des cellules dites dans le cycle se trouve un pourcentage variable, dit Go, c'est-à-dire qui restent en G1 pendant des jours, des mois, voire des années sans jamais commencer à synthétiser l'ADN" (Brulé).

Cette variabilité intraspécifique étant comparable pour chaque espèce mammifère ne nous concerne pas. Ce n'est pas elle qui conditionne la variabilité interspécifique.

B - La variabilité interspécifique procède de la masse des espèces. Dans les espèces les moins pondérales, la période mitotique est similaire mais le rythme divisionnel est acculé à être précipité. Toute cellule ayant synthétisé son ADN est mobilisée à la mitose parcequ'elle ne peut disposer d'aucune quiescence si l'activité de la colonie anabolique corrélative s'effectue dans des conditions normales.

De sorte que plus on descend l'échelle massique des mammifères, plus la rota-



tion cellulaire est active et elle atteint le rythme maximal, compatible avec le délai minimal nécessaire à la synthèse de l'ADN, pour les espèces les moins massives et les plus démunies de réserve quiescente. C'est pour la même raison que s'accroît la fréquence du rythme chez un même animal quand, avec la sénescence, ses réserves quiescentes s'appauvrissent. Ce dernier phénomène, déconcertant parce qu'il va tellement à l'encontre du ralentissement cinétique que l'on attribue spontanément à la cellule sénescence (à telle enseigne qu'il est inclus en tant que notion dogmatique dans les textes de biologie alors qu'il est contraire aux constatations expérimentales autoradiographiques rapportées dans les textes voisins) n'a rien que de naturel.

L'Evolution a-t-elle inclus, à la longue, une précipitation du rythme dans les espèces les plus petites, habitué l'ADN à une synthèse plus rapide ? - Une telle flexion est sans importance parce que variable avec la race, l'âge, le statut pathologique et la topographie de la cellule au sein de la colonie qui conditionne les apports oxyphoriques nécessaires à la mitose. Il existe nécessairement une limite inférieure à la durée de synthèse de l'ADN.

En fait, deux facteurs, qui se renforcent mutuellement, expliquent la variabilité de la fonction de la courbe de Collins suivant les espèces et sa proportionnalité avec leur masse, variabilité qui contraste avec la similitude de tous les fondements. Quels sont-ils ?

1° - La stimulation anabolique se distribue à toutes les cellules effectrices, que leur statut soit ortho ou dysplasique. L'anabolite n'a ni affectivité ni préférence. Or, plus la réserve quiescente est nantie, plus lent est le rythme de mobilisation des cellules constitutives des deux fractions, ortho et dysplasique. Autrement dit, plus il y a de wagons, moins il y a de rotation de leurs rames ; plus l'espèce est pondérale moins les cellules sont appelées à rentrer dans le cycle, qu'elles soient neuves ou usagées, ortho ou dysplasiques.

2° - De surcroît, plus la réserve orthoplasique est nantie, plus le délai de bascule de dominance* en faveur de la dysplasie dans la compétition cellulaire est long à s'établir, à stimulation anabolique proportionnelle. Autrement dit, pour une surcharge anabolique initiatrice du cancer, plus il y a de wagons neufs, plus progressif est le recours aux wagons usagers, dont la réserve est par ailleurs indéfinie ; plus l'espèce est pondérale, plus lente est l'hyperplasie compensatrice dysplasique.

C'est la masse de l'espèce qui conditionne la fonction de l'exponentielle de végétation du cancer en dépit de la similitude du constituant et du profil de sa cinétique.

* Cancer p. 37.

Considérons l'application de ce principe au sein d'une même espèce, particulièrement intéressante depuis qu'elle a réussi à dépasser la longévité naturelle de son échelon massique : **le mammifère humain.**

Avec l'âge, chez le même spécimen, la masse orthoplasique des colonies varie puisque le potentiel cinétique intrinsèque des clones est limité à $\simeq 100$ mitoses avant son extinction**.

Cette variabilité doit nécessairement se traduire par une cancérisation quasi-inéluctable de toutes les colonies cinétiques car plus le délai de vie est prolongé, plus augmentent les risques d'une discordance, même temporaire mais suffisante pour être inductrice de cancer, des colonies corrélatives, particulièrement à leur période d'involution qui a peu de chances d'être harmonieuse, grevées que sont les colonies d'aléas pathologiques différents.

Et pourtant tout le monde ne meurt pas de cancer.

- **Mais tout le monde meurt cancérisé, dès lors que l'individu dépasse la longévité massique naturelle,** c'est-à-dire la quarantaine pour l'espèce considérée.

C'est à partir de cet âge que les clones dysplasiques deviennent de moins en moins abortifs, donc de plus en plus nombreux et il est heureux que le tarissement de la stimuline, qui supporte toute cytopoïèse active, freine leur végétation et les rende plus quiescents, voire asymptomatiques et d'une émergence reportée au-delà de la longévité du sujet.

Echappent à cette émergence les individus dont les colonies corrélatives, anaboliques et effectrices, s'épuisent harmonieusement, ceux que favorise un biotope cellulaire orthoplasiant*, ceux qu'une affection intercurrente emporte, ceux que privilégie un tarissement hypophyso stimulateur plus précoce ou une moindre réceptivité de leurs colonies. C'est pourquoi plus l'âge avance, plus on décèle de crypto-cancers, même à la recherche macroscopique.

Chez ceux dont le biotope cellulaire s'y prête, la fréquence en est élevée "D'après Moertell, sur 309 autopsies de cancéreux, 121 (39 %) avaient une autre lésion insoupçonnée" (Dargent).

Mais la fréquence ressortant d'une randomisation qui ne tient nul compte de l'âge ni des causes de léthalité, est extraordinaire si l'on tient compte des restrictions de la perception, limitée à 10^9 cellules, du constat nécropsique.

Suisse

Vingt pour cent des cancers restent ignorés de leur porteur car ils étaient complètement latents avant que l'autopsie les révéla ; tel est le résultat d'une statistique du Canton de Bâle, portant sur les causes de décès pendant 5 années

[M.-D.].

PM. - 25-2-70

Ce qui concerne le canton de Bâle concerne toute l'espèce.

* Carcinogénèse p. 158

** Notons que, dès lors qu'il est établi que ce potentiel est limité et se tarit inéluctablement avec le temps, la dissociation entre gérontologie et gériatrie n'a aucun fondement.

Cette constatation négative toutes les implications découlant d'un non-sens, depuis les conclusions du congrès d'Evian jusqu'à la technique ou l'industrie américaine de conservation des cadavres ; celui qu'on ressusciterait alors que les clones constitutifs de ses parenchymes ont encore droit à 3 mitoses, les ferait, avant extinction définitive.

Les Problèmes secondaires de la cancérisation

Le terme est impropre car tant que n'est pas mise à plat, totalement, la sanie que constitue le phénomène cancéreux au flanc de la biologie, aucun phénomène n'est accessoire. Ce vocable permet toutefois de différencier les variances essentielles, dont la solution constitue le critère d'Oberling et est nécessaire aux transpositions expérimentales, et que nous avons considérées, des multiples données qui paraissent plus accessoires dans le domaine cancérologique.

Considérons, à titre d'exemples de ces problèmes secondaires, la multifocalité variable du cancer, l'inhibition de contact et la cancéro-résistance du cobaye, dont la solution est encore immature.

1° - Multifocalité du cancer.

" Au point de vue **microscopique**, le début d'un cancer est rarement unicentrique. Le début **macroscopique** du cancer se fait le plus souvent en un seul point ; on dit qu'il est monocentrique " (Ducuing).

Ainsi, à partir de plusieurs cellules, le cancer va se traduire par une formation unique.

Est-ce par coalescence des clones ? " La tumeur maligne primitive va naître de la modification d'une ou plusieurs cellules le jour où les conditions favorables seront réalisées. La ou les cellules modifiées vont donner naissance chacune à un clone cellulaire. Le ou les différents clones se réuniront pour former une masse tumorale initiale " (MC 1968).

Telle est l'explication retenue d'un phénomène dont l'importance n'apparaît pas primordiale. En fait, son déterminisme doit être éclairci car le statut cellulaire originel est celui auquel on est confronté à la période toute initiale du cancer, qui est celle où doit intervenir la prévention, en deça de 10⁶ cellules.

Observons les données suivantes.

A - Quand un cancer est caractérisé par un stigmate caryotypique, ce dernier témoigne de l'unicité du clone, c'est-à-dire de l'unité de la cellule initiatrice, jusqu'à ce qu'apparaisse, en fin d'évolution, une bigarrure polymorphe qui correspond à l'explosion d'aneuploïdie par laquelle tout clone épuise son potentiel cinétique intrinsèque.

Ce fait n'est pas en faveur de la coalescence de clones, qui seraient différemment caryotypés.

B - Le cancer macroscopique est généralement unicentrique, mais lorsqu'il affecte un organe pair, on ne peut bien entendu parler de coalescence de clones adjacents et pourtant les deux organes sont porteurs de cellules cancéreuses aptes chacune à établir leur dynastie.

Cette multifocalité incoordonable, contemporaine de l'éclosion du cancer, passe de 2,2 % (testicules) à 7 - 10 % pour les gliomes cérébraux jusqu'à 40 % pour les ovaires (Moertel).

Si l'on tient compte des lacunes de l'examen systématique et de l'involution des clones non élus, on retrouve la multifocalité initiatrice et l'unicité d'émergence.

Ces constatations sont en faveur de la prévalence d'un clone sur les autres, pourtant mobilisés simultanément, entre l'initiation du cancer saisie à son stade microscopique et l'émergence où il devient macroscopiquement détectable. Le temps, ou la prévalence d'un clone, font passer la multifocalité au monocentrisme.

Quelle est la dynamique de cette transformation ? - Elle est d'autant plus marquée qu'on s'élève dans l'échelle des mammifères.

La multifocalité subsiste généralement lors de l'émergence du cancer expérimental, qui est induit chez les animaux peu pondéraux de laboratoire.

Elle tend à disparaître chez les gros mammifères. Chez l'homme la tumeur primitive mammaire, gastrique, bronchique, colique, pancréatique est généralement unique et la multifocalité macroscopique ne s'observe que dans le cancer consécutif à des états précancéreux étendus.

Pourquoi cette variation avec la masse de l'espèce à partir d'un statut initial microscopique identique ? - En raison de la conjugaison de deux paramètres : l'inhibition des clones non élus et le délai d'émergence.

A - L'inhibition des clones non élus : " Rappelons seulement, entre autres faits, qu'un cancer de la mamelle en évolution chez la souris ne permet guère la greffe d'une autre tumeur mammaire ; le greffon est expulsé " (Montpellier). Ainsi, dès qu'un clone cancéreux s'est détaché du lot par sa végétation, il interdit, en captant d'une manière privilégiée l'anabolite spécifique et la stimuline supports d'une cytopoïèse active, l'évolutivité des autres, qui avortent ou meurent s'ils sont encore réversibles.

B - Il n'importe pas que cette végétation active, inhibitrice des autres, soit normale ou dysplasique.

Au cours de la gravidité, la cytopoïèse suractive des colonies embryonnaire suspend, corollairement, la végétation active du cancer. Cette corrélation négative réciproque se constate dans tous les domaines. " Dans le domaine expérimental, la gravidité semble s'opposer à l'évolution du cancer " (Ducuing) et va jusqu'à interdire les inductions expérimentales (Itchikawa et Maud Slye). Dans le domaine physiologique, la grossesse rend quiescente une néoplasie qui végète sur la mère (hormis bien entendu celle des récepteurs génitaux) jusqu'à ce que l'expulsion des colonies embryonnaires entraîne l'explosion évolutive du post-partum.

C - C'est encore le même mécanisme qui explique la rareté des cancers simultanément actifs contrastant avec la fréquence de l'association d'un cancer

actif avec d'autres formes quiescentes. L'activité de l'un interdit l'activité de l'autre commensal qui devient quiescent, s'étiolé, périlite ou avorte.

La connaissance de cette dynamique concurrentielle éclaire le monocentrisme macroscopique. Plus le cancer met de temps à émerger, c'est-à-dire plus l'espèce est massive, plus le phénomène d'involution des clones non élus s'accroît et plus se purifie le dégagement de celui qui impose sa dynastie sur la bigarrure initiale.

Si l'on considère, ainsi que nous l'avons vu, que les stades initiaux de fixation : 10^3 cellules et d'irréversibilité : 10^6 cellules sont les mêmes dans toutes les espèces, il est clair que cette purification vers le monocentrisme macroscopique est plus complète chez la femme dont le cancer mammaire émerge plus de 8 ans après l'éclosion de la cellule initiatrice que chez la souris où l'émergence de la même forme se situe quelques semaines après la puberté ; chez la femme, l'examen histologique ne comporte plus alors les clones éteints, dont la naissance fut pourtant contemporaine du clone dominant.

Cette dynamique de la prévalence d'un clone sur ceux de sa propre famille ou d'une autre ethnie éclaire nombre de caractères de la vie cancéreuse. Elle explique que les cellules émigrées et errantes soient incapables de végéter activement tant que le clone primitif n'a pas épuisé son potentiel cinétique intrinsèque, va dans le sens de la proposition de Delarue suivant laquelle la dissémination cancéreuse procède plus d'une activité successive de clones "frères" que de celle de clones-fils dérivant d'une métastase à une autre, participe au phénomène de " bascule " entre la localisation primitive et les métastases, au phénomène des " paliers " de Fould qui caractérise la pullulation cancéreuse, explique l'hypoplasie générale du soma qui s'institue dès qu'une végétation cancéreuse devient active (et même, comme pour l'estomac, avant qu'elle ne soit perceptible), élucide le fait que le greffon pris sur un cancéreux vit plus longtemps que celui qui est prélevé, à égalité d'âge, sur un sujet sain.

2° - Inhibition de contact.

" Dans une culture de tissu normal les cellules ne tardent pas à s'agglomérer et cessent de se diviser ; c'est ce qu'on nomme inhibition mitotique ou de contact. Les cellules cancérisées continuent à se multiplier, se formant en amas polystratifiés, et peuvent donner des colonies ". De sorte que " la croissance de cellules normales en couches fines est remplacée par une croissance en amas irréguliers, surtout manifeste en milieu solide ".

Quel est le déterminisme de ce phénomène dont la définition résiste à un déferlement de rapports dont, bien entendu, n'est pas exclu le bouc émissaire viral ? Est-ce l' " émission de signaux " vers les cellules voisines, les " courants d'information ", la sécrétion d'hyaluronidase, etc. ?

Considérons la différence fondamentale, et d'ailleurs la seule, entre le métabolisme d'une cellule saine et celui d'une cellule cancéreuse.

L'oxygène est indispensable à la mitose de la cellule, mais alors que la cellule cancéreuse peut se diviser en hypoxie, la cellule normale ne le peut pas. De sorte que " le métabolisme du tissu cancéreux en culture se caractérise par le fait que ce tissu peut croître temporairement en milieu anaérobie, tandis que le tissu normal adulte se montre très sensible au manque d'oxygène ". (Warburg).

Pourquoi cette différence ? - Parce que " la cellule cancéreuse possède une forte activité glycolytique, comme un tissu embryonnaire en croissance ", et " qu'elle peut vivre et se multiplier comme une levure aux dépens de l'énergie libérée par la glycolyse " (id.).

Donc, dans une culture, " si pour une raison quelconque l'oxygène vient à manquer, les cellules qui n'ont pas d'activité glycolytique meurent ; au contraire, celles qui possèdent cette propriété peuvent vivre en utilisant l'énergie libérée par la glycolyse. Il ne persiste dans ce cas que les cellules ayant une activité glycolytique et en même temps un fort pouvoir de multiplication " (id.).

Il ressort d'une réflexion simple, à la portée du biologiste dominical, sur ces données élémentaires, qu'en culture la cellule néoplasique peut se diviser plus longtemps et donc végéter plus abondamment que la cellule normale avant que l'éloignement du milieu oxyphorique et nutritif dû à l'accroissement du magma cellulaire cultivé n'interdise cette végétation.

Il est donc naturel que les cellules normales s'étalent sur le fond de la boîte de Petri en une couche unique d'éléments disjoints car toute coalescence, tout contact qui les isole du milieu qui leur apporte oxygène et nutrition interdit leur mitose. Il est tout aussi naturel que les cellules néoplasiques, qui supportent une hypoxie et ont une activité glycolytique, continuent à proliférer en couches multiples superposées jusqu'à ce que survienne l'asphyxie.

Le même déterminisme, qui résout un problème récent, éclaire un problème ancien dont la solution fut abandonnée dans la lassitude, celui de la rupture de la basale qui caractérise le développement du cancer.

Faut-il invoquer la rupture mécanique de cette basale, alors que cet éclatement ne se produirait pas pour des tumeurs bien plus volumineuses et qui sont pourtant bénignes ?

Faut-il admettre que cette basale est sécrétée par les cellules épithéliales normales, propriété que perdrait la cellule cancéreuse, ce qui se traduirait par une pseudo-rupture par absence de formation ? Comment concilier alors ce mécanisme avec le fait que cette basale peut être " constituée par la zone de tissu conjonctif modifié qui supporte l'épithélium et l'on peut y déceler des fibrilles collagènes et des fibres élastiques " (Branca - Verne), ce qui témoigne que son origine est non épithéliale ?

En fait, la même, d'ailleurs unique, particularité métabolique qui caractérise la cellule cancéreuse rend compte du phénomène. Par son aptitude à vivre par fibrinolyse et en hypoxie, la cellule cancéreuse est capable d'ouvrir la porte basale et de vivre au-delà en s'y divisant. En culture, " le tissu cancéreux fabrique des substances assimilables aux dépens des matières protéiques ", de sorte que " le tissu cancéreux liquéfie le coagulum fibrineux du milieu " et " ses cellules peuvent proliférer en l'absence de suc embryonnaire " et végéter dans n'importe quelles conditions d'oxygénation, pourvu qu'elles existent.

Ce qu'elle est capable de faire in vitro, la cellule cancéreuse le fait in vivo.

3° - Cancéro-résistance du cobaye.

Pour qui aborde le cancer avec l'humilité sans laquelle il n'est aucune connaissance, force est de constater que la compréhension du phénomène cancéreux est du niveau du certificat d'études pour son mécanisme et du baccalauréat pour ses implications les plus complexes. Quiconque peut le résoudre en le saisissant par n'importe quel bout. Il n'est que de confronter les données de deux formes, d'en retenir les éléments communs et de confirmer par une troisième.

Cette recherche, qui s'apparente au jeu de société quand on part des données, se complique quant on part du cancer pour remonter à elles.

C'est le cas de la cancéro-résistance du cobaye. " Chez le cobaye, le cancer spontané est très rare. On trouve quelques observations isolées de sarcomes et leucémies. " De sorte que, alors que ce rongeur s'y prêterait par sa masse, on a dû renoncer à l'utiliser en carcinologie expérimentale.

Pourquoi cette singularité qui privilégie le cobaye parmi les mammifères, en particulier parmi les espèces de laboratoire ? Parce qu'à l'évidence un facteur différencie le cobaye de ses congénères phylogéniques. Quel est-il ?

a - A prime abord, le cobaye ne bénéficie d'aucune particularité anatomique, histologique ou physiologique.

Tout au contraire, il est d'une si rigoureuse orthodoxie et sa biologie s'apparente si étroitement à celle du mammifère humain (avec lequel il est même le seul à partager une inaptitude à synthétiser l'acide ascorbique*) qu'il poursuit une brillante carrière de laboratoire, hormis le cancer.

b - Lors de sa domestication, l'animal a-t-il été soumis, dans son nouveau et artificiel biotope, à des conditions qui favorisent systématiquement la dominance de la lignée orthoplasique sur la lignée dysplasique, la prévalence de la cellule saine sur la cellule cancéreuse dans la sélection cellulaire ?

C'est peu probable.

- Tout d'abord, l'alimentation de l'animal captif s'inspire de celle de l'animal sauvage.

- De plus, les conditions d'élevage ont nécessairement été diverses. Or la variabilité, hasardeuse ou expérimentalement provoquée, n'influe pas sur cette cancéro-résistance.

- De surcroît, si l'on considère les besoins de l'animal en ion nécessaire à l'orthoplasie de sa mitose, ils ne diffèrent en rien de ceux des autres rongeurs*. Et même la carence en cet ion n'accroît pas sa cancérisation, ne corrige pas cette cancéro-résistance qui apparaît irréductible.

- Enfin, serait-ce qu'un état d'acidose permanente, dû à une particularité de sa réserve alcaline, maintiendrait un état du biotope cellulaire qui soit favorable à la cellule orthoplasique ?

Le pH plasmatique de l'animal est peu défini, mais il varie nécessairement avec les contingences du biotope. Or celles-ci, depuis l'introduction en Europe, au 16^{ème} siècle, de l'animal, sont passées par toutes les conditions écologiques possibles car le potentiel d'adaptation de l'espèce est très large - La cancéro-résistance est restée une constante, tant dans des conditions naturelles qu'expérimentales.

Une telle particularité serait d'ailleurs paradoxale. Si l'on considère en effet que l'ancêtre - *cavia cutleri king* - a vécu des temps immémoriaux aux hautes altitudes péruvienne, brésilienne et colombienne, où il pu intégrer dans son génotype le baro-facteur qu'elles comportent, il est clair que lors de sa dissémination en plaine, la flexion s'est effectuée dans le sens alcalosant et non acidosant.

Il est un facteur qui particularise le cobaye, quel que soit l'environnement, c'est la **lenteur de sa cinétique cellulaire**.

Cette lenteur apparaît au niveau des colonies germinales, embryonnaires et somatiques.

- Germinales. C'est ainsi que le cycle oestral du cobaye est exceptionnellement long. Il atteint en moyenne 16 1/2 jours alors qu'il est de 4 à 6 jours chez le rat, 5 à 7 jours chez la souris et 6 jours chez le lapin.

- Embryonnaires. La période de gestation atteint 57 à 75 jours dans les formes domestiques, délai extraordinairement long si l'on considère la masse spécifique de l'animal ; la moyenne de 63 jours équivaut à celle de la chienne, de la louve et de la renarde.

* " Why the guinea-pig, apparently alone of all herbivora, should need dietary supplies of ascorbic acid is a mystery. The guinea-pig and the primates seems to stand alone " (Abrams - Symposia of the zoological Society of London. Cambridge University).

** Elvehjen, Roine, Booth, Hart 1949.

- Somatiques. Alors que la tolérance de l'espèce à de larges variations du biotope a permis sa domestication universelle (Fr. Petter), sa fragilité biologique est extrême parce que ses mécanismes de défense sont incapables de répondre rapidement à une agression infectieuse, parasitaire, physique ou carentielle.

Cette lenteur d'intervention des mécanismes de défense, et la fragilisation qui en résulte, est évocatrice d'une lenteur des réponses cytopoïétiques. " La cellule étant l'unité physiologique en même temps qu'anatomique ", tous les états qui comportent une réduction des parenchymes, comme la sénescence, un épuisement des réserves quiescentes, comme l'acromégalie, une freination cinétique, comme l'hypothyroïdie, se caractérisent par une fragilisation aux agressions.

La cancéro-résistance de l'animal est donc cohérente avec une lenteur de sa cinétique cellulaire.

Comme la cellule cancéreuse est dotée de la même cinétique que la cellule normale dont elle dérive, la courbe de végétation de Collins présente un profil exponentiel très prolongé en cas de cinétique lente, au point que l'émergence clinique est reportée au-delà de la longévité du sujet. En fin d'analyse, le cobaye évoque un animal ayant subi une hypophysiolyse, chez lequel la lenteur de la cinétique cancéreuse aboutit à interdire l'induction ou la traduction clinique du cancer de son vivant.

Le problème est posé ; cette hypothèse tend à le circonscrire par une approche biologiquement satisfaisante. Il reste à en envisager le déterminisme et à en considérer les critères.

A - Le déterminisme. Plusieurs éventualités sont possibles.

- soit une lenteur constitutionnelle de la synthèse de l'ADN avec retard de l'accession à la charge d'acide nucléique nécessaire au déclenchement mitotique.
- soit un rapport avec la séquence d'ADN satellite que E.M. Southern vient d'analyser chez le cobaye* après que ces ADN satellites aient été mis en évidence chez les crustacés.
- soit une hypo-réceptivité à la stimuline support de toute cytopoïse active. Dans ce cas, le cobaye serait un mutant dans la lignée des cavia, analogue pour le mammifère humain au pygmée qui est caractérisé par une sécrétion préhypophysaire qualitativement et quantitativement normale, mais une réceptivité minorée à la stimuline, ce qui permet de présumer qu'il est aussi cancéro-résistant.

B - Les critères. Les critères expérimentaux sont possibles mais non disponibles.

- l'analyse autoradiographique de la cinétique cellulaire après inclusions tritiées permettrait la comparaison avec des mammifères de mêmes caractères pondéraux.
- la culture mixte, xenoplastique, associant des cellules de cobaye à celles d'un animal massivement homologue, permettrait de tester toute disparité.
- l'analyse de la stimulation cytopoïétique in vitro par la stimuline hypophysaire permettrait de comparer l'effectivité des cellules homologues de celles du cobaye, à équivalence d'âge.
- la voie paléontologique permettrait de définir si le cobaye se singularise par sa cancéro-résistance de ses congénères phylogéniques contemporains parce qu'il est un mutant d'un survivant plus massif ou le pygmée d'un cavia éteint.

Mais sa filiation est imprécise**. L'espèce domestique serait *cavia cutleri*, mais est-elle réellement indépendante de *cavia porcellus*, *cavia aperea*, *cavia cobaya* ? L'ascendance des rongeurs caviomorphes de Bolivie vient même d'être attribuée aux phiomorphes africains***.

* Nature - 227, 837, 1970 et 227, 794, 1970

** Nous remercions les Prs P. Goret (Alfort), J. Nouvel (Museum National), Fr Petter (Institut de Mammologie) de leur ouverture et de leurs suggestions.

*** CR acad. Sc. 271 D, 172, R. Hoffstetter et Lavocat 1970.

On en arrive à se demander, quand on constate que les indiens péruviens qui nous transmettent l'espèce domestiquée l'élevaient à des fins d'immolation religieuse, (en sacrifiant des milliers d'individus au mois d'août pour s'assurer de bonnes moissons), s'ils n'isolèrent pas à cet effet un mutant qu'ils nantirent d'un attribut mystique en raison d'une particularité morphologique - comme auraient pu être retenus le lapin chinchilla, le pigeon ¹⁹⁶⁰, le chien basset ou l'éléphant albinos - et que l'espèce actuellement sauvage ne soit que le résultat de l'échappée de captivité d'un mutant ainsi sélectionné et fixé.

**

- Actuellement sans critère de confirmation ou d'infirmité, transposons le problème en l'inversant par la recherche d'une sur-cancérisation que produirait un cas d'accélération de la cinétique cellulaire.

Chez le mammifère humain, la progeria paraît en fournir l'exemple.

La progeria est caractérisée par une rapide accession au stade de la sénescence, telle que l'individu, alors qu'il n'aurait pas dû quitter encore celui de l'enfance, devient "un petit vieillard chauve, à la peau flétrie et flasque, au faciès vieillot et ridé, aux muscles frêles, affligé de douleurs osseuses diffuses comme dans les ostéoporoses séniles; d'aucuns sont déjà athéromateux et hypertendus."

Tout se passe comme si le film des stades vitaux successifs se déroulait en accélération avec mort prématurée par rapport aux normes de l'espèce; le sujet qui meurt à 10 ans s'éteint comme un nonagénaire.

Cette succession précipitée des stades vitaux, tant à l'horloge de l'organogénèse - avec l'immaturité que comporte un tel bâclage qui se traduit somatiquement par un nanisme et germinalement par une hypogonadie - qu'à celle de l'involution, évoque un dérèglement de la cinétique cellulaire.

Or la pathogénie de cette affection reste mystérieuse car la recherche d'un facteur hormonal ou métabolique responsable est restée sans résultat: on ne peut invoquer ni hypopituitarisme, ni dysfonction surrénalienne, ni dysthyroïdie, ni vice métabolique inné.

Observons par contre que

- il existe une augmentation marquée de la consommation d'oxygène évoquant une suractivité tissulaire.
- l'augmentation du métabolisme de base, qui reflète l'activité somatique globale, est constatée en l'absence de tout hyperthyroïdisme (Rosenthal, Bronstein).
- en culture, les cellules du progeria "ont une vie considérablement raccourcie" (S. Goldstein)*, nécessitant une accélération du rythme de remplacement.

Ainsi, tant in vivo qu'in vitro, ces constatations sont cohérentes avec une accélération de cinétique cellulaire qui aboutit à épuiser prématurément le potentiel cinétique intrinsèque des clones qui, dans l'espèce considérée, est limité à moins de 100 mitoses. Lorsque l'échappement de l'horloge est déréglé, le poids atteint plus vite l'extrémité de sa course.

Or, au contraire du cobaye qui se caractérise par une cancéro-résistance, la progeria a un taux de cancérisation très élevé qui atteint 10 % de la mortalité lorsque sa longévité réduite lui permet néanmoins d'atteindre la seconde décennie de vie (Syndrome de Werner ou progeria de l'adulte). Ce taux, déjà anormalement élevé si l'on retient l'âge de la carte d'identité, progresserait suivant une ascension exponentielle si l'affection consentait la moindre survie.

**

* S. Goldstein. Lifetime of cultured cells in progeria. Lancet 1969, 1, 424.



En Conclusion

Le mécanisme biologique du phénomène cancéreux ressort de l'évidente causalité d'une formulation mathématique simple.

Le déterminisme de ses variances entre les espèces ressort de l'application d'une loi connue de biologie générale.

Plusieurs problèmes, négligés en raison de leur caractère apparemment accessoire, n'offrent pas de données suffisantes et obligent à l'hypothèse.

L'action préventive

" 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 " (Courtial).

Comment la biologie générale peut-elle intervenir ?

Oberling, dont l'acuité de vision, aux détours d'un cheminement pourtant parallèle, confond, l'évoque explicitement :

" Le cancer ne s'installe que rarement d'emblée. Presque toujours il est précédé de troubles trophiques de l'épithélium que l'on désigne sous des noms très divers et qui sont simplement l'expression d'une réactivité anormale à l'égard de certaines influences. **C'est dans ce domaine qu'il faut chercher et il est parfaitement concevable que les procédés capables de corriger ces réactions anormales soient extrêmement simples**, comme le fer et l'acide chlorhydrique dans le syndrome de Plummer - Vinson*. **Et ceci donne de grands espoirs pour l'avenir.** " (1954).

Comme "il est bon de répéter deux ou trois fois les belles choses " (Platon), observons les paramètres de la dynamique cancéreuse qui permettent une action préventive générale du cancer**.

1° - Stade évolutif et réversibilité de la néoplasie.

Dans l'état actuel et prévisible de nos moyens, le cancer n'émerge cliniquement et n'est décelable qu'à 10^9 cellules***. Une prévention générale ne passe donc pas par la voie du diagnostic préalable mais par celle d'une intervention active d'emblée.

Celle-ci doit tenir compte de ce que la carcinogénèse est un processus permanent au sein de toute colonie cellulaire cinétiquement active, mais que la cancérisation est une traduction exceptionnelle qui survient si un clone dysplasique réussit à atteindre la masse d'irréversibilité.

* Gernez A. La Maladie de plummer-Vinson. PM. 20.4.49.

Gernez A. Intérêt de la Maladie de Plummer-Vinson en Cancérologie. Paris Médical. 14.5.49

Léger L., Gernez A., Auvert J. et Caye P.G. Arch. M. de l'A.D. 1949, 1158

Léger L., Bertrand L., Gernez A., Castaing J. La dysplasie sidéropénique, Maladie de Plummer-Vinson. état précancéreux. PM. 25.XII.51

Moutier. Arch. des M. de l'A.D. Supp. au n° 5. Mai 1951.

** Carcinogénèse p. 139.

*** Cancer p. 17.

Tout le problème consiste donc à lui interdire ce destin exceptionnel par une intervention active, précoce et répétée visant à **le maintenir ou le ramener à un stade de développement où il conserve son caractère de réversibilité.**

Autrement dit, un clône néoplasique mammaire ou bronchique ne représentant à la fin de la première année que 16 cellules, résultat de 4 doublements, il convient de détruire ces 16 cellules, sans attendre l'émergence clinique qui en représente 10^9 ; quitte à recommencer chaque année la procédure si le biotope cellulaire reste inducteur de cancérisation - et jusqu'à ce qu'il cesse de l'être.

Ce qui revient à admettre, par analogie, qu'il est préférable d'absorber le BCG ou le vaccin antipoliomyélitique que de traiter une caverne tuberculeuse ou de récupérer une amyotrophie.

2° - Stade évolutif et taux de guérison de la néoplasie.

Une procédure préventive générale, visant toutes les néoplasies paucicellulaires non émergées, peut-elle être efficace ?

" Tout cancer décelé à son extrême début est curable ". Or, " aucune tumeur ne peut être décelée valablement avant le trentième doublement, c'est-à-dire avant un diamètre de 1 cm " (Lalanne).

Si le cancer est curable à son extrême début, c'est-à-dire à la masse d'émergence clinique qui est de 10^9 cellules, il serait incohérent qu'il ne le fût pas alors même qu'il est encore cryptique.

Si l'on considère que le taux de guérison des néoplasies au stade clinique 1 est supérieur à 80 %, **tout traitement éradicateur qui surviendrait alors que la néoplasie n'est même pas décelée cliniquement approcherait un taux d'efficacité absolu.**

3° - Stade évolutif et quantum éradicateur nécessaire.

La prévention nécessite-t-elle une procédure lourde, de caractère curatif, incapable d'être répétée, sans innocuité et inapplicable socialement ?

Le cancer impose un traitement cytolytique proportionnel à son développement. Pour la chimiothérapie, " ses effets sont presque toujours proportionnels à la quantité de tissu cancéreux " (Adenis).

" Skipper a démontré que, pour une dose donnée d'une substance antimittotique, on tuera toujours le même nombre de cellules, quel que soit leur nombre absolu " (Brulé). " Cela signifie que, si un composé donné, à une dose donnée, réduit à 99 % le nombre de cellules, le taux de celles-ci passerait à 10^6 s'il était de 10^8 , à 10^2 s'il était de 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 " (Mathé).

De sorte qu'**au stade paucicellulaire la moindre réduction massive annihile les chances de survie de la néoplasie.**

La procédure préventive peut donc être légère puisqu'elle requiert un quantum éradicateur inversement proportionnel à la masse néoplasique et que seuls sont concernés par l'action préventive les clônes paucicellulaires asymptomatiques.

Il est " impressionnant de réaliser qu'un accroissement relativement très faible de la mortalité cellulaire suffirait à stabiliser le volume tumoral " (Brulé, J.T. Janvier 1970).

C'est pourquoi l'objectif de la procédure doit être de réduire toute masse néoplasique n'ayant pas atteint le seuil d'irréversibilité de 10^6 cellules pour la ramener à une masse inférieure à celle de fixation qui est de 10^3 cellules en deçà de laquelle elle rentre dans la fraction dysplasique instable et spontanément réversible que comporte à l'état permanent toute colonie cellulaire. Elle doit y trouver un biotope cellulaire, préparé simultanément avec tous les agents susceptibles de favoriser la dominance de la fraction orthoplasique, qui complète l'éradication de la dysplasie ou en retarde la reprise de végétation jusqu'à la procédure suivante. Par exemple, une réduction de 50 % portant sur un clone qui comporte 16 cellules en fin de première année de végétation - ce qui est le cas général des épithéliomas - en retarde l'émergence clinique et modifie par le fait même la fonction de la courbe de Collins dont, ce faisant, le profil ascensionnel est étalé dans le temps.

Si cette procédure est répétée annuellement, avec le même taux réducteur, elle permet d'éradiquer la néoplasie, soit qu'elle la ramène à une masse spontanément réversible, soit qu'elle reporte son émergence au-delà de la longévité normale du sujet, soit qu'elle en retarde l'éclosion clinique à une période de vie qui est caractérisée par la quiescence et la torpidité de toute cytopoïèse néoplasique.

4° - Période élective de l'action préventive.

La période asymptomatique du phénomène cancéreux constitue la période d'élection pour une action préventive.

En effet, "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" (Adenis).

Cette vulnérabilité particulière des clones paucicellulaires se comprend si l'on considère qu'à ce stade les cellules constitutives du magma néoplasique n'ont pas la possibilité de se réfugier dans la quiescence, état protecteur, que favorisent les îlots hypoxiques et les cryptes avascularisées qui se multiplient avec le développement anatomique du cancer.

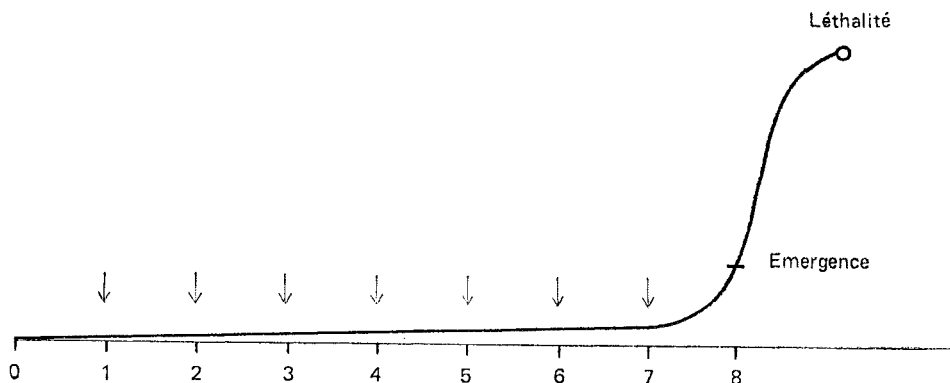
La période de prévention est donc celle où le sujet est considéré comme sain, parce qu'elle se prête idéalement à une procédure visant à interrompre la carrière que débute la néoplasie.

5° - Discontinuité et rythme des interventions.

Une procédure préventive requiert-elle d'être continue, une néoplasie pouvant débiter sa végétation dès le lendemain d'une action éradicatrice ?

Nullement, et la procédure peut être discontinuée et sans incidence sociale.

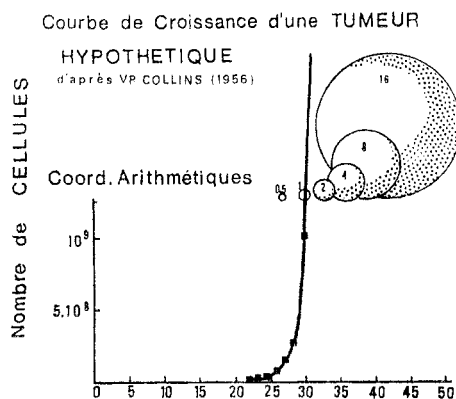
La possibilité d'une discontinuité procède du fait que la période pendant laquelle la néoplasie reste paucicellulaire est très longue ; elle s'étale chez le mammifère humain sur un délai qui atteint généralement plusieurs années pour la majorité des néoplasies.



Latence possible d'interventions d'une procédure préventive systématique

Ce délai est en effet fonction du " temps de doublement " de la tumeur*. Or, " avec un temps de doublement de 60 jours, il faut 5 années pour obtenir un nodule d'un centimètre de diamètre " (Chahinian). De sorte " qu'on ne découvre que les tumeurs de plus d'un centimètre de diamètre qui sont déjà aux 2/3 ou aux 3/4 de leur évolution " (id).

Ainsi, " pour un temps de doublement de 100 jours - plutôt satisfaisant en matière de cancer bronchique - il s'écoule 8 ans entre l'éclosion de la première cellule et le dépistage, et moins de 3 ans entre le dépistage et la mort " (Israel, Chahinian. PM. 1.3.69).



Pour le cancer mammaire, " la détection clinique d'un cancer du sein ne se situe en moyenne que 8 ans après le début réel " (Denoix).

Ce long délai est général. " Il est de 8 années en moyenne pour les cancers malpighiens et de 15 années pour les adéno-carcinomes " (Darland). De sorte que " ce que nous constatons au moment où le cancer se manifeste pour la première fois, même si ce début réel 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).

* " Le temps de doublement en volume étant constant pour une tumeur donnée " (Collins 1956), " la courbe de croissance observée est compatible avec un modèle exponentiel simple " (Rambert, Malaise, Laugier). De sorte que, " si l'on admet que la première cellule cancéreuse a un diamètre de 10 μ , il s'ensuit qu'il faut 20 doublements en volume pour aboutir à la zone de dépistage (1 cm de diamètre) ; au 40ème doublement, la tumeur pèserait 1 kg et l'on entre dans la zone de léthalité ".

Il en résulte que, si une procédure réductrice est renouvelée annuellement, une néoplasie qui met 5 ans pour parvenir à la masse d'irréversibilité court 5 fois le risque d'être éradiquée.

Il en résulte aussi que **l'échec éventuel ou le résultat partiel d'une procédure n'a rien d'irrévocable**, puisqu'elle peut être reprise à un stade pratiquement similaire du développement de la néoplasie ; ce qui permet de la fractionner.

Il apparaît clairement, à l'examen de la courbe de végétation qu'épouse toute néoplasie, que c'est sur le très long segment initial de la courbe que doit être entreprise l'action préventive et que celle-ci est renouvelable, donc peut être discontinuée.

6° - Totivalence des agents d'éradication.

Une procédure de prévention doit viser à nettoyer toutes les colonies cellulaires de leurs clônes dysplasiques paucicellulaires. Cela implique que les agents éradicateurs aient une portée générale.

C'est le cas, et cette polyvalence - qui est un obstacle qui limite leur utilisation en procédure curative où une seule colonie est visée - devient un avantage en procédure préventive générale. **Ces agents, soit isolément, soit en association, concernent toutes les colonies** et leur efficacité est prouvée ; ce sont d'ailleurs les seuls dont on dispose au stade évolué de la néoplasie et ils sont actifs.

Leur nombre est en croissance permanente et s'enrichit chaque année de ceux qui sont élus sur 20.000 composés testés et présentant des signes d'activité.

Purger les colonies de leurs clônes néoplasiques paucicellulaires n'offre donc pas de difficulté. Celle-ci réside plus dans la préparation de cette " chasse " par une stimulation cytopoiétique destinée à amener le plus grand nombre de cellules à la mitose, phase à laquelle elles sont le plus vulnérables aux agents éradicateurs. Le but doit être de réduire à l'optimum la posologie et le rythme d'administration des composés pour en ramener l'effet cytolytique sur la fraction saine des colonies à l'équivalence d'un examen radiographique de routine.

Nous en avons considéré les voies et moyens*.

Il convient de prendre conscience que le stade d'irréversibilité de la néoplasie étant identique chez tous les mammifères, le magma à inhiber n'est pas proportionnel à la taille des espèces. Il est le même de la souris à l'éléphant, en passant par l'humain. Un magma de 10^8 cellules, représentant un nodule de 1 mm, résultat de 20 doublings, correspond à la masse de fixation de la néoplasie chez l'un comme chez l'autre, mais la tolérance des émonctoires au quantum éradicateur nécessaire pour sa destruction est incomparablement plus élevée chez l'éléphant ou l'humain que chez la souris**.

Il convient uniquement, dans la transposition de l'animal à l'humain, de se conformer à la cinétique cellulaire pour le rythme d'intervention et de sensibiliser électivement la néoplasie au composé pour que l'action de ce dernier sur le soma soit minimale***.

* Carcinogénèse p. 173.

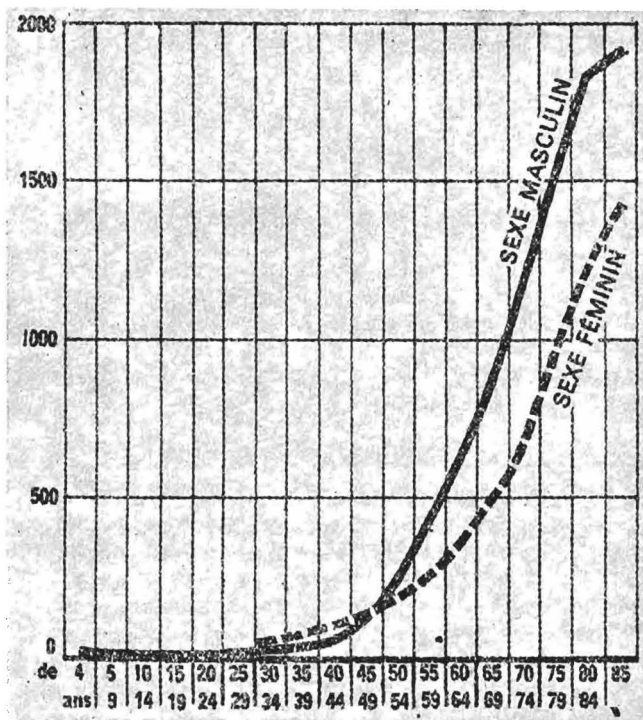
Cancer p. 106.

** Chez laquelle néanmoins ce quantum est toléré.

*** La synthèse de la modalité somatotrope de la stimuline hypophysaire venant d'être réalisée, et sa fabrication semi-industrielle entreprise avec un taux d'efficacité atteignant 25 % du taux du produit naturel, un des éléments fondamentaux de mobilisation à la mitose est actuellement disponible.

7° - Age de l'applicaion d'une action préventive.

L'action préventive doit être instituée, chez le mammifère humain, à l'âge où, quittant sa longévité massique naturelle, il entre de plus en plus dans le "groupe à risque élevé".



Si, à l'aide du Rosenwald, on effectue un sondage que permet la diffusion restreinte de cet exposé, on constate que ses lecteurs mourront en priorité du cancer. "C'est dire la lourde responsabilité qu'on encourrait en instaurant la prévention demain sans organiser son étude scientifique aujourd'hui" (Schwartz-PM. 19.9.70).

C'est dire aussi qu'il faut "limiter le traitement aux candidats à la maladie" (Id.).

Et chacun est candidat.

*
**

Les cartes sont données, les couleurs annoncées, le jeu ouvert à chacun puisque la partie n'est pas commencée. Si nous restons seul, nous ferons une réussite.

BIBLIOGRAPHIE

Descartes	Discours de la méthode
Bernard	Introduction à la médecine expérimentale
Oberling	Le Cancer
Peeters	Le Cancer
Laborde	Le Cancer
Beau	Le Cancer
Denoix	La maladie cancéreuse
Dargent	Pratique cancérologique
Kouchner	Epidémiologie et diagnostic précoce du cancer
Branca	Histologie
Roussy	Anatomie pathologique
Gernez	Néopostulats biologiques et pathogéniques La Carcinogénèse Le Cancer.

A. GERNEZ
CENTRE HOSPITALIER - ROUBAIX

Achévé d'imprimer
le 31-12-1970
sous les presses de
l'imprimerie Verschave
52, rue du Maréchal Foch
59 - Roubaix (France)

2ème semestre 1970

Dépôt légal 1552

Observations sur des remarques ayant une portée générale.

Bibliographie (Manque de).

Quand la compréhension d'un mécanisme résiste depuis plus d'un siècle à une focalisation conceptuelle qui, actuellement, se traduit par l'accumulation de 700.000 publications annuelles, c'est que l'encombrement dissimule la simplicité.

Cette prémisse est le contraire d'un paradoxe. Plus s'élève la meule, plus l'aiguille est difficile à déceler. Plus les apports analytiques sont multiples et enchevêtrés, plus ils forment écran parce que, pour qui entreprend d'en définir le lien unificateur, cette accumulation finit par excéder son potentiel de synthèse.

A l'origine, dès qu'était constatée l'évidente limitation massive des parenchymes et que Cl. Bernard posait que tous les mécanismes biologiques, **"quelque variés qu'ils soient, n'ont toujours qu'un but, celui de maintenir l'unité des conditions de vie dans le milieu intérieur"**, la simple application du principe de causalité rendait patent que l'hyperplasie cancéreuse n'a qu'un but, celui de maintenir l'unité des conditions de vie de la masse des parenchymes*. Cette justification biologique du phénomène cancéreux, mécanisme supplétif de défense, s'imposa aux premiers observateurs, tel le naturaliste Maeterlinck pour qui le cancer apparaissait comme dû "au zèle intempestif des éléments chargés de la défense de l'organisme", tel Mignot pour qui l'appauvrissement des parenchymes "portait en lui-même" la raison du déclenchement du processus cancéreux. Cette justification du phénomène contraste par sa simplicité avec l'immensité de l'appareil mis en place**. Quand un enfant demande : "A quoi ça sert, le cancer ?", il a déjà parcouru, d'emblée, les 2/3 du cheminement.

Cette vision simple de la réalité était aisément perceptible lors des premières théories explicatives, de Virchow et de Lumière, basées sur la nature "cicatricielle" du cancer, dès lors que la cicatrisation s'impose à l'évidence comme un processus de défense.

A partir du moment où cette vision s'obscurcit en s'encombrant d'une multitude de données, la complexification du problème tendit à le rendre insoluble, ce dont prit acte Nicolle en 1932 : "Son secret est bien gardé et constitue

* Newton explicite clairement cette unité causale qui intègre des données phénoménales multiples. "La nature ne fait rien en vain, et ce serait faire des choses inutiles que d'opérer par un plus grand nombre de causes ce qui peut se faire par un plus petit. Il ne faut admettre de causes que celles qui sont nécessaires pour expliquer les phénomènes. Les effets du même genre doivent toujours être attribués, autant qu'il est possible, à la même cause". Ce qui est valable en physique l'est autant en biologie, et même plus en raison de l'élimination plus rapide du phénomène hasardeux et inconséquent.

** "En vérité, la découverte échappe à une organisation rationnelle" (E. Toulouse. S et V 1914 p. 415).

un problème qui ne sera jamais résolu puisqu'il dépasse les capacités du cerveau humain". Pour parfaire cet hermétisme, il ne restait que de confiner la recherche de la solution dans une discipline délimitée, qui est devenue une chasse gardée à laquelle n'essaye même plus de participer le pathologiste général qui s'y sent braconnier ni le biologiste général qui a préféré aller à la pêche à la molécule.

La fermentation interne qui résulta de ce milieu clos aboutit à un météorisme boursoufflé, avec péristaltisme anarchique qui n'arrive pas à se libérer de l'a priori, pourtant suspect d'emblée en raison de sa singularité, qui veut que le phénomène cancéreux soit "un fait absolument unique, sans analogie avec ce que nous connaissons actuellement de l'évolution des maladies humaines ou animales" (Lecène).

Au terme d'un chemin des écoliers, aussi savant que prolongé, qui aboutit à n'avoir défini depuis un siècle ni le mécanisme du processus cancéreux, ni l'ébauche d'une prévention générale, il est utile de considérer la période initiale de l'historique de cette faillite. On est alors confondu par le caractère ténu et subjectif qui fit obliquer le cheminement vers l'errance. Il s'en est fallu d'un rien, d'un souffle, d'une humilité consentante, d'une arrogance active pour qu'un siècle soit gagné ou perdu.

Ce report dans le temps n'est pas un exercice gratuit mais une leçon. Il montre que, dès qu'on embraye en prenant la moindre liberté avec les principes simples et fondamentaux, on va de corrections en correctifs vers un système de plus en plus complexe et éloigné du réel, par une progression de plus en plus irréversible.

Cette leçon, au stade actuel, a une double application.

La première concerne directement l'objet de la remarque.

Une large bibliographie est inutile; non pas parce que les références qu'il est d'usage de présenter sont rarement consultées par le lecteur, alors que l'auteur en a généralement pris connaissance, mais parce que la simplicité du mécanisme requiert que les jalons de son examen s'y conforment.

Nous avons donc comblé la lacune signalée par une liste caractérisée par sa qualité, parce que cette dernière procède du choix, et sa brièveté, parce que la longueur procède de l'érudition.

Le mécanisme du processus cancéreux est simple et explique avec clarté toutes les règles générales d'observation auxquelles le phénomène obéit et qui sont consignées dans n'importe quel précis; il satisfait en outre, lorsqu'on lui en soumet les données, à la compréhension de n'importe quel problème particulier, aussi déroutant qu'il se présente, qui se pose à chaque moment de l'expérience ou de l'information de chacun.

La seconde application de cette leçon est la nécessité, pour l'élaboration d'une action préventive générale, d'un départ étroitement conforme aux principes simples qui en sont les fondements. En dévier dès le début mènerait probablement à un nouveau périple de plus en plus savant et de plus en plus stérile et irréversible. Parlons clair.

Les expérimentations actuellement entreprises sont des tentatives utiles parce qu'elles font enfin prendre conscience que la prévention ne doit pas viser le stade d'émergence de 10^9 cellules mais s'adresser aux stades initiaux de la végétation cancéreuse.

Elles expulsent la prévention d'une immuabilité stérile en la sortant du cul-de-sac de 10^9 cellules. L'application au mammifère humain peut être immédiatement entreprise sous réserve d'innocuité; les test animaux en affineront et allégeront progressivement la procédure. L'essentiel est que soit évité

de nouveau un dérapage initial dont nous avons constaté les effets. "Rien ne sert de penser, il faut réfléchir avant", et aussi pendant, tout au moins au début, quand c'est encore possible.

Nous vivons ce début. Le piège à éviter est que la hâte n'aboutisse, d'entrée, à ignorer ou négliger le paramètre que constitue la variabilité de la cinétique cellulaire entre les espèces, interdisant toute transposition des résultats d'un mammifère à un autre. En effet, si l'on se limite, comme c'est l'usage en pharmacodynamie, à des équivalences de masses et de doses, on obtiendra des résultats qui s'avéreront négatifs dès qu'on transposera les mêmes étalement et rythme d'application à un autre mammifère, ou absurdes en ce que le temps biologique excèdera le temps physique si l'on observe les règles de l'équivalence ; ces résultats, publiables dans le premier cas, impubliables dans le second, aboutiront à l'abandon ou à une complexification génératrice de dégradation, suivant un processus déjà observé.

Pour éviter la mortinatalité, la matière expérimentale comme la matière cellulaire ne requiert, au cours de son embryogénèse, période délicate et fragile, que le maintien d'un biotope simple mais protégé.

Théorie immunologique (Espoirs portés par la)

La théorie immunologique est affectée d'un grave cancer. Ses intimes, les mieux placés pour en prendre conscience*, la savent perdue. Ils l'ont donc confinée à la chambre, où elle est encore capable de quelques pas jusqu'à son fauteuil immunothérapique, et ont annoncé à la cantonade qu'elle devait s'absenter pour un voyage prolongé mais qu'ils savent sans retour*.

On continuera à l'invoquer tant que son silence sera coupé de rares mais rassurants bulletins de santé.

A cet égard, une considération simple et dépouillée de la moindre nuance de subjectivité s'impose. Avoir raison ou se tromper est un droit imprescriptible que l'on acquiert en naissant et que nous invoquons. Le pouvoir, ou le devoir, de le communiquer est un droit ou une obligation dont chacun est l'arbitre. Mais l'expression ne peut en varier suivant le support, s'inverser suivant qu'il procède de la téléphonie avec ou sans fil. La matière concernée, pas plus que toute autre et plutôt moins, ne se prête à une telle obscurité que n'éclaire pas l'entendement commun.

Si l'approche immunologique est bonne, il faut la défendre. Si elle est fausse, il faut le dire. Deux millions de nouveaux cancéreux, en Europe, chaque année, sont concernés et soumis à cette alternative.

Immunothérapie (Valeur de l')

L'immunothérapie est l'application à la colonie immunocytaire d'un phénomène connu de biologie générale, actif pour n'importe quelle colonie, in vitro comme in vivo, démontré par Binet, qu'on appelle retro-action ou feed-back.

Ce phénomène d'inhibition est spécifique de la colonie concernée et de la protéine homologue ; il n'est pas spécifique de l'individu et peut être supporté par des protéines homologues allogènes, si elles sont tolérées.

* Carcinogénèse p. 127.

* Disc. recipiend. Edinb. 1970.

!Il est applicable à toute cytopoïèse et, de ce fait, porte de grands espoirs*

Lorsqu'il est utilisé dans un but thérapeutique, la dénomination d'homéothérapie, parce que générale et donc plus exacte, devrait être substituée à celle d'immunothérapie.

Ce dernier vocable porte en lui-même un leurre sur la nature du phénomène utilisé, et, par ailleurs, étant restrictif, tend à en restreindre l'exploitation.

S'il est maintenu, on sera amené à pratiquer le feed-back ou homéothérapie comme Monsieur Jourdain faisait de la prose ou à lui adjoindre les termes de mammothérapie, gastrothérapie, colothérapie, etc. Observons-en l'évidence en considérant les protocoles des "méthodes immunothérapiques" présentés au congrès de Houston.

L'immunothérapie a dominé le 10^e Congrès du cancer

Reportage Tribune Médicale - Service international

HOUSTON, TEXAS.—L'immunothérapie contre les tumeurs malignes, à mi-chemin à peine du laboratoire, commence à rassembler une suite de témoignages cliniques, ont indiqué les rapports présentés au 10^e Congrès international sur le cancer. Des succès isolés, dans un domaine de problèmes de

traitement du cancer toujours plus étendu, ont été rapportés pour l'immunothérapie soit seule, soit en combinaison avec la chirurgie ou des agents chimiques, à un degré que l'un des orateurs a reconnu comme ayant été « à peine prévu » lorsque le Congrès s'est rassemblé la dernière fois il y a quatre ans au Japon.

Un type d'approche a été rapporté par le Dr Edward T. Krentz et ses collaborateurs de la Tulasne University, qui ont appliqué trois méthodes immunothérapiques légèrement différentes chez

Le facteur immunologique n'y apparaît que dans le titre des communications.

- administration aux malades "de leurs propres cellules tumorales qui ont été cultivées et irradiées à des doses de 10.000 à 40.000 rads" (Tulasne University. E. Krentz et coll.).
- "implants de cellules tumorales viables broyées provenant d'un partenaire d'un groupe correspondant" (id.).
- culture des cellules tumorales "provenant de malades de groupes assortis (plutôt que d'utiliser une tumeur fraîche broyée)" puis application de transfusion croisée. (id.).
- En Allemagne, obtention "d'une réponse aussi bien en procédant à des injections croisées de matériel tumoral (trypsiné et irradié) à des malades de groupes assortis qu'en injectant aux malades leur propre matériel cellulaire après l'avoir cultivé avec une lignée de cellules de fœtus humain, puis irradié. Pour chaque méthode, la dose est de 2 à 3 millions de cellules pendant un peu plus d'une semaine" (Hartman).
- En France, cette thérapeutique tissulaire par administration de protéines cellulaires homologues, d'origine tumorale ou non, s'est surtout focalisée sur les cancers de la colonie leucoblastique ; avec des résultats probants.

* Cancer p. 89.

Bien entendu, quand on a tenté d'obtenir la même quiescence de cancers issus d'autres colonies que la leucoblastique on a échoué à chaque fois. Il est évident que la procédure étant spécifique ne peut être que spécifiquement opérante.

Il est tout aussi clair que l'immunothérapie atteint à la réalité d'application pour la colonie immunocytaire parce que, application erronée d'une erreur de principe, elle confirme que "une erreur peut devenir exacte, selon que celui qui l'a commise s'est trompé ou non".

Hybridation cellulaire (Omission de l')

L'hybridation implique que chaque procréateur apporte son stock chromatique, qui supporte son individualité génotypique, et que la fusion des deux apports aboutisse à rétablir l'unicité par conjugaison des loci homologues.

Or le coït incestueux ou adultérin de deux cellules déjà complétées peut être techniquement possible, mais ne s'observe jamais dans des conditions normales, même à l'examen non traumatisant au microscope en contraste de phase.

La prouesse artificielle n'est pas le lot commun ; la voltige au trapèze est admirable, mais ne constitue pas un procédé normal de déambulation.

Au demeurant faut-il conserver aux mots leur valeur, sous risque de confusion.

En effet, communier n'est pas consommer. Le boa fusionne avec le lapin, au point qu'il en acquiert une déformation évocatrice, mais sans créer une nouvelle entité même s'il incorpore, et d'aventure conservait, des éléments constitutifs de son partenaire de "fusion".

De même, parce qu'elle est dotée d'une activité fibrinolytique, la cellule cancéreuse peut happer la cellule saine adjacente, qu'elle soit vivante ou morte. Cette cytophagie constituait d'ailleurs un obstacle à la culture des cellules cancéreuses que Fisher tourna en 1929 en lui adjoignant du tissu normal.

Que la cellule cancéreuse puisse à cette occasion se surcharger de matière chromatique, même s'adjoindre des éléments géniques, voire acquérir de cette cooptation une particularité antigénique due à l'adoption d'une protéine virale parasite, est accessoire. En matière d'aneuploïdie, c'est le premier pas qui compte et la cellule cancéreuse l'a franchi.

L'individualité cellulaire est une constante qui tend naturellement à se rétablir. Quand, partant d'associations xenoplastiques, Wolff aboutit à des "organes chimères", l'individualité, aussi intriquée soit-elle, subsiste et "chaque organe est capable de se cultiver seul, mais la tumeur isolée est incapable de se multiplier et périlite", retrouvant sa vitalité et son pouvoir invasif des tissus sains si on lui adjoint du tissu embryonnaire. L'école de Leighton avait déjà montré que le tropisme de la cellule cancéreuse est de nature nutritionnelle et que "l'invasion varie suivant les fibres du substratum".

De sorte que, la matière étant déjà encombrée d'une surabondance de données réelles, il est inutile d'y adjoindre des apports artificiels, qu'on ne constate jamais dans la réalité, et qui de surcroît sont contestables.

Tumeurs mélaniques (Congrès prévu en Australie sur l'antigénicité des)

Les tumeurs mélaniques ravivent une attirance vers l'immunologie dont on ne se détache qu'à regret parce que "il y a des femmes dont l'infidélité est le seul lien qui les attache à leur mari".

Considérons les fondements de ce dernier recours de la théorie immunologique. Si la tumeur mélanique se comporte comme un antigène, on peut logiquement conclure que son éclosion et son développement sont permis par une défaillance de la défense immunitaire de l'hôte pour la contenir ou s'y opposer. Or, "l'antigénicité des mélanomes malins est établie dans 30 % des cas"; donc, dans ces 30 % de cas, il est logique, en tout cas licite, d'incriminer une défaillance immunitaire.

Comment l'immunocyte devient-il défaillant? En raison de l'existence d'un manteau d'anti-corps "bloquant" autour de la cellule tumorale mélanique, qui, en la protégeant de la voracité de l'immunocyte, condamne ce dernier à l'impuissance et ouvre la voie au cancer. Le chien de garde immunocytaire happe moins facilement la boule de billard au relief émoussé que l'os habituel.

Bref, antigénicité possible de la tumeur, écran "bloquant" l'action du lymphocyte, il reste à constater que quelques cas présentent une réactivité immunitaire, ou au contraire que d'autres présentent une dépression immunologique (à un moment de l'évolution de n'importe quel cancer toutes les colonies somatiques sont déprimées, dont l'immunocytaire), pour établir des statistiques, puis définir des corrélations croisées ou obliques, c'est selon, d'un riche polymorphisme.

Cette causalité établie, et en vertu du principe de Borst sur l'unicité du mécanisme cancéreux que l'on ramasse après l'avoir jeté, il est clair que ce qui est valable pour une colonie l'est pour toute autre. On obtient une dernière bouffée d'oxygène pour la théorie immunologique.

Considérons le statut du mélanocyte en ce qui concerne son antigénicité, c'est-à-dire la reconnaissance ou la méconnaissance de l'organisme envers ce constituant au cours de l'ontogénèse. Est-il "reconnu", et donc admis; "inaccessible", et donc intrus et réactigène; oublié, et donc toléré d'une manière variable?

Observons son statut cellulaire par quelques données simples d'histologie.

Normalement, les cellules mélaniques sont situées dans l'épiderme. Quels sont les rapports de l'épiderme avec le réseau de drainage et d'information? - "L'épiderme est dépourvu de vaisseaux; sa nutrition est assurée par la diffusion des matériaux nutritifs venus des vaisseaux sanguins du derme" (Beylot).

Comment donc vivent les cellules mélanocytaires? - Elles "puisent dans le derme sous-jacent des substances avec lesquelles elles élaborent du pigment mélanique (chromatocytes épithéliaux) qu'elles cèdent aux cellules malpighiennes" (id.).

Ainsi donc, isolées du réseau vasculaire, les mélanocytes sucent dans le derme leur nourriture. Où renvoient-elles leurs élaborats et leurs déjections nécrocytiques? Elles les déposent sur place et ces résidus sont repoussés progressivement, toujours d'une manière centrifuge, vers les couches superficielles du tégument avec lesquelles ils desquament.

De la simplicité passons à l'évidence. Le sujet nordique qui, inaugurant ses congés par une photo-stimulation intense, précipite les fonction et cytopoïèse de son épiderme par une brusque irradiation infra-rouge et celles de ses mélanocytes par une stimulation ultra-violette simultanée, constate que cette accélération cinétique se traduit non par une desquamation progressive mais par une véritable exfoliation des couches épidermiques. L'élimination extérieure des nécrocytes et élaborats mélaniques est d'autant plus nette que la surface

sous-jacente est apigmentée. Le sens du rejet des déchets protéiniques et pigmentaires est donc celui d'une extériorisation et non d'une résorption. En regard de l'organisme, ces protéines nécrocytaires et élaborats n'ont pas lieu d'être reconnus puisqu'ils échappent au drainage.

Même si, au cours de l'ontogénèse, ces déchets ont pu être "reconnus" ils tendent à retrouver le caractère d'antigènes "inaccessibles" comme les spermatozoïdes, le cristallin, la myéline, les phanères et d'autres constituants ectodermiques. La mémoire immunologique s'estompe quand elle a été peu sollicitée ou n'est plus aidée (ce qui justifie les vaccinations "de rappel").

Dans des conditions normales, il est naturel que l'organisme, et singulièrement la colonie qui a la charge de la défense immunitaire, ne "reconnaisse" pas parce qu'ils sont "inaccessibles" ces constituants qui sont isolés de la voie vasculaire de drainage et dont les déchets nécrotiques et métaboliques lui échappent.

Il est aussi naturel que la réactivité se déclenche envers eux s'ils deviennent "accessibles", au point d'inonder l'organisme et de provoquer, parfois, une mélanurie, quand, la basale étant rompue, la tumeur mélanique transforme un antigène "non reconnu" jusqu'alors en antigène déferlant.

Ce qui est surprenant n'est donc pas de constater une réactivité dans le cas où une structure histologique non reconnue ou oubliée acquiert une aberrance anatomique et un statut endocrine anormaux qui sont une novation pour l'organisme, mais d'observer que cette réactivité n'est pas constante mais se limite à une fréquence de 30 %.

Autrement dit, comment se fait-il que "la tumeur mélanique ou des métastases de la tumeur se produisent chez des malades chez lesquels on ne découvre pas d'anticorps" ?

Cette constatation est d'autant plus déconcertante que l'époque se prête à la découverte de la fréquente intolérance de l'organisme à ses propres constituants et comptabilise à la hâte les réactions auto-immunes, témoins de brouilles de famille où pourtant chacun se connaît et est "reconnu", et dont on ignorait la fréquence hier.

Comment donc les tumeurs mélaniques échappent-elles, dans 70 % des cas, à la réaction immunitaire.

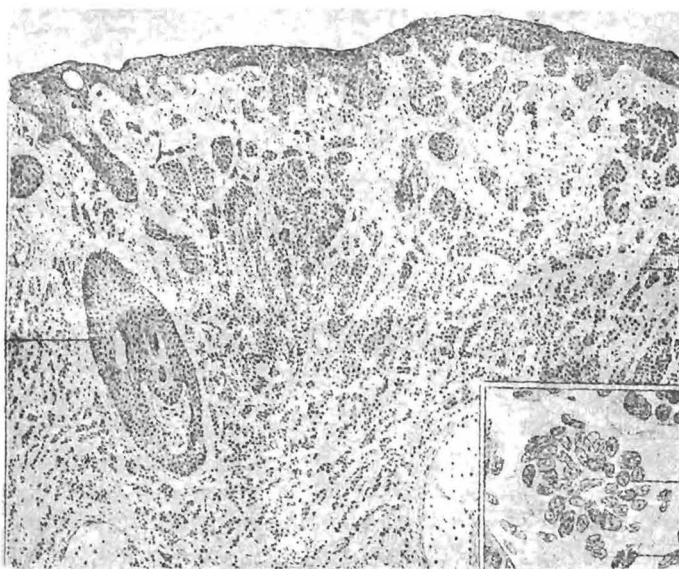
Simplement parce que la quasi-totalité des individus sont porteurs de formations mélaniques, incluses dans le derme, et bénignes, que "peau apparemment saine et anomalie cutanée préalable paraissent notions subjectives et données rétrospectives bien sujettes à caution" en raison du fait qu'elles dépendent "du pouvoir séparateur de l'oeil" (Spitalier), que "les mélanomes mâtins cutanés apparaissent presque une fois sur deux en peau apparemment saine, une fois sur 3 sur anomalie préalable congénitale, une fois sur 5 sur anomalie préalable acquise" (Id. VM. nov. 1970).

"Qu'il nous suffise de savoir que ces tumeurs prennent naissance à partir des mélanocytes soit en peau saine, soit sur un lentigo qui préexiste ou dans un naevus pigmentaire généralement fonctionnel" (Chomé, id.) pour nous demander quel était le stade de reconnaissance par l'organisme de ces foyers maternels.

Or, ces naevi bénins, hyperplasiques ou tubéreux, "résultent d'une infiltration du derme par les cellules mélanogènes isolées ou disposées en boyaux, en colonnes, en nids" (Ducuing).

De sorte que la cellule mélanique et son élaborat, étant "reconnus" au cours de l'ontogénèse, la réactivité envers eux s'estompe chez les porteurs.

Quand survient la rupture cancéreuse de la basale et la diffusion dans le derme et les viscères, la réaction antigénique ne se produit pas puisque, préalablement "reconnue" et donc tolérée comme les autres constituants de l'organisme, cette diffusion n'est pas antigénique.



- Mélanome bénin (naevus cellulaire).

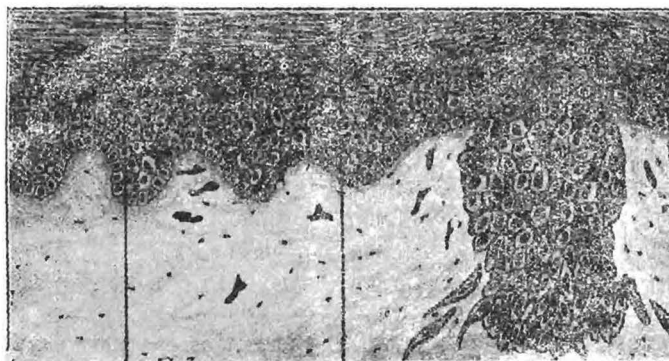
Petite tumeur se présentant à l'œil nu, sous la forme d'un naevus légèrement saillant de teinte brun café au lait.

L'examen histologique montre un épiderme légèrement hypertrophié et un derme infiltré par des amas et des traînées de cellules naeviques, mélanoblastiques. Entre ces amas cellulaires, les cellules du stroma sont chargées de pigment.

C'est pourquoi "on ne trouve pas dans tous les cas de mélanome des antigènes tumoraux spécifiques. Quand on en trouve, ils sont, en général, spécifiques pour chaque malade" (Veronesi).

De sorte que, quand d'aventure - 30 % des

cas - l'envahisseur n'a pas été préalablement reconnu ou a été oublié, il se comporte en intrus contre lequel le chien de garde immunitaire aboye s'il flaire une odeur de famille ou mord si le fumet lui paraît étranger, d'autant plus vite qu'on le stimule : "l'immunothérapie active a donné quelques rares succès" (Mayer, Colon).



- De gauche à droite : peau saine, naevus plan, naevus tubéreux.

Quant à l'immunothérapie passive, elle est inopérante parce qu'elle ne peut dissocier les constituants de l'hôte occasionnel. Pour le lymphocyte d'emprunt, le fumet est le même. " L'immunothérapie passive n'a pas donné de résultats " (id.).

Que des anticorps " facilitant " en émoussant le relief de l'intrus antigénique ou " bloquant " pour la dent préhensive du gardien immunitaire puissent rendre compte du mécanisme, ils n'en élucident pas la dynamique.

L'antigénicité de la tumeur mélanique est naturelle dans son existence comme dans son inconstance ; comme elle l'est, avec les mêmes attributs, pour les tumeurs de toutes les autres colonies qui ne sont pas " obligatoirement " reconnues* ; comme il est naturel que, née dans les terres australes, la théorie immunologique y retourne exhaler son dernier souffle.

La défense lymphatique (Séduction dangereuse d'une proposition qui nie)

La voie lymphatique n'est pas réactigène à la diffusion cancéreuse. Prétendre le contraire est nier l'évidence. Nier l'évidence est attentatoire à la considération qui est légitimement due au jugement de quiconque s'il est averti, et illicite s'il ne l'est pas. Le critère d'une évidence n'est pas par ailleurs qu'elle soit soumise à un congrès, mais bien son exactitude qui ne dépend aucunement de son mode d'explicitation ; à cet égard, au demeurant, l'opinion pouvant être variable est accessoire : " Nous sommes exacts, nous autres solitaires, parce que nous ne sommes point distraits par le fracas " (Voltaire).

Reprenons l'exemple du cancer mammaire.

- Quand il essaime, il utilise avec prédilection la voie lymphatique qui apparaît bien plus consentante à ce viol que réactigène. Si la défense contre le cancer se fait par la voie lymphatique, il est pour le moins surprenant que ce soit précisément cette voie que le cancer utilise pour disséminer.
- Les relais ganglionnaires sont colonisés sans signes de rejet ni de lutte. Une telle coexistence pacifique des éléments en présence évoque peu un antagonisme, mais plutôt une parfaite indifférence. Quand cet accueil est nuancé, il affecte non le tableau d'une répulsion ou d'une rixe mais la banalité des signes de gêne mécanique, " d'ébranlement tissulaire " et, éventuellement, de congestion inflammatoire par infection associée.
- Quand le thérapeute intervient pour détruire les cellules cancéreuses par radiations, il stérilise sans remords le système lymphatique régional dans un acte que l'expérience a érigé en règle. Il ne tient aucun compte des quelques avis qui lui sont donnés sur le danger d'une telle réduction du potentiel lymphatique local parce que, devant la nécessité, seules comptent l'expérience et la statistique, et que ces conseillers sont d'ailleurs les mêmes qui préconisent une stérilisation systématique, préventive d'une implantation de cellules errantes, des relais ganglionnaires, dans le Hodgkin.
- Quand il passe la main au chirurgien, celui-ci complète la réduction par une exérèse, sans aucun remord si le pathologiste lui adresse un constat de

négativité. Il met si peu en balance l'importance d'une rémanence de cellules cancéreuses avec l'intérêt de conserver un potentiel lymphatique résiduel qu'il renvoie le foyer amputé pour une procédure complémentaire de radio-stérilisation qui ne laisse aucune chance de survie au système lymphatique régional.

- La guérison procède-t-elle donc de l'activité lymphoïde générale sans que la voie et les individus lymphatiques locaux y participent ? - L'action du chimiothérapeute qui succède se traduit par une immuno dépression générale qui complète et parfait la réduction du potentiel lymphatique local. A telle enseigne qu'il n'arrête son action immuno-dépressive que lorsque la colonie leucoblastique donne des signes de défaillance irréversible. Il est pour le moins surprenant que ceux qui se distinguent le plus dans cette action chimiothérapique la développent et la précisent s'ils en récusent le bien-fondé. S'il est vrai que les systèmes d'organisation meurent de leurs contradictions internes on prépare un corbillard.

En réalité, tous ces procédés et actes sont réducteurs de la masse et de la fonction lymphoïdes à quelque égard. Or, non seulement ils se sont imposés par l'expérience, mais ils constituent même les seuls agents de la thérapeutique.

Aberrance parathyroïdienne (Nature cancéreuse symbiotique de l')

Nous avons choisi l'aberrance parathyroïdienne comme exemple de commensalisme cancéreux parce qu'il résolvait du même coup un problème d'organo-génèse.

Que cette proposition surprenne prouve que les données se figent rapidement, car du jour où l'on constatait qu'une métastase thyroïdienne pouvait guérir un myxoedème post thyroïdectomique la notion de possibilité de statut symbiotique du cancer s'imposait.

Que cette proposition ait séduit prouve que ses fondements anatomiques, histologiques, embryologiques et biologiques sont solides*. Ils sont d'ailleurs étayés par les apports les plus récents (PM. 5-XII-70) sur la délimitation de la frontière entre le bénin et le malin car, pour dissocier un adénome du cancer parathyroïdien, " ni l'histoire clinique, remontant fréquemment à plusieurs années, ni les examens biologiques ne permettent de conclure quant au processus histologique ".

Bien plus, la notion symbiotique s'impose quand on constate le phénomène de bascule entre l'activité de la métastase ganglionnaire et celle de la tumeur : les glandes " seront d'autant plus atrophiées que la tumeur sera plus active ; exceptionnellement on trouvera associé cancer et hyperplasie ".

La redifférenciation, le retour vers le normal, sont constatés, associés à la restitution d'un statut de bénignité en dépit de l'aberrance. " Il existe des cas rares, mais qui semblent authentiques, de guérison... Le plus souvent, après une période variable allant de quelques mois à plusieurs années, la récurrence (surtout locale : parathyroïdes, ganglions, nodules sous-cutanés) survient, caractérisée par la réapparition de troubles métaboliques, se situe du même côté ou du côté opposé, **garde parfois l'aspect bénin** mais possède fréquemment les critères de malignité ". On constate donc que la métastase régionale " garde

* Carcinogénèse p. 31.

parfois l'aspect bénin " et vit en symbiose avec l'organisme pendant des périodes prolongées " allant de quelques mois à plusieurs années ". Or ces constatations concernent des formes ayant fait la preuve de leur malignité et ayant été opérées, c'est-à-dire des récidives.

Si l'on considère que les formes symbiotiques d'emblée, évoluant dans ce statut d'une manière suffisamment prolongée pour ne pas faire l'objet d'un étiquetage de cancer, sont à placer dans la statistique au même titre que leurs soeurs d'évolutivité plus rapide ou de survenue plus précoce, on saisit clairement que l'aberrance parathyroïdienne puisse passer pour une particularité anatomique normale tant que la symbiose persiste.

Le critère histologique ? - Il n'a qu'une valeur très relative : " L'examen histologique garde une valeur d'orientation certaine surtout si on le confronte avec les données anatomiques ; cependant, c'est l'évolution, conditionnée par la disparition ou le retour de l'activité fonctionnelle endocrine, qui reste le critère de malignité le plus sûr, car **tous les aspects microscopiques réalisés par les adénomes sont reproduits par les carcinomes** si bien que l'on peut individualiser des formes dont les critères de malignité sont très discutés et de valeur inégale ".

On ne peut mieux décrire la possibilité d'une symbiose cancéreuse, même après que le caractère malin du processus ait été parfaitement étiqueté ; du commensalisme au parasitisme, en passant par la symbiose, toutes les variables sont observables dans l'association, et l'aberrance parathyroïdienne " normale " se situe au niveau du commensalisme, ce pourquoi l'anatomiste se la réserve et ne l'offre pas au pathologiste, qui ne saurait d'ailleurs qu'en faire.

*
**

Ne quittons pas cette notion de symbiose et de réversibilité qui constituent les attributs de la néogénèse à ses stades initiaux, parce qu'il importe de s'y adapter dès lors que s'ouvre à la conscience le fait que ces stades sont ceux par lesquels le cancérologue est concerné dans l'application d'une procédure préventive.

Tant qu'il n'affrontait le processus qu'au delà du seuil de détection clinique, c'est-à-dire au-dessus de 10^9 cellules, son irréversibilité et son parasitisme s'imposaient à lui comme des constantes.

Dès qu'il porte sa vision sur le segment situé en deçà de 10^6 cellules, il constate que les relations des associés hôte et tumeur sont variables et non statiques. Elles changent avec le stade évolutif, avec le biotope cellulaire et le développement massique. Elles partent, anatomiquement, de l'instabilité en deçà de 10^3 , passent par la fixation à 10^3 et atteignent l'irréversibilité à 10^6 . Elles partent biologiquement de la symbiose, passent par la synecie (neutralité) et le commensalisme pour aboutir au parasitisme.

Nous en avons vu un exemple avec l'aberrance parathyroïdienne. Il est évocateur parce que les cancers des colonies à vocation endocrine sont soumis à un feed-back plus direct, plus freinateur et donc permissif de l'observation de masses cancéreuses macroscopiques alors qu'encore symbiotiques. On aurait pu prendre l'exemple dans toute autre colonie endocrine, comme la thyroïde métastatique bénigne. C'est d'ailleurs pourquoi les cancers des glandes endocrines paraissent exceptionnels ; parce que, plus longtemps symbiotiques ils sont plus longuement tolérés et émergent moins à la statistique.

Mais cette notion n'est pas limitative et concerne toutes les colonies, dont les plus exocrines. Restons sur l'exemple de la colonie mélanique dont le cancer, pour la simple raison qu'il est coloré et privilégié par sa topographie superficielle, peut être détecté macroscopiquement aux stades initiaux non décelables pour une localisation viscérale. On constate la même réversibilité dont rend compte les évolutions abortives et la même variabilité biologique dont rend compte la différenciation.

- Considérons les mélanoses circonscrites (dites de Dubreuilh). Le vocable de mélanoses de Buridan serait évocateur. " Ces mélanoses sont de coloration variable selon les moments et les endroits, maculaires de contours volontiers géographiques, capables d'extensions et de rémissions spontanées. Ce comportement étonnant se termine dans une proportion mal définie (environ un quart) par un mélanome malin. Celui-ci, selon Yutaka Mishima, serait un mélanocyte malin, plus débonnaire que les autres dits naevocytomes malins " (Spitalier VM. Nov. 70).
- Voyons donc ces derniers. Peut-on affirmer que leur évolution sera irréversible dès lors qu'on les décèle à des stades initiaux de leur végétation par le cytodiagnostics précoce ? - " Le cytodiagnostics (Papanicolaou) ne peut apporter aucun apport intéressant dans le diagnostic des lésions " (Chomé. id). En fait, il amènerait chez le cancérologue tous les porteurs de grains de beauté à une période ou l'autre de leur vie.
- De sorte que l'histologiste, qui répugne à trancher du devenir de ces stades par pile ou face, est contraint de procéder à un contrôle qui ressort généralement d'une autre discipline, celui de la carte d'identité et des extrémités. " En effet il peut arriver qu'une lésion mélanique soit en période extensive sans pour autant correspondre à une tumeur maligne et tous les anatomo-pathologistes ont été parfois embarrassés pour trancher un mélanome jonctionnel en période d'extension et un mélanome malin authentique relativement débutant. On retiendra toujours la notion d'âge et de topographie. Le mélanome jonctionnel est banal chez l'enfant ; il sera d'autant plus inquiétant chez un malade plus âgé et si la localisation est plus proche d'une extrémité distale d'un membre et tout **particulièrement** le pied " (id.).

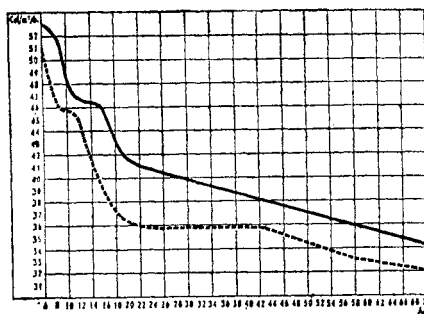
C'est pourquoi " le génie malin de chaque tumeur, pour chaque localisation et pour chaque individu est déterminé par un nombre de facteurs trop considérable pour que la seule étude morphologique puisse permettre de le circonscrire ". Il convient d'intervenir sur ce génie malin aux stades auxquels, son devenir étant incertain, la moindre action orthoplasante ou éradicatrice va faire pencher la balance dans le sens abortif et préventif. Il serait encore moins admissible de rester passif si l'on considère que " plus une tumeur est fertile, plus le nombre de cellules immatures est grand " (id.) et plus l'est sa vulnérabilité qui est proportionnelle à ce coefficient.

*
**

Nous avons vu que cette action préventive générale doit s'instituer lors de l'ascension de la courbe d'incidence, c'est-à-dire à la quarantaine, pour être abandonnée à la période de sénescence avancée, c'est-à-dire lorsque l'organisme tend à se transformer en bloc de collagène au sein duquel les colonies cinétiques maintiennent les niveaux homéostatiques, indispensables à la survie, avec le reliquat de mitoses disponible de leurs clones arrivés à bout de course, dans une tentative de stabiliser son homéothermie à un niveau compatible avec une synthèse de l'ADN suffisamment rapide pour que la faillite de la cinétique cellulaire ne se produise pas (Cf. figure).

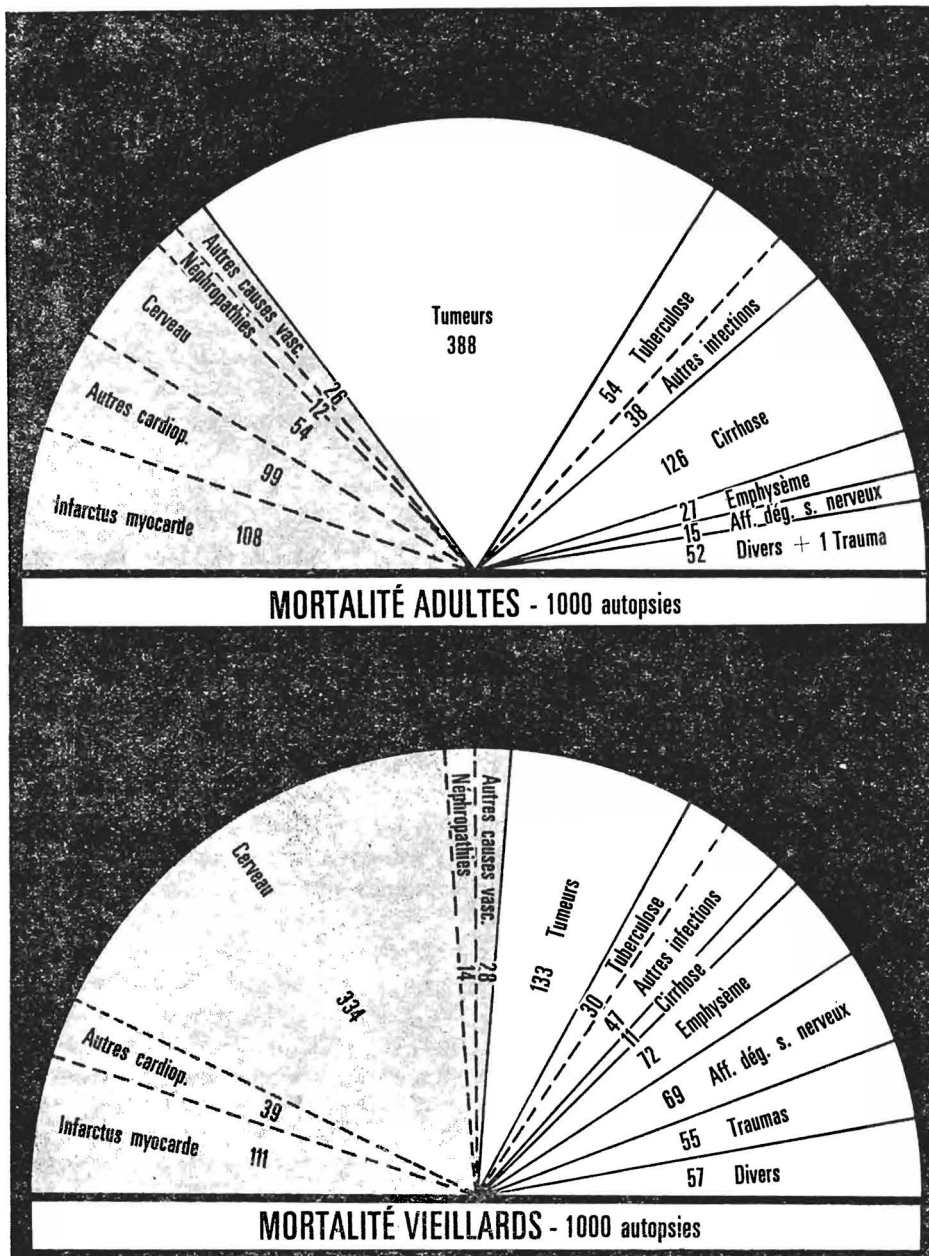
Cette période ultime, qui débute à l'âge septuagénaire, est caractérisée par un fléchissement de la causalité du cancer dans la courbe générale de mortalité, bien que l'enrichissement de toutes les colonies en crypto-cancers se poursuive, parce que le ralentissement de leur cinétique en reporte les stades dangereux

Adultes (moyenne) MB \approx H \approx 39 cal/m²/h
F \approx 37 cal/m²/h



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

de la courbe de Collins au-delà de la longévité naturelle ; c'est alors que la crasse sénile, qui n'est pas l'apanage du cuir chevelu mais affecte toutes les colonies, peut être tolérée passivement.



Exploitation (Délai, possibilités, conditions, sujets, résultats, etc d').

Nous en considérerons le principe, le délai, la cinétique, et les conditions.

a) Principe.

L'exploitation passe par la reconnaissance du mécanisme.

Le principe qui régit cette reconnaissance est le suivant : " Il suffit, pour la vérité, d'apparaître une seule fois, dans un seul esprit, pour que rien ne puisse, jamais plus, l'empêcher de tout envahir et tout enflammer " (Teilhard).

b) Délai.

" Les idées scientifiques n'ont pas coutume de conquérir le monde par l'adhésion de leurs adversaires, qui auraient fini par se convaincre peu à peu de leur vérité et par les adopter. Il est toujours très rare de voir un Saül devenir un saint Paul. Ce qui arrive, c'est que les adversaires de l'idée nouvelle finissent par mourir et que la génération qui monte s'élève dans son climat " (Max Planck).

Ce qui aboutit à ce délai moyen. " Il faut 15 ans pour qu'une idée soit définitivement admise " (L. Gosse).

L'analyse permet de constater que, assez curieusement d'ailleurs, ni la simplicité ni l'utilité n'interviennent pour raccourcir ou accroître ce délai en deçà ou au-delà de ce point moyen.

Pour la simplicité, la mobilité du sang, évidente depuis que le premier primate trancha les carotides de son ennemi, constatée par les adversaires de Harvey chaque fois qu'ils étaient un canard en prélude à un déjeuner débat contradictoire, mit plus de temps à s'imposer que l'antimatière de Dirac.

Pour l'utilité, les règles de la transmission des caractères héréditaires, qui apparurent à l'examen des pois par un jardinier, mirent pour être admises un délai bien supérieur (70 ans) à celui qui fut nécessaire pour reconnaître que le puzzle réalisé par Wegener avec les découpages d'une mappemonde imposait la notion de dérive des continents.

c) Cinétique.

Pour ce qui est du phénomène cancéreux, toute tentative d'impulsion de la cinétique de reconnaissance doit porter sur l'utilité et négliger la simplicité, parce que le premier paramètre implique une responsabilité envers les autres qui est plus contraignante que la responsabilité envers soi-même, En effet,

- Dans une matière où il faut aboutir " à tout prix et à n'importe quel prix ", la possibilité d'une action préventive, dans l'immédiat parce que dans l'innocuité, est plus motrice que la simplicité du phénomène.
- Certes, cette dernière accule à l'acceptation, explicite ou nuancée par les remarques que nous avons considérées, en raison du fait que le sens commun est répandu et qu'il suffit à appréhender " le fil conducteur, le dénominateur commun qu'on cherche instinctivement dans cet ensemble hétéroclite " *

que représentent les données de la recherche anticancéreuse. Mais cette simplicité même porte en elle un facteur d'inhibition qui tient à l'immensité de l'appareil mis en place et à un paramètre subjectif.

- En effet, quand on navigue depuis si longtemps, il est difficile d'annoncer aux passagers du bateau qu'on s'est trompé d'océan. Ce qui demande à l'un objectivité requiert de l'autre courage et même abnégation ; l'officier de pont, manoeuvrant dans la bourrasque, est bien obligé de tenir la barre pendant que l'officier navigateur lutine dans une cabine l'intimité de la molécule. " Les fondamentalistes, qui considèrent 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 " (Mathé). De fait, la contrainte de l'immédiat constitue une nécessité, le recul nécessaire à une appréhension globale du phénomène en est une autre.

d) Conditions.

Reste à savoir s'il est possible que la fraction d'âge qui accède actuellement au stade quadragénaire, chez qui éclot aujourd'hui la première cellule cancéreuse qui émergera en leucémie dans 3 ans, en cancer mammaire dans 8, en épithélioma bronchique dans 11, peut être amenée rapidement à une procédure préventive, même rustique et sans l'affinement qui est le fruit du temps. mais suffisante pour interférer activement sur la carrière actuellement libre de la cancérisation.

Trois voies sont ouvertes.

- 1 - La voie publique - Si la masse se réserve, ou si on lui consent, de prendre en charge ses options sociales par un droit de vote, on ne voit aucune raison licite de s'opposer à ce qu'elle juge de son droit de vie.

Cette procédure, modalité d'assistance à personne en danger, peut s'imposer.

Le sujet qui, dans 8 ans, apprendra simultanément sa condamnation à mort et l'action par laquelle il eût pu tenter d'y échapper en agissant aujourd'hui, date inaugurale de la première mitose de la dynastie néoplasique, aura certes une consolation théorique, mais court le risque de ne pas en apprécier la valeur dans les circonstances du moment.

Définir les automatismes qui régissent cette voie ne doit pas être plus compliqué que de définir ceux qui régissent la cancérisation, d'autant que la biologie se caractérise par " un langage simple et accessible à tous " (Wolff).

Si, à bon droit, il doute de son propre jugement, le certifié ou le bachelier aura le recours de l'étayer ou de l'infirmier par celui de plus autorisés.



évidemment vos arguments sont très convaincants et il serait passionnant qu'une expérimentation puisse être faite sur une très large échelle.

Mais serait-il...
est rempli d'idées nouvelles intéressantes à exploiter.

ologie

... donc à espérer que la voie du volontariat quand la diffusion de vos travaux aura montré à assez de gens qu'on est sur la voie de la prévention du cancer.

Je puis vous dire combien j'ai été séduit par la remarquable synthèse et de raisonnement accompli par lui, les schémas très clairs et les explications lumineuses que

été très heureuse de voir que vous n'oubliez pas les anciens, tel OBERLING qu'on ne prend jamais le soin de citer lorsqu'on parle de la théorie virale.

Il prouve en effet, comme l'on pouvait s'y attendre, qu'il est possible de déduire de la confrontation de faits judicieusement choisis dans l'immense masse des publications, des vérités jusqu'alors méconnues. Et même d'éviter de passer à côté d'une très grande découverte, technique en main, par méconnaissance de la pathologie humaine.

J'ai attentivement votre ouvrage avant de répondre à votre documentation qui a servi de base à votre étude. J'ai d'ailleurs eu l'occasion d'en parler à l'Académie des Sciences avec les collaborateurs, vous dire combien il est remarquable et combien il nous a séduit tant dans la technique que dans le fond.

giques et pathologiques" qui vous a permis de découvrir de nouveaux horizons à peine soupçonnés ou inconnus pour nombre d'entre eux et qui orienteront la pathogénie vers de nouvelles voies.

Je vous redis qu'il faut maintenant, et rapidement, faire œuvre pratique, et qu'il est impensable que vous vous arrétiez en chemin.

- 2° La voie institutionnelle. La notion du devoir est ce qu'il y a de plus intime. Il apparaît toutefois qu'en une telle matière, si une proposition aboutit à entraîner la conviction ou la créance d'esprits autorisés, il est illicite de la laisser se pérenniser si l'on dispose d'objections négatives, à l'exclusion du fatras subjectif qui enrobe nécessairement l'accueil de toute novation.
- 3° La voie autoritaire. L'autorité implique la responsabilité. Elle s'appuie sur l'avis de commissions constituées à cet effet. Il leur est évidemment loisible de transiger avec le temps, dont chaque heure se décompte en détresses, de reporter une décision derrière l'abri dilatoire d'une réflexion prolongée, de contrôles expérimentaux en fermant les yeux sur ceux qui existent déjà tout en récusant à l'avance ceux qui seront pratiqués, d'invoquer l'utilité d'une lenteur sereine, voire d'évoquer la nécessité d'une mutation de gagnant de tombola ou de mimes en rois mélaniques pour que l'exploitation soit nanti des attributs usuels de l'opérabilité.

Dans ce cas, la fraction d'âge considérée est exclue des données.

Il ne reste plus qu'à attendre que s'avère à l'évidence le fait que le virus, parasite endocellulaire obligatoire, à la limite de l'inanimé et de la cristallisation, est incapable d'assumer la rigoureuse cinétique intraspécifique et extraspécifique de la cancérisation, pour la raison qu'un cul-de-jatte aveugle ne peut pas être tambour-major, et est incapable de plier la pullulation cellulaire à sa propre pullulation, pour la raison qu'un coucou de nos pays qui utilise le nid de 84 espèces d'oiseaux différents pour y pondre ses oeufs n'assume pas la couvaison, mais que c'est lui qui dépend d'elle.

Le temps déjà passé ne laisse pas présager d'une telle rapidité dans la détermination.

Il reste un recours rationnel, la prière. Cette nuit y est propice. Nous ferons celle-ci :

Que ceux qui aboutissent à une conviction y conforment une action.

Noël 1970.

TABLE DES MATIERES

	Pages
I Introduction	7
II Méthodologie	11
III Limitation du potentiel massique de réceptivité	17
IV Anabolisme/réceptivité	19
V Loi de la cancérisation	23
VI Le couple $A < R$ dans l'épidémiologie du cancer mammaire	31
VII Conditions élémentaires des variances de la cancérisation entre les espèces	61
VIII Temps de latence et cancérisation	65
IX Temps de latence et longévité de l'espèce	67
X Cancérisation et masse des animaux	71
XI Fréquence de la cancérisation naturelle animale	73
XII Fréquence du cancer et organisation des espèces	75
XIII Incidence exceptionnelle de la cancérisation chez le mammi- fère humain	79
XIV Variabilité du statut léthal	87
XV Variabilité de la masse néoplasique léthale suivant les espèces	91
XVI Electivité de la période néo-natale	93
XVII Coexistence de l'inducteur et du cancer	95
XVIII Action sur l'animal d'extraits de tumeurs humaines	99
XIX Action réciproque sur leur cinétique du cancer et du soma ..	101
XX Universalité d'application des règles quantitatives de la carci- nogénèse expérimentale	107
XXI Substitution d'une étude quantique du cancer à l'approche qualitative actuelle	111
XXII Variance de la cinétique néoplasique suivant l'espèce	127
XXIII Les variances secondaires de la cancérisation	133
XXIV L'action préventive	141
Bibliographie	147
Observations sur des remarques ayant une portée générale	149
Bibliographie	149
Théorie immunologique	151
Immunothérapie	151
Hybridation cellulaire	153
Tumeurs mélaniques	154
La défense lymphatique	157
Aberrance parathyroïdienne	158
Exploitation	162

Achévé d'imprimer
le 31-12-1970
sous les presses de
l'imprimerie Verschave
52, rue du Maréchal Foch
59 - Roubaix (France)

2ème semestre 1970
Dépôt légal 1552