

Le Cancer

Dynamique et éradication

A. GERNEZ

A Messieurs Pasteur - Vallery - Radot
Charles Gernez - Rieux
Charles L. Dunham
et aux Maîtres, qui, par leur
encouragement, m'ont amené à oser
présenter une vision nouvelle d'un
problème biologique non résolu :
le Cancer

Le Cancer

A, GERNEZ

Nous remercions les membres de l'Académie de Médecine, des Instituts de Recherche et des Centres anti-cancéreux dont les encouragements ont soutenu notre cheminement.

Arrivés au pied du pic terminal, le cancer évolué, nous proposons au lecteur d'en gravir la cime.

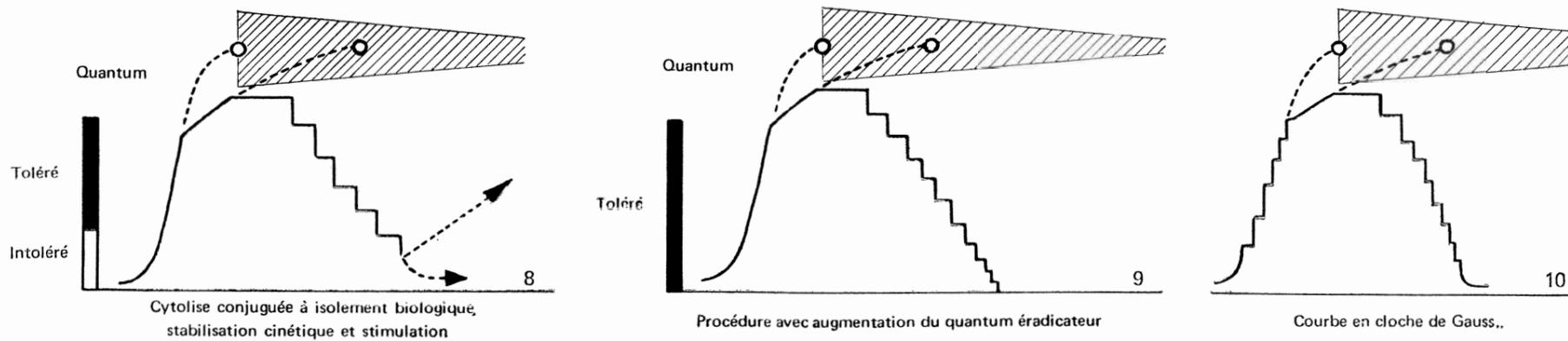
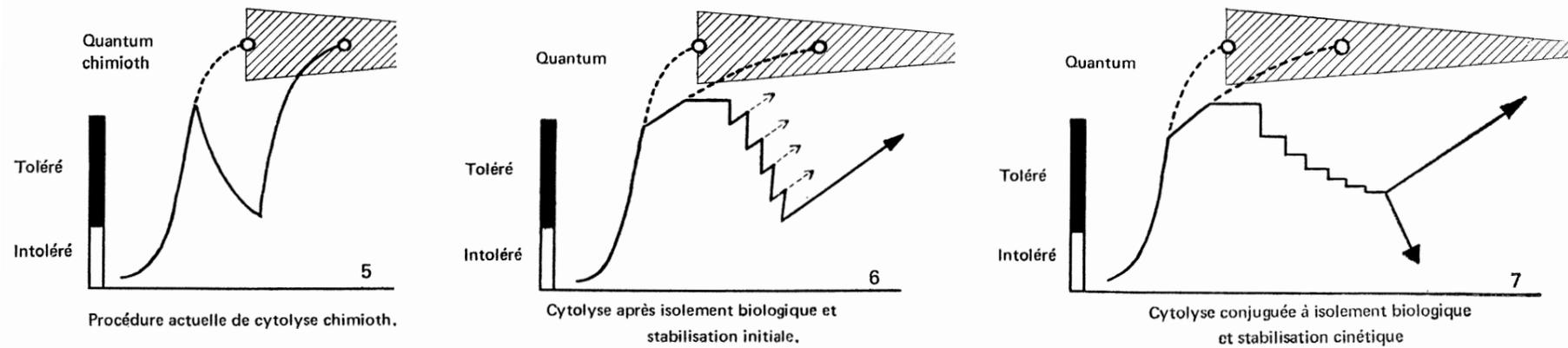
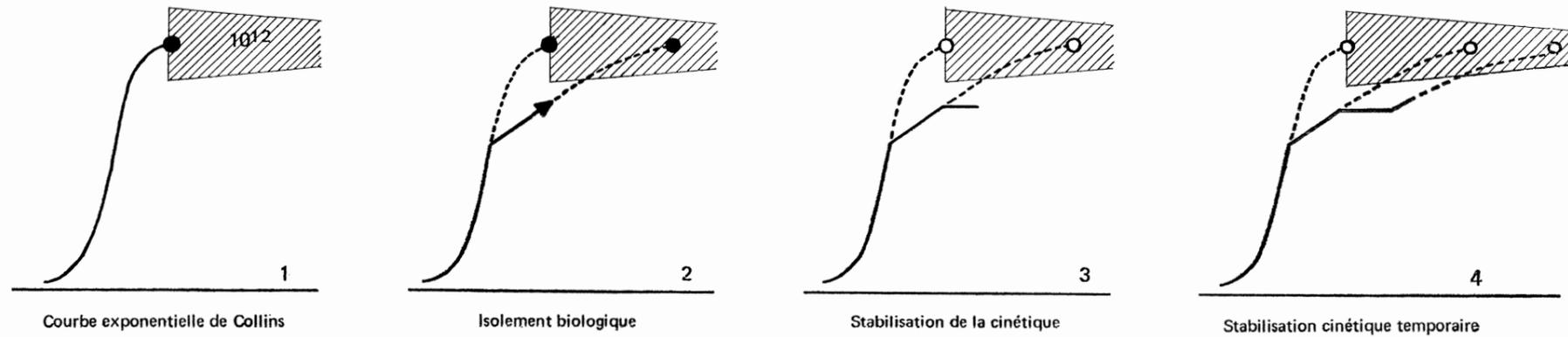
L'escalade doit progresser d'évidence en évidence, s'appuyer sur les données statistiques, s'écarter de l'instabilité des hypothèses, ne pas dévier du chemin tracé par les règles de la biologie générale. Elle doit surtout éviter la pente, qui conduit aux précipices, de pathogénies opposées aux mécanismes biologiques fondamentaux.

Le but du cheminement est bien défini : Est-il théoriquement possible, et existe-t-il une voie de réalisation pratique avec les moyens actuels, d'obtenir une éradication du cancer évolué ?

Parfaitement conscients du caractère insolite et dubitatif impliqué dans le simple énoncé du problème, gravissons le chemin avec la sérénité que donne une conscience biologique tranquille.

Au préalable, allégeons nous du poids de la bibliographie. Pour ce faire, admettons de nous référer exclusivement à des travaux n'excédant pas 18 mois et de recourir plus particulièrement au bilan clair et concis de nos connaissances actuelles sur la "maladie cancéreuse", établi en 1968 par P. Denoix et Coll.

Représentation graphique de la procédure



I

Introduction

Ce qu'il y a de plus surprenant dans une évidence, c'est le délai nécessaire pour qu'elle soit reconnue.

L'homme de Cro-Magnon observant le jet sanguin jaillissant de l'animal blessé, ou des carotides de l'ennemi égorgé, pouvait déjà, par une réflexion simple, être amené à admettre que le sang n'est pas statique mais mobile.

Des millénaires furent nécessaires pour qu'une conclusion aussi évidente s'imposât (Harvey 1628). Elle échappa même à de géniaux observateurs et Vinci put observer, disséquer, analyser, figurer tout le réseau vasculaire sans suspecter une circulation que la moindre plaie artérielle, la moindre pulsation périphérique, la moindre auscultation cardiaque suggérerait.

Observons une autre évidence, non décelée parce que trop simple probablement. Qu'est-ce qu'un cancer, au sens biologique du terme ?

C'est, quelle que soit sa nature histologique, une glande endocrine. Dès le moment où la première cellule dysplasique est devenue aberrante, elle acquiert un statut endocrine. Ses élaborats métaboliques sont nécessairement et directement injectés dans la circulation, de même que ses déchets cellulaires, qui constituent des cyto-nécro-hormones.

Et c'est tout le drame. L'organisme n'est pas adapté à cette novation endocrinienne, à cette glande surnuméraire.

L'apport direct dans la circulation de secrétat chloro-peptique gastrique, de mucus bronchique, de cadavres cellulaires cutanés, de mélanine naevique, perturbe le rigoureux équilibre homéostatique interne.

Cette novation endocrinienne est monstrueuse, parce que l'organisme n'y est pas adapté. "On conçoit mal pourquoi l'organisme est si affecté par la prolifération de cellules, parfois les plus inutiles à la vie" (Imbert). Simplement parce qu'on ne réalise pas le statut biologique que comporte l'aberrance anatomique cancéreuse, qui constitue pour l'organisme une révolution par l'apport, imprévu par l'Évolution, d'un organe fonctionnel nouveau.

On comprend la rareté comparative des cancers affectant les glandes endocrines. Leur survenue ne constitue pas une réelle novation, mais perturbe simplement un équilibre homéostatique déjà pré-existant. Cette perturbation peut être si légère qu'elle accède au niveau de la symbiose. Leur découverte n'est alors que le fait du hasard : parathyroïdes aberrantes, thyroïde métastatique bénigne, aberrances insulaires pancréatiques, épithélioma hypophysaire.

L'évidence est souvent difficile à percevoir. Mais décelée, elle s'impose car le meilleur des arguments est encore d'avoir raison.

Nous avons proposé, dans Néopostulats biologiques et pathogéniques la révision de plusieurs postulats fondamentaux dont la réalité ne résiste pas à l'analyse.

L'intérêt qui a accueilli cette tentative nous a amené à préciser, dans Carcinogénèse, le mécanisme d'induction du cancer qui est un processus qui obéit, comme tous les autres, aux lois biologiques fondamentales.

On comprend que l'observateur l'ait jusqu'alors considéré comme un phénomène monstrueux et singulier, échappant aux règles, puisqu'il tue. Mais la colonie cellulaire concernée est indifférente à cette vision anthropomorphique. Sa finalité n'est pas la survie de l'individu, mais le maintien réflexe et aveugle d'une fonction ; sa propre survie n'est pas nécessairement liée à celle de l'hôte et s'effectue aussi bien, sinon mieux, in vitro, en culture.

Elle est d'ailleurs incapable d'intégrer des données excédant ses moyens d'information ; et ceux-ci sont limités à des tactismes, suffisants à sa fonction mais limités à celle-ci, auxquels elle répond aveuglément.

*
**

Lorsqu'un problème a résisté à une somme inouïe de recherches, on doit en suspecter les données. Et, pour le repenser, "l'imagination est plus importante que la connaissance" (Einstein). A telle enseigne que le premier observateur qui ait pressenti la réalité du mécanisme fut un naturaliste doublé d'un poète : "Il est probable que la plus cruelle, la plus incurable de nos maladies, le cancer, avec sa prolifération désordonnée de cellules, n'est qu'une manifestation du zèle aveugle et intempestif d'éléments chargés de la défense de notre vie" (Maerterlinck).

Nous avons défini le mécanisme, biologiquement orthodoxe, de l'induction cancéreuse. Cette nouvelle vision correspond-elle à la réalité ?

Tout le laisse penser :

- elle constitue une simple conjugaison d'évidences.
- elle est cohérente avec les phénomènes d'observation.
- elle les coordonne et les explique.
- elle obéit aux règles fondamentales de la biologie.
- elle aboutit à "une démarche logique très convaincante". A cet égard, on peut admettre qu'un exposé entraîne la conviction plus par sa séduction que par ses fondements. Mais on ne peut retenir cet aléa si les jugements sont convergents et émanent des autorités des diverses disciplines concernées. (Note p. 3).

Ces critères étant acquis, il convient :

A - de définir les moyens d'infléchir le mécanisme pathogénique de la cancérisation dans le sens préventif. Nous en avons schématisé la procédure. (Carcinogénèse p. 139).

L'expérimentation animale est simple et aisée, l'expérimentation humaine requiert le volontariat et de longs délais d'observation.

B - d'examiner :

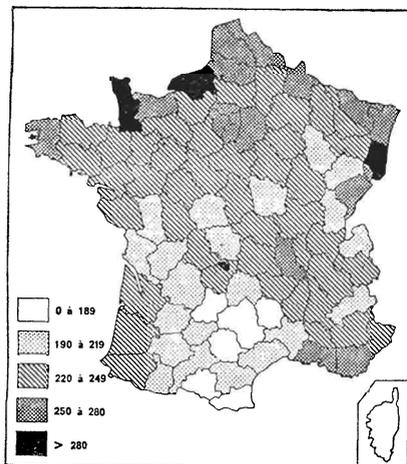
- si l'éradication de la néogénèse évoluée est théoriquement possible et pratiquement réalisable,
- et de définir la procédure la plus apte à l'obtenir.

Nous proposons l'examen de la néogénèse au stade d'essaimage métastatique, ayant dépassé la phase loco-régionale, n'ayant pas atteint la phase cachectique qui interdit toute action en raison du marasme physiologique irréversible.

Note - Pour répondre à une remarque, observons que, comme tous les autres facteurs de l'écologie cancéreuse, "la relation alcoolisme-cancer, l'existence d'aires leucémiques et de zones non leucémiques" procèdent du mécanisme supplétif qui conditionne la néogénèse.

- Constatons d'abord la corrélation positive **alcoolisme-cancérisation**. Elle est établie.
- "Récemment, deux études de pathologie géographique, l'une en France, l'autre portant sur 19 pays, ont montré l'incidence particulièrement élevée de certains cancers dans les régions de forte consommation d'alcool ou dans lesquelles la mortalité par cirrhose et par alcoolisme aigu et chronique est spécialement élevée" (Denoux).
- On a conclu "à l'existence d'une relation entre l'alcoolisme et les cancers des voies aéro-digestives supérieures et de l'oesophage". Ce qui se conçoit en raison du caractère irritatif de l'agent, mais ces localisations ne suffisent pas à expliquer l'augmentation générale des taux d'incidence dans ces régions.
- Les régions de France où la mortalité par cancer atteint un niveau record correspondent aux aires géographiques d'alcoolisme chronique, et particulièrement à celles des bouilleurs de cru et de consommation élevée d'alcool de fabrication privée et sans contrôle quantitatif réel.

La carte donne une illustration des taux de mortalité annuels pour 100.000 habitants par cancer selon le département.



Mortalité par cancer selon le département (1966) d'après l'I.N.S.E.R.M.

- Cette corrélation positive entre l'alcoolisme et la cancérisation apparaît comme une nécessité biologique.

L'alcoolisme chronique associe en effet les deux facteurs qui interviennent sur le biotope cellulaire pour favoriser la lignée dysplasique : l'hypomagnésinémie et l'alcalose.

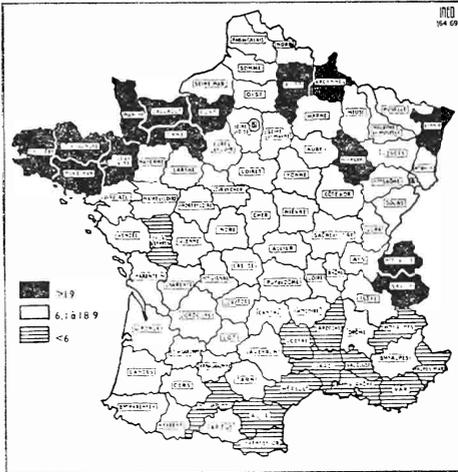
Ces facteurs sont connus et leur influence établie. A telle enseigne qu'ils constituent les fondements de théories pathogéniques, la théorie de Delbet et celle de Reding qui, comme les autres, retiennent un facteur étiologique comme mécanisme pathogénique exclusif. (Carcinogénèse. Théorie de Delbet p. 101 ; théorie de Reding p. 109 et 160).

L'association de ces deux facteurs, dont les effets conjugués se renforcent, favorise la lignée dysplasique dans la compétition cellulaire. Il est naturel qu'un biotope cellulaire dysplasiant favorise la promotion et la fixation de dysplasies et ait une traduction statistique dans les aires d'alcoolisme caractérisé.

- L'existence de ces facteurs est bien définie chez l'alcoolique
 - a - "La cirrhose s'accompagne d'une hypomagnésinémie constante".

Cette hypomagnésinémie favorise la néogénèse générale au même titre qu'une carence d'origine alimentaire comme en Belgique, aire qui détient elle aussi un record de cancérisation.

Que cette carence soit due à une insuffisance de fixation ou à une insuffisance d'apport importe peu. la colonie cellulaire y répond simplement en mobilisant ses individus constitutifs les plus capables de s'y adapter pour maintenir son potentiel de réceptivité. Si les mutants, comme c'est le cas, sont moins exigeants et sélectifs et tolèrent des catalyseurs de substitution à l'ion magnésien nécessaire aux cellules orthoplasiques, ce sont eux qui sont favorisés. Un gène ou un génotype "sont favorables ou défavorables en fonction du moment, du milieu et pour une combinaison génétique donnée" et "la sélection naturelle n'est pas un simple filtre qui rejette les mauvais gènes et garde les bons".

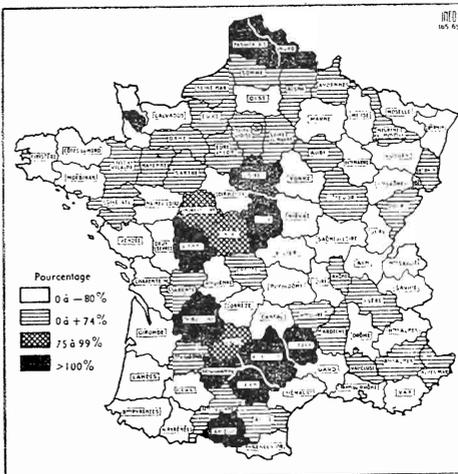


Mortalité actuelle par alcoolisme.

- b - Le second facteur dysplasiant, "l'alcalose métabolique, n'est pas spécifique des comas hépatiques et qui, régulièrement, pratique des dosages de l'équilibre acido-basique chez les cirrhotiques, ne peut qu'être frappé par l'importance de l'alcalose de certains sujets dont l'état clinique n'est nullement préoccupant" (A. Quinton. PM 6-XII-69).

On peut prévoir dès aujourd'hui des remaniements de l'écologie cancéreuse dans les 20 ans qui vont suivre.

Il suffit, au lieu de considérer la situation statique figurée par la carte précédente, d'observer l'évolution de la mortalité alcoolique que reflète la carte suivante.



Evolution de la mortalité alcoolique (Populations et Sociétés).

- On perçoit
 - que la cancérisation actuelle, dont la fréquence est la plus faible dans le Lot, la Lozère, l'Aveyron, le Tarn et l'Ariège (Denoix), va majorer à brève échéance son incidence dans ces aires.
 - que le mouvement est déjà commencé dans le Nord du pays.
 - que certaines zones sont destinées à être "privilegiées" par cette majoration, celles où augmente l'incidence cirrhotique. "Trois zones d'aggravation se manifestent : celle du Nord, inquiétante par l'importance de la population con-

cernée, celle de Touraine et celle qui correspond au rebord sud du Massif Central où les taux des décès sont encore modérés, mais l'accroissement est bien supérieur à 100% " (Longone).

Mais l'hypomagnésinémie n'est pas le seul facteur agissant sur le biotope cellulaire. Il est probable que des aires dont le relief favorise l'acidose par le renouvellement de baro-stimulations acidosantes, (Savoie, Haute-Savoie), favorables aux clones orthoplasiques, (Carcinogénèse p. 163) resteront dotées d'une incidence minorée en dépit de leurs mauvaises habitudes alimentaires.

*
**

Observons par ailleurs le facteur essentiel qui différencie les zones leucémiques de celles qui ne le sont pas.

On a pu "délimiter dans certains pays des zones avec leucémies et des zones sans leucémies, ces dernières se distinguant des précédentes par la densité plus basse de la population et leur isolement" (Denoix).

Observons que les chances d'infestations virales par contagé sont proportionnelles à la densité et au contact des individus.

Le caractère moins endémique dans les populations rares aboutit, en fin de compte, à une moindre sollicitation des colonies supportant les défenses immunitaires. Il est naturel, et donc obligé, que le phénomène se traduise dans l'incidence statistique de cancérisation de cette colonie. (Cf : Le cancer lymphoïde. Carcinogénèse p. 46).

*
**

Le mécanisme supplétif permet de discerner le dénominateur commun aux multiples corrélations de l'écologie cancéreuse.

Il est le seul qui offre des ouvertures cohérentes ou éclaire des phénomènes à première vue complexes, obscurs, déconcertants ou sans lien apparent.

Il est exact qu'il doive tout expliquer, ce qui appert à l'observateur qui consent à soumettre les phénomènes au système qui les intègre.

Au demeurant, la pathogénie supplétive est à peine ébauchée et l'exactitude d'une théorie se réduit à expliquer plus de phénomènes qu'une autre. "Le fondement de la théorie c'est la pratique et la théorie à son tour sert la pratique" (Mao-Tsé-Toung).

II

Bilan Actuel

On guérit 1 cancer sur 3. Mais si l'on soustrait les localisations cutanées de diagnostic précoce et qui guérissent dans plus de 90% des cas, le taux est médiocre. Il n'atteint pas pour nombre de localisations viscérales (poumons, estomac) le seuil de 5% qui constitue le pourcentage liminaire requis pour admettre un début d'efficacité de toute technique.

En ce qui concerne notre objet, le cancer évolué au stade métastatique, c'est un constat de faillite : "Il n'est généralement pas possible d'envisager actuellement une guérison pour les malades ayant des métastases à distance" (Denoix 1968).

Et, de fait, abandonnant le critère statistique d'une survie de 5 ans, défini à Genève à une période où l'on croyait aux lendemains qui chantent, les publications actuelles se bornent à comparer des délais mensuels.

Prenons l'exemple du cancer du sein au stade des métastases ganglionnaires

Rayons X (Memorial Hospital)	Survie moyenne	8 mois
Rayons X et oestrogènes	—	14 mois
Oestrogènes	—	15 mois
Rayons X et androgènes	—	9 mois
Androgènes	—	5 mois
Surrénalectomie (Yonemoto)	—	16 mois
Hypophysectomie, exerèse, hormonothérapie (Hortling)	—	23,5 mois
Hormonothérapie, cytostatiques (Mannès)	—	18,5 mois

Si l'on soustrait de ces délais la survie normale dont jouirait la malade en cas d'abstention thérapeutique, on constate que la procédure actuelle est inefficace et aboutit à un échec.

Mais, à tout le moins, permet-elle d'espérer une amélioration ? Ou l'abord actuel du problème conduit-il à la résignation ?

III

Perspectives

a - En ce qui concerne l'ensemble des cancers, " les études statistiques de ces dernières années montrent que si nous pouvons approcher le taux de 50% de guérison, on ne peut attendre ni de nouvelles améliorations techniques de la chirurgie ou de la radiothérapie, ni d'une plus grande précocité dans le diagnostic des tumeurs, une amélioration substantielle de ce pourcentage " (Denoix).

D'où l'évidence : " Nous pouvons espérer, en utilisant au mieux les moyens qui sont actuellement à notre disposition, nous approcher d'une guérison sur deux, mais nous ne pouvons pas espérer faire plus tant que nous n'aurons pas à notre disposition un nouveau procédé de traitement qui devra être à la fois général et spécifique, pouvant atteindre toutes les cellules malignes, et rien qu'elles, où qu'elles soient " (Denoix 1968).

b - La perspective est peu encourageante. Est-elle au moins meilleure pour les formes dont la progression est la plus foudroyante ?

" Les résultats de la chirurgie d'exérèse des cancers bronchiques ne seront pas améliorés d'une manière significative dans l'avenir, même au prix d'un gigantesque effort de dépistage. Ils plafonnent depuis au moins 15 ans à un taux décourageant : 10 à 20 % du total des cas peut subir une exérèse avec succès. Près de la moitié de ces malades n'atteignent pas 12 mois de survie " (Israël).

c - En ce qui concerne l'objet de notre étude, le cancer métastasé, le verdict a la sécheresse du couperet : " Les malades qui acceptent les métastases et leur permettent de se développer ont, dans l'état actuel de nos moyens, des chances de guérison pratiquement nulles " (Denoix 1968).

d - Et la progression de la mortalité se poursuit, régulière, inexorable, indifférente à la procédure actuelle.

Elle est d'autant plus angoissante qu'il n'est plus possible de se rassurer en invoquant, comme on le pouvait il y a une décade, le fait que l'amélioration des procédés diagnostiques serait responsable de la progression statistique de la morbidité cancéreuse.

On doit aussi abandonner l'espoir que cette progression procède en partie de l'augmentation des longévités maximales.

En fait, c'est la mortalité due aux affections cardio-vasculaires qui profite de ce facteur. (Note).

Note - De surcroît, ce dernier facteur régresse dans certains pays, dont la France, alors que la mortalité cancéreuse y poursuit sa progression.

" L'annuaire des statistiques sanitaires mondiales de l'OMS portant sur l'année 1966 précise que plus de la moitié des cas de mortalité sont dus aux maladies cardio-vasculaires et au cancer, tant aux Etats-Unis qu'en Europe, dans 20 pays sur 23.

Bien que la mortalité générale ait diminué depuis 1962, le nombre absolu des décès dus à ces deux causes, a lui augmenté également aux U.S.A. et en Europe, excepté en Autriche, en France, en Hongrie et en Yougoslavie où les décès cardiaques diminuent " (PM. 18.10.69)

La progression actuelle de mortalité cancéreuse est la suivante :

Taux de mortalité par 100.000 habitants.

1960	198
1961	199
1962	203
1963	204
1964	205
1965	205
1966	208

Cette progression contraste avec les efforts titanesques déployés ; ne serait-ce que le contrôle systématique de tous les composés chimiques connus, entrepris par les Américains. Elle aboutit à un sentiment d'inanité : " Notre siècle ne verra pas la guérison du cancer " (J. A.).

- e - Le biologiste doit reconsidérer les données qu'il présente au thérapeute, au chimiste, au physicien, car
 - l'instauration d'une procédure préventive générale s'impose. Une ébauche en a été proposée.
 - il est indispensable et urgent de réviser la procédure actuelle d'éradication du cancer métastasé, puisqu'elle aboutit à une faillite sans même l'espoir d'un concordat.

Quelle est cette procédure ? - La stratégie séquentielle.

"Qu'est-ce qu'une bataille perdue ? -
C'est une bataille qu'on croit avoir perdue"
Joseph de Maistre.

IV

La Stratégie Séquentielle

La procédure actuelle en ce qui concerne le cancer métastasé découle du constat d'échec en dépit des efforts inouïs déployés.

Elle associe la résignation, le fatalisme et la sagesse. Elle consiste à pallier au mieux la dynamique cancéreuse par des actions successives, itératives, séquentielles.

- Elle se définit ainsi : " Avec la plupart des oncologues, nous pensons qu'il est habituellement préférable d'exploiter successivement les diverses possibilités thérapeutiques plutôt que de les utiliser simultanément. Chacune d'elles est appelée à entrer en jeu lorsque la précédente s'avère inopérante " (Juret, Sarrazin).

C'est " le combat d'arrière-garde à l'encontre du cancer, plutôt que le barrage d'artillerie ou l'engagement total " (Mac Donald).

- Elle est ainsi motivée : " Un programme thérapeutique ne doit pas être décidé en considérant que l'emploi du maximum thérapeutique donne le maximum de chance au malade. Il faut s'efforcer à tout prix de ne pas aggraver la situation fonctionnelle du malade si cette survie doit être courte ". En bref, " il faut se résigner pour un avenir incertain " (Denoix).

- Elle se traduit ainsi dans la pratique : " Lorsque la tumeur est suffisamment disséminée pour que l'exérèse chirurgicale ou/et la radiothérapie ne puissent être éradicatrices, le chirurgien s'abstient toujours d'intervenir, le radiothérapeute le plus souvent ; ils passent la main au chimiothérapeute. Non moins conventionnellement, celui-ci prescrit une administration de drogues telle qu'elle n'entraînera que le minimum de complications " (Mathé 1969).

- Elle est un pis-aller de résignation. " S'agissant de la durée de contrôle des lésions, la supériorité de cette manière de procéder n'est aucunement démontrée. Mais sur le plan du confort physique et moral il paraît raisonnable de ne pas soumettre d'emblée le malade au feu convergent de tous les moyens thérapeutiques de l'heure. Cette stratégie du traitement, à la demande, est moins traumatisante. Elle a d'autre part l'avantage de ne pas laisser le cancérologue à court d'argument ni la malade (cancer du sein) à court d'espérance face à une nouvelle offensive de la maladie " (Juret, Sarrazin).

On juge d'un arbre à ses fruits.

Il importe de récuser cette procédure actuelle pour plusieurs raisons évidentes :

- 1° Il n'est pas d'exemple qu'un combat d'arrière-garde ait jamais gagné une bataille.
- 2° Une telle attitude, aboutissement d'une suite ininterrompue de déceptions, conclusion naturelle d'un constat de faillite, est au surplus inhibitrice de toute nouvelle tentative. Elle aboutit fréquemment à admettre l'ultima ratio : les analgésiques.
- 3° Sa justification morale, dont elle procède essentiellement, est même contestable : Le confort physique ne peut être assuré que par la guérison, le confort moral par l'espoir de chances statistiques réelles.
- 4° Transformant un échec en abdication, officialisant en système une capitulation, elle induit un sentiment d'inanité s'opposant à la révision d'une stratégie inadaptée à un agresseur qui ne consent aucun armistice.

Pourquoi cette stratégie est-elle inadaptée ?

V

Causes de l'Échec

L'échec provient essentiellement du fait que l'on néglige deux évidences.

1° LE STATUT BIOLOGIQUE DU CANCER.

C'est celui d'une culture de cellules ayant statut endocrine. Et ce statut est immédiat. Il est contemporain de la première cellule qui, rompant la basale, se place en aberrance anatomique.

a) Dès ce moment, son clone est déconnecté de toute régulation nerveuse de l'ethnie originelle. Il végète comme une **culture artificielle** de cellules placée dans des conditions thermique et nutritive optimales. Et ces conditions ne sont même pas celles de la colonie mère, mais celles de la colonie-hôte parasitée.

Négligeant ce fait, on néglige un facteur de différenciation avec la cellule orthoplasique. La végétation néoplasique, en aberrance, est identique à celle d'une culture artificielle, le lavage du milieu étant assumé par le jeu des émonctoires et le renouvellement plasmatique. On se prive par le fait même des possibilités d'action sur sa cytopoïèse, alors qu'il est possible de la stimuler ou de l'inhiber en modifiant la concentration plasmatique qui la commande.

b) Il en est de même du **caractère endocrinien** du statut cancéreux. Il est aussi immédiat parce que le clone cancéreux, dès son aberrance, décharge directement dans la circulation ses élaborats métaboliques et les cyto-nécro-hormones que constituent ses déchets cellulaires.

Négligeant ce fait, on se prive des possibilités d'action qu'offre ce statut endocrinien. Et il est pourtant précieux car la lignée cancéreuse répond directement et exclusivement aux stimulations véhiculées par voie humorale. Celles-ci ne sont pas tamponnées par la régulation nerveuse qui régit la lignée orthoplasique.

En tant qu'organe endocrine, la colonie cancéreuse équilibre sa propre homéostasie. Que celle-ci soit une novation pour l'organisme ou qu'elle soit préexistante est accessoire.

Ignorer ce statut c'est se priver d'une modalité d'action, portant sur l'équilibre homéostasique. On sait, par exemple, l'effet inhibiteur des extraits thyroïdiens ou de l'hormone thyroïdienne sur le cancer thyroïdien et l'action stimulatrice des anti-thyroïdiens de synthèse dans le même cas.

On connaît par ailleurs l'effet inhibiteur des cyto-nécro-hormones obtenu par les thérapeutiques tissulaires. La plus connue actuellement consiste dans l'injection de cellules lymphoïdes stérilisées dans la leucémie lymphoïde.

La freination obtenue répond biologiquement à un effet d'équilibration par feed-back artificiel. Elle met en jeu le mécanisme homéostasique.

Négliger les moyens biologiques d'intervenir d'une manière différentielle sur la cytopoïèse dysplasique, c'est renoncer aux seuls procédés d'action sélective

Il convient au contraire de les utiliser au maximum, car ils constituent les seuls qui soient disponibles. La procédure et l'arsenal thérapeutique doivent se conformer à ce statut.

Et cette action sélective est indispensable. " La chimiothérapie peut être utilisée en vue d'une action générale, mais son défaut essentiel c'est de n'être toujours pas spécifique car, on le sait, elle agit aussi bien sur les cellules normales que sur les cellules malignes " (DenoiX). D'où, " l'intérêt majeur qu'aurait une action spécifique, c'est à dire qui ne s'attaquerait qu'à la cellule maligne, laissant totalement de côté les cellules normales " (DenoiX).

Comme il est illusoire d'espérer que l'on puisse découvrir des agents spécifiques de la cellule dysplasique, sa caractéristique fondamentale résidant dans la dysrégulation de sa mitose et son métabolisme ne différant pas essentiellement de celui de la lignée-mère, il convient d'utiliser au maximum les procédés biologiques qu'offre le statut particulier du clône cancéreux pour l'isoler, le filtrer et l'agresser électivement.

Nous examinerons quelles possibilités s'offrent ainsi de spécifier et d'ajuster l'action éradicatrice.

2° TOUTE STRATEGIE IMPLIQUE LA MANOEUVRE, C'EST-A-DIRE L'INITIATIVE.

La stratégie séquentielle la laisse au cancer. Elle suit la dynamique cancéreuse, procède à des actions qui lui sont postérieures, se résigne à intervenir à chaque palier d'évolution, s'adapte avec retard à la courbe de pullulation. Ces actions de retardement aboutissent à l'échec.

Et c'est ce qui se produit pour 2 cancers sur 3.

Dès que l'ennemi a quitté la forteresse, s'est répandu dans le maquis, prolifère en individus dont une partie est camouflée dans la quiescence qui la protège des actions cytolytiques, il devient indestructible car " ou bien le pourcentage de cellules stérilisées est insuffisant, ou bien la multiplication des cellules survivantes entre deux séances d'irradiation ou deux doses de médicaments est telle que la population survivante est capable de restaurer au moins en partie la population d'origine " (Malaise).

La stratégie séquentielle et d'arrière-garde qui est pratiquée au stade métastatique est inadaptée dès lors que la pullulation est telle que la destruction d'une masse dysplasique est insuffisante à rendre à la lignée orthoplasique sa dominance normale en lui restituant sa réceptivité prioritaire.

Dès que ce stade est dépassé, cette procédure doit être abandonnée et le **contrôle de la cinétique cancéreuse devient un préalable** à toute action destructrice. C'est alors une erreur que de maintenir une tactique qui aboutit nécessairement à la défaite. Le thérapeute, comme le pilote, doit prendre conscience qu'il existe un " point de non-retour ", en deçà duquel toute tentative d'arrêt est salutaire, alors qu'au-delà elle devient catastrophique.

Et ce point est précis. Il se situe au stade de développement où toutes les actions conjuguées : réduction de l'anabolisme spécifique, cytolysse maximale de la masse dysplasique, sont incapables de restituer à la lignée orthoplasique sa dominance dans le couple anabolisme-réceptivité*. La dominance de la dysplasie est alors irréversible, la compétition cellulaire a basculé définitivement à son avantage, et la procédure ne peut plus être la même. Car il ne s'agit plus alors d'une bataille à gagner, mais d'un génocide à parfaire.

Et la tactique n'est pas la même. Dans le premier cas, il convient de conjuguer des actions destructrices sur l'objectif ; dans le second cas, il est nécessaire d'isoler les individus, de contrôler leur mouvement, de les cerner, de les rassembler et, seulement alors, de les détruire au fur et à mesure ; ce qui implique en préalable la prise de contrôle de leur cinétique.

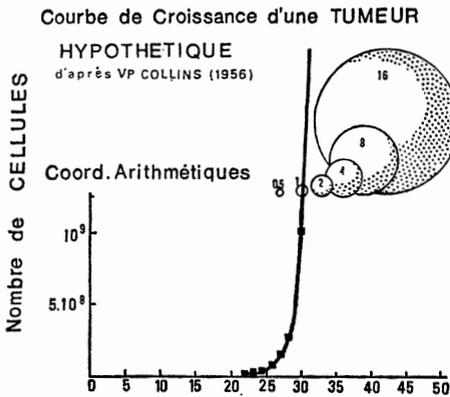
Comment prendre le contrôle de la cinétique cancéreuse ?
En commençant par l'analyser.

* Cf. Carcinogénèse p. 63, fig. 4 a ; p. 64, fig. 4 b.

La Dynamique Cancéreuse

Elle est connue depuis que Collins l'établit et tous les auteurs sont d'accord.

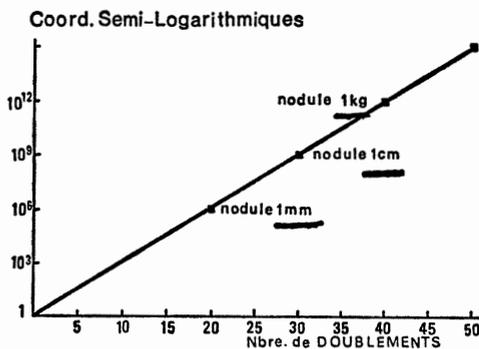
" L'augmentation d'une population cancéreuse est représentée par une courbe exponentielle qui devient une droite si l'on emploie des coordonnées semi-logarithmiques "



- La néoplasie émerge à la traduction clinique lorsqu'elle atteint une masse de 1 cc (Lalanne), correspondant à 1 gr, ou encore à 10^9 cellules. (Mathé).

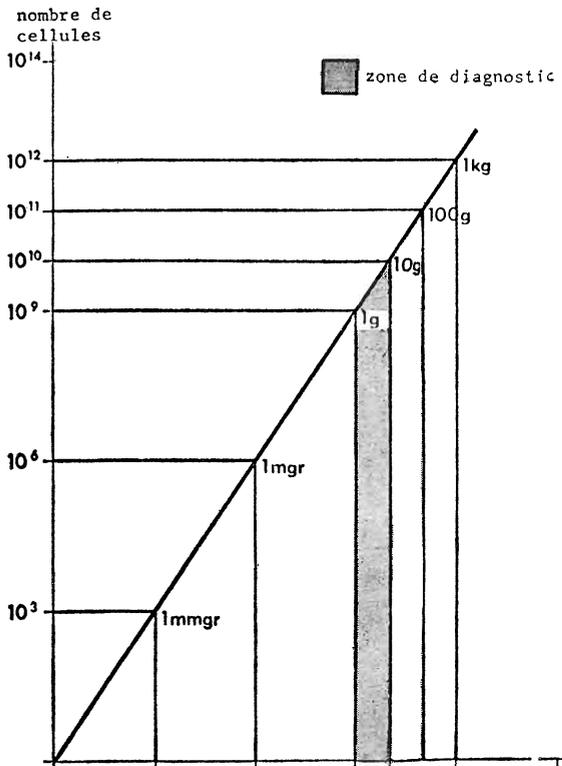
- En deçà de cette masse, infraclinique, l'éradication ressort de la procédure préventive.

- Lorsqu'il atteint cette masse, c'est-à-dire 1 gr, 10^9 cellules ou plus souvent 10^{10} cellules, le cancer peut être diagnostiqué. C'est le stade d'émergence clinique.



— Représentation graphique de la croissance exponentielle d'une tumeur hypothétique.

" Le diagnostic "précoce" est donc tout relatif, puisque lorsqu'il intervient la tumeur évoluée déjà depuis plusieurs années " (Sabatier).



- Au delà de la masse de 1 gr, le cancer est clinique et accède à la possibilité thérapeutique, jusqu'à ce qu'il atteigne le développement de 1 kg, c'est-à-dire 10^{12} cellules, qui est le seuil de la léthalité. (Israël).

Cette représentation de la dynamique cancéreuse est admise par tous les auteurs, avec un léger correctif.

La courbe de Collins n'est pas rigoureusement exponentielle. En réalité la cinétique cancéreuse correspond à une fonction de Gompertz, "c'est-à-dire une fonction mathématique qui, sur un petit intervalle, peut être assimilée à une exponentielle mais dont l'accroissement sur un intervalle plus long se ralentit progressivement par rapport à cette dernière" (Denoix). Donc, "la courbe de croissance s'incurve progressivement : le rythme de la croissance décroît progressivement et régulièrement au fur et à mesure que la tumeur grossit" (Malaise).

Telle est la dynamique cancéreuse.

Ne la quittons pas tout de suite ; on ne connaît jamais trop bien son adversaire. Comprenons d'abord les déterminismes non définis de cette courbe.

- a - Tout d'abord, pourquoi a-t-elle un profil exponentiel ? - Pour une raison mathématique évidente : "En processus normal, une cellule-mère se divise en deux cellules-filles dont une seule pourra se diviser par la suite. Dans un tissu cancéreux, les cellules se divisent toutes" (PM. 12 x 68, EDMA 2252). De sorte que la pullulation cancéreuse s'effectuant par progression mathématique, doit nécessairement épouser un profil exponentiel.
- b - Pourquoi cette mystérieuse tendance à un plateau terminal. "Tout se passe comme si le ou les facteurs qui freinent la croissance de la tumeur solide in vivo intervenaient dès le départ et voyaient leur influence relative augmenter tout au long de la croissance de la tumeur" (Malaise) ?

Parce qu'il ne peut en être autrement. Il s'agit en effet de l'application d'une règle de biologie générale : plus une masse cellulaire est grande, moins sa fonction est proportionnellement efficace et l'équilibre homéostatique - qui commande la cytopoïèse - s'établit à un

niveau inférieur à celui qui correspond à son volume. Ce qui s'énonce : "La cellule est l'unité physiologique en même temps qu'anatomique et la fonction d'un groupement cellulaire est, grosso modo, la somme des fonctions de ses individus. Toutefois, un groupement cellulaire de faible masse a une fonction globale proportionnellement supérieure à celle d'un groupement plus nombreux".

La masse dysplasique, qui évolue comme une culture de tissu dans un milieu idéal, établit son équilibre homéostatique avec son milieu, comme une culture en milieu artificiel équilibre sa cytopoïèse avec la concentration en ses déchets métaboliques dans ce milieu. Si le jeu des émonctoires n'intervenait pas, équivalent au lavage du milieu en culture artificielle, la stimulation cytopoïétique s'estomperait et disparaîtrait et la culture entrerait en quiescence. Mais le renouvellement plasmatique est permanent, ce qui interdit cette inhibition qui est possible en culture. Le développement massif, n'ayant pas de frein, est régulier. Mais plus la masse est importante, moins grande est sa valeur fonctionnelle proportionnelle, et l'équilibre entre le niveau homéostatique - qui commande la cytopoïèse - et cette masse s'établit avec un déphasage.

Cette stabilisation est renforcée, pour les clones anciens - et le plus ancien est la tumeur primitive - par un épuisement terminal du potentiel mitotique, avec débauche finale d'aneuploïdie, de cellules inviables. Nous observerons cette évolution clonale interne.

- c - C'est le même déterminisme qui explique qu'expérimentalement "l'animal tolère plus facilement des métastases de masse énorme qu'un essaimage, massivement équivalent, de métastases multiples". De fait, ces métastases énormes ont une fonction biologique minorée par rapport à leur masse et nombre de leurs cellules constitutives sont quiescentes.
- d - Même constatation en pathologie humaine. Une masse métastatique volumineuse mais unique est moins agressive pour l'économie d'un semis métastatique dont la sommation constitue pourtant une masse identique.
- e - Vient-on à perturber cet équilibre homéostatique ? - Une stimulation, compensatrice, de la cytopoïèse se produit immédiatement pour le rétablir.

Pratiquons une action cytolytique, la courbe ne reprend pas sa progression exponentielle normale, mais "les cellules tumorales survivantes se multiplient à un rythme nettement supérieur à celui des cellules non irradiées" (Mathé). Il n'y a pas lieu de rechercher une causalité complexe, c'est la simple application au niveau cellulaire, d'une règle de biologie générale : "pour l'organisme, toute dérivation équivaut à une agression, en ce sens qu'elle provoque une compensation" (Parrot).

- f - C'est le même déterminisme qui éclaire le "coup de fouet chirurgical" succédant à l'exérèse d'une tumeur active. Ou cette exérèse est éradicatrice, en rétablissant la lignée dysplasique dans sa dominance de réceptivité, ou elle survient après que le développement a dépassé le "point de non-retour", le stade de dominance irréversible du cancer, et celui-ci rétablit rapidement son équilibre homéostatique (et son potentiel de réceptivité si l'anabolite spécifique persiste).

Attribuer ce phénomène aux ruptures vasculaires, c'est ne pas tenir compte que la carcinoémie est immédiate, apparaît dès la naissance du clone dysplasique et que "expérimentalement on a démontré que c'est très précocément qu'on trouve des cellules cancéreuses dans le sang circulant : à partir de la 24ème heure du développement du cancer" (Lalanne). D'ailleurs, "les cellules circulantes sont retrouvées avec la même fréquence chez les malades qui, ultérieurement, vont présenter des récives ou des métastases, et chez ceux qui vont survivre longtemps sans évidence patente de nouvelle évolution du cancer".

La dynamique cancéreuse étant connue, s'en inspire-t-on pour aborder le problème de l'éradication ?

- Cette tentative s'ébauche : C'est la "recherche opérationnelle". Où en est-on ?

La "Recherche Opérationnelle"

Elle vient de naître. Et c'est la voie, car elle répond au conseil de Policard "Il ne faut pas observer les populations cellulaires dans leur état statique, mais dans leur dynamique", et les aborder comme telles.

- L'objectif est précisé.

"On tentera d'atteindre les différentes phases du cycle de division et d'inhiber l'émergence des clones résistants" (Mathé, Israel).

(Plutôt que d'inhiber l'émergence des clones résistants, qui de toute manière émergeront un jour et à une période où le thérapeute est démuné de possibilités d'action s'il a épuisé le quantum éradicateur toléré, nous verrons qu'il est au contraire nécessaire de les sortir de leur quiescence pour les éradiquer).

- Le moyen est défini

"Idéalement, il serait souhaitable qu'un traitement fractionné (radiologique ou chimique) soit réparti d'une manière telle que chaque dose soit administrée juste au moment où se termine le retard à la mitose des cellules cancéreuses" (Malaise).

- La difficulté est reconnue.

"Encore doit-on discuter l'existence de cellules en Go au sein des tumeurs humaines et la possibilité de synchronisation chimiothérapique des cellules en phase S" (Mathé, Israel).

Nous avons vu que le plus simple, pour éviter de discuter des cellules en interphase, c'est d'en provoquer la sortie en stimulant la colonie. (Carcinogénèse p. 174).

*
**

Mais, dès que née, ses premiers pas dirigèrent la Recherche Opérationnelle vers la chausse-trape tendue par la colonie immunocytaire. Et, bien que "il n'y a à l'heure actuelle aucune preuve de l'antigénicité des tumeurs humaines, mis à part peut-être le lymphosarcome africain de Burkitt" (Denoux 1968), la Recherche s'est polarisée sur cette éventualité dans l'espoir que la réponse immunitaire à une telle antigénicité apporterait un complément efficace et de portée générale à l'arsenal d'éradication.

Nous avons vu les raisons qui s'opposent à la réalisation d'un tel espoir (Carcinogénèse p. 127).

Mais même si, par hypothèse, on admettait la réalité d'une telle réaction immunitaire, une simple évidence tombe sous le sens. On suppose que la réaction immunitaire, "incapable d'éradiquer un grand nombre de cellules, peut détruire le reliquat qui subsiste s'il est inférieur à 10^3 cellules". Comment une telle réaction serait-elle capable d'intervenir à une phase descensionnelle de la courbe de pullulation, alors qu'elle en aurait été incapable à la phase ascensionnelle? Peu importe la masse que l'on suppose être réactigène: elle aurait dû être déclenchante au même stade de la courbe.

En fait, on ne peut sortir de ce labyrinthe qu'en le quittant par la porte d'entrée. Et le recours à des voies d'exception comme la facilitation immunologique n'aboutit à aucune ouverture, ni théorique ni pratique. Elles requièrent même pour être définies un matériel expérimental préalablement vicié génétiquement ou l'invocation à "la seule tumeur greffée incompatible qui existe chez l'homme, le chorio-carcinome placentaire".

•

Pourquoi donc cette déviation de la Recherche Opérationnelle vers l'immunologie ?

- Implicitement parce qu'elle correspond à cette irréductible notion d'agressivité attribuée au cancer, contre lequel l'organisme se défend comme contre n'importe quel agresseur exogène.

- Pratiquement, parce qu'elle paraît étayée par des résultats thérapeutiques partiels et limités, obtenus sur la cancérisation de la colonie immunocytaire. Ce qui requiert une explication.

En effet, l'injection de cellules autologues déclenche un mécanisme homéostasique connu et induit une quiescence de la colonie concernée. Il y a longtemps que Binet a démontré par exemple que ces injections de broyats hépatiques inhibent la cytopoïèse réparatrice du foie du rat partiellement hépatectomisé. Cet effet est général, et même pas spécifique.

Les rémissions observées chez les leucémiques par l'injection de lymphocytes humains, de propres cellules leucémiques stérilisées de l'individu et même de lymphocytes xénogéniques, résultent de ce phénomène d'inhibition. C'est biologiquement normal.

Mais, en dépit de tous les espoirs, aucune action particulière n'est apparue sur des cancers issus d'autres colonies cellulaires. Ce qui est aussi normal. Et l'on assiste actuellement à un cheminement qui était prévisible - C'est-à-dire que l'immunothérapie se focalise de plus en plus exclusivement sur la colonie immunocytaire, la leucémie lymphoblastique. "Il n'y a guère d'application en vue qui pourrait permettre dans un avenir proche un succès bouleversant la thérapeutique sauf, peut-être, pour les leucémies lymphoblastiques". (Moulias, juin 1969).

L'immunothérapie a le mérite de confirmer et de préciser ce mécanisme inhibiteur de placebo homéostasique. Mais il est spécifique de chaque colonie et intéresse toutes les colonies cytopoïétiques, même s'il est plus actif pour les colonies labiles que pour les tumeurs solides où les possibilités de quiescence dans le magma cellulaire sont plus grandes.

•

Déroutée dès sa naissance vers cette impossible solution, la Recherche Opérationnelle reviendra nécessairement vers des voies plus spécifiques pour modifier la courbe de Collins.

Mais pour l'instant cette pétition de principe aboutit à ces propositions.

1 - "S'il est nécessaire de ne pas attendre trop longtemps avant de mettre en route une thérapeutique, il est important de savoir qu'il n'y a jamais urgence". "Il est souvent plus dangereux de se hâter". "Que le médecin

ait mis en route systématiquement, et dès le moment où le diagnostic lui a paru suffisamment vérifié, une chimiothérapie, est une erreur parfois dangereuse" (Denoix).

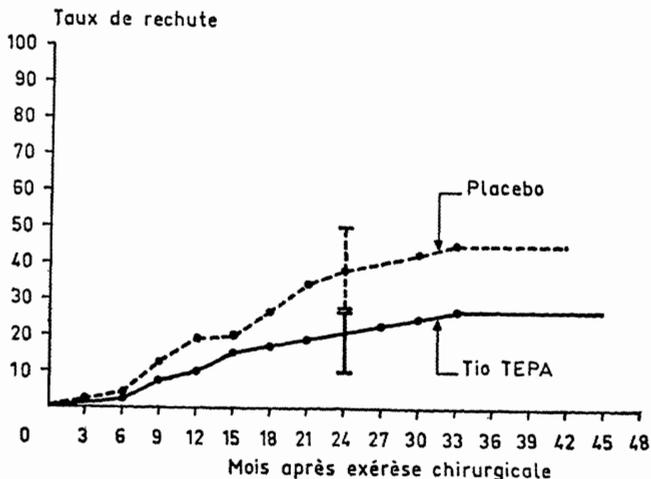
- Et pourtant, l'observation de la Courbe de pullulation de Collins montre que la période de curabilité est très brève, comme sur toute exponentielle. Tout délai dans l'action cytolytique augmente le risque que l'intervention se situe au-delà du point de non-retour, celui à partir duquel la dominance dysplasique devient irréversible et inéluctable. Ce qui se produit dans 2 cas sur 3. Il y a donc toujours urgence. Les satisfactions que donne la perfection d'un bilan préalable sont accessoires.

- 2 - "Une autre erreur tend à se développer actuellement, elle consiste à préconiser un complément chimiothérapique systématique à la chirurgie et aux radiations". "Il n'est pas certain que des chimiothérapies inopportunes ne viennent pas au contraire faciliter le développement de cellules qui autrement auraient pu être détruites par les seules "défenses" de l'organisme". (Denoix).

- Il est pourtant clair que cette chimiothérapie systématique est au contraire le moyen le plus immédiat d'arrêter ou de réduire la pullulation compensatrice que provoque toute cytolyse partielle - et aucun acte cytolytique n'est complet, si l'on tient compte de la précocité de la carcinémie. Au surplus, "les cellules tumorales survivantes (à une cytolyse par radiations) se multiplient à un rythme nettement supérieur à celui des tumeurs non irradiées" (Denoix). Il est donc nécessaire de pallier cette "brusque accélération des cellules survivantes". (Denoix).

C'est pourquoi, au contraire, un blocage per et post-opératoire par couverture chimiothérapique est hautement souhaitable, si l'on tient compte que "la diffusion (Baker 1967) est maximale lors de la 6ème heure des suites immédiates. Le cancer du sein, étudié à ce propos, traité par thioTEPA, ne récidive que dans 24 % des cas au lieu de 46 %" (H. Leger).

Mêmes constatations pour les rémissions.



Durée cumulative des rémissions chez des patientes atteintes de cancer mammaire, selon qu'elles reçoivent, après l'exérèse chirurgicale, un traitement complémentaire par le Thio-TEPA ou un placebo (Moore et Ross, 1963).

- 3 - " Si l'on considère qu'un cancer du sein ne peut être détecté cliniquement que plus de 6 ans après son éclosion, les délais dans l'intervention sont proportionnellement bien modestes ".

Certes, mais les derniers moments sont essentiels. Lorsqu'un véhicule en accélération permanente survient, aucune considération sur l'heure de son départ et la durée de son trajet ne doit retarder le pas de côté salvateur. Sur l'exponentielle de Collins, le point de non-retour de la pululation est situé sur la pente ascensionnelle. Et le segment d'abscisse entre le point de détection clinique et celui de l'irréversibilité est très étroit.

*
**

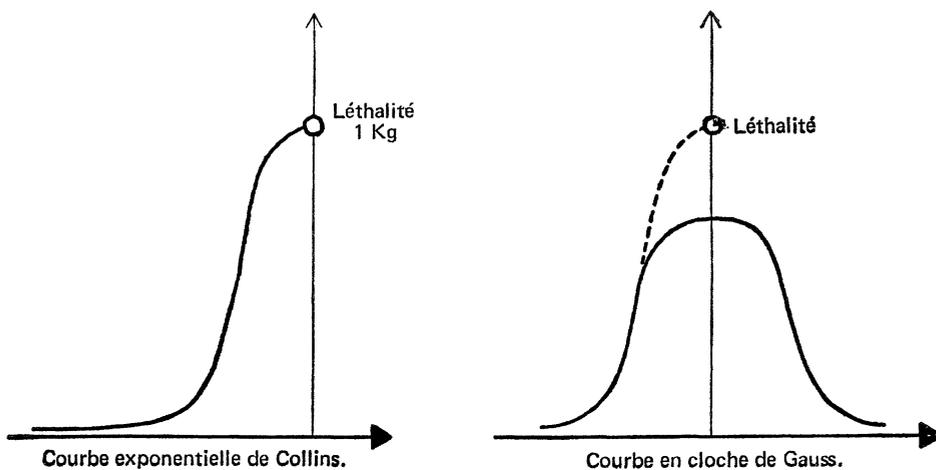
Mais, " tel le guerrier antique qui hésitait à frapper son adversaire car il voyait derrière lui se profiler une déesse, je suis gêné pour engager le combat " (Giscard d'Estaing). On prendra conscience que la déesse immunothérapeutique n'est qu'une idole.

Et en attendant que la Recherche Opérationnelle se dégage et revienne de sa fugue, observons le chemin le plus direct pour accéder au but. Avant de calculer la trajectoire, il faut situer l'objectif.

VIII

Le But

Il consiste à transformer la courbe exponentielle de Collins en courbe en cloche de Gauss.



Le problème est donc simple, sinon de solution aisée : l'arsenal thérapeutique disponible doit être utilisé de telle sorte que la pullulation exponentielle soit infléchie dans le sens d'une dégressivité tendant à l'éradication. C'est ce qu'on réalise actuellement dans 1 cas sur 3.

C'est, en dépit de l'absence d'un mécanisme pathogénique défini, le résultat d'un empirisme enrichi par chaque cas et d'une somme inouïe d'expériences.

Il est essentiel de comprendre le mécanisme par lequel on éradique la dysplasie dans 1 cas sur 3, ce qui revient à déterminer comment le cancer échappe à la phase de pullulation irréversible, qui est l'objet de notre étude et avant de l'aborder.

IX

Déterminisme de l'Eradication du Cancer Curable

Autrement dit, pourquoi guérit-on ?

A - De 1 à 10³ cellules

On guérit d'abord spontanément à chaque instant. La néogénèse est permanente, la cancérisation exceptionnelle. Une mutation survient pour 1000 mitoses et, dans la lie cellulaire que comporte chaque colonie, nombre de mutants ont subi une altération portant sur leur cinétique et les rendant néogénétiques. Ils meurent sans descendance, comme tous les autres, parce que tarés et que la sélection ne leur laisse aucune chance dans la compétition avec les cellules saines voisines. (Note). Cela est heureux, car la moindre irradiation radio-diagnostique serait cancérogène.

B - De 10³ à 10⁶ cellules

Si la réceptivité de la lignée saine fléchit, ou si la stimulation anabolique est excessive et dépasse le potentiel de réceptivité de la colonie, celle-ci a recours à sa cour des miracles de cellules mutées. Elle est permanente, constamment renouvelée et disponible. Parmi l'immense variété de mutants, la sélection s'effectue au profit de celui dont l'anomalie porte sur la régulation mitotique. Car c'est le plus apte, par sa prolifération exponentielle (chaque cellule-fille étant génératrice), à compenser cette insuffisance de réceptivité par une suppléance rapide.

C'est cet individu qui va établir sa dynastie en secourant puis en détrônant la lignée saine.

Mais que cette défaillance de réceptivité de la colonie soit temporaire ou que le surcroît d'anabolisme soit transitoire, le besoin de suppléance disparaît. Le clône dysplasique, encore pauci cellulaire, promu mais restant en compétition de réceptivité avec les cellules saines adjacentes, et dont les individus conservent la fragilité inhérente à la tare mutative, est alors condamné à l'extinction.

La guérison est encore spontanée.

On comprend que le pourcentage de cancers du col utérin décelés - et traités - par les examens cytologiques systématiques annuels soit supérieur au taux d'incidence de la population témoin. Nombre de ces dysplasies saisies à leur stade paucicellulaire auraient donc nécessairement avorté. Et "il n'est même pas certain que celles que l'on traite soient celles qui auraient évolué".

Note - Le fait qu'une masse dysplasique réduite à 10³ cellules disparaisse ne procède pas d'un rejet immunitaire, mais simplement d'une inviabilité naturelle, qui est la règle pour tout mutant, si le biotope cellulaire n'est plus favorable au clône muté comme il le fut des années auparavant quand il en permit la promotion.

Il convient de considérer qu'un clône néoplasique mammaire, à la fin de la première année qui suit son éclosion, est composé en moyenne de 16 cellules... (Denoix).

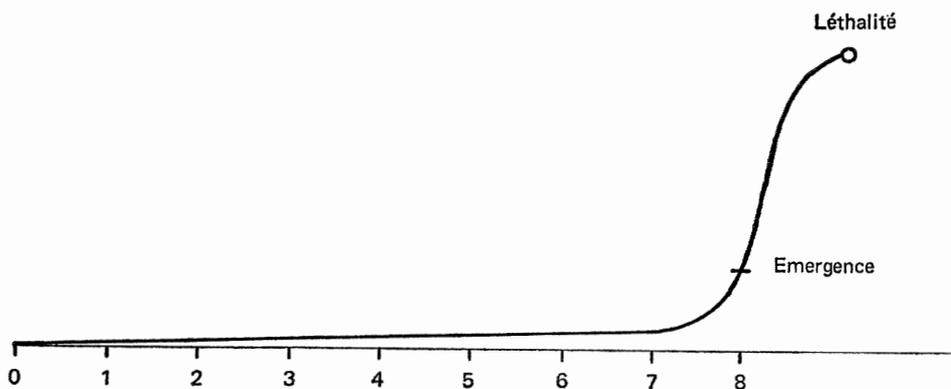
C - De 10^6 à 10^9 cellules

Que le besoin supplétif de réceptivité se prolonge, et le développement du clone dysplasique se poursuit. Sa fixation est alors définitive et irréversible, car son organisation massique élimine la compétition de réceptivité avec les cellules saines adjacentes.

On ne guérit plus spontanément.

Même si le besoin de suppléance disparaît, par diminution de l'apport anabolique ou restauration d'une réceptivité normale de la lignée saine, il n'en peut résulter au mieux qu'une quiescence, une torpidité dans l'évolution, mais non une extinction de la néoplasie.

C'est encore le début de la courbe de Collins, dont le profil exponentiel comporte un segment initial très prolongé pendant lequel la masse va s'écarter imperceptiblement de l'abscisse du temps. " Pour le cancer du sein, Ian Mac Donald a déduit que le temps de doublement se situe entre 23 et 209 jours. Si le temps de doublement est le plus court, soit 23 jours, le temps nécessaire pour passer de 1 cellule à une tuméfaction de 1cm de diamètre sera de 2 ans. Le temps moyen étant de 3 mois, le délai moyen pour passer de 1 cellule à 1 cm de diamètre sera de 8 ans". Or, " le diamètre de 1 cm correspond à peu près au volume d'une tumeur au moment où elle devient perceptible cliniquement. En conséquence, et dans l'état actuel de nos moyens, la détection clinique d'un cancer du sein ne



se situe en moyenne que 8 ans après le début réel " (Denoix). Pour atteindre 2 cm de diamètre, il n'est plus besoin que de deux ans supplémentaires : " Huit années de 0 à 1 cm, deux ans de 1 cm à 2 cm " (Denoix). Il en est de même pour la généralité des colonies, hors le chorio-carcinome placentaire.

Ayant dépassé le stade paucicellulaire de 10^6 cellules, n'ayant pas atteint le stade d'émergence clinique de 10^9 cellules, le cancer n'est plus spontanément curable, mais reste dans la période idéale d'une action préventive. Pour des raisons évidentes :

- 1° Le taux de guérison est inversement proportionnel au stade de développement du cancer. Donc, tout cancer dont le traitement se situe sur le segment initial de la courbe a une chance de guérison approchant le taux absolu.

- 2° Le quantum éradicateur nécessaire est inversement proportionnel au développement du cancer. Donc, à ce stade, il ne requiert qu'une procédure légère et anodine.
- 3° Au surplus, cette procédure n'est pas astreignante car elle peut être périodique, intervenant sur n'importe quel segment de ce long fragment initial de la courbe de pullulation.

C'est à cette phase que doit s'instituer une prévention générale du cancer ; les examens systématiques actuels ne sont en effet préventifs que par abus de langage, la détection la plus précoce ne pouvant intervenir qu'au stade d'émergence clinique qui requiert déjà une procédure curative tardive et lourde.

Nous avons défini les fondements d'une telle prévention générale. (Carcinogénèse p. 139).

D - Au dessus de 10^9 cellules

Nous atteignons ensuite la pente ascensionnelle rapide de la courbe de pullulation, avec émergence clinique du cancer à la masse de 1 gr, ou 1 cm de diamètre, correspondant à 10^9 cellules.

A partir de ce stade de développement, le cancer reste curable dans 1 cas sur 3.

Par quel déterminisme l'action éradicatrice va-t-elle aboutir à la guérison, dans 1 cas sur 3 ? Il convient de le considérer pour fixer la frontière de l'incubabilité, objet de notre étude.

- Est-ce l'élimination totale, atteignant " la dernière cellule ", de la néoplasie ?
 - Certes pas et personne ne l'admet plus sérieusement.
- Est-ce une réduction numérique telle qu'elle soit incompatible avec la survie du clone aysplasique ?
 - Oui, mais il reste à expliquer pourquoi cette masse, aussi réduite soit-elle, a pu poursuivre sa végétation lorsqu'elle était sur la pente ascensionnelle de la courbe, alors qu'elle en devient incapable dans un cas sur trois lorsque la réduction est provoquée par l'action éradicatrice.

En réalité, c'est parce que les conditions de la compétition cellulaire ne sont plus les mêmes. Le déséquilibre du couple anabolisme-réceptivité qui fut, des années auparavant, inducteur, promoteur et fixateur de la néogénèse s'est depuis lors modifié. Soit que le biotope cellulaire soit redevenu favorable à la lignée orthoplasique, son caractère dysplasiant ayant pu être temporaire, soit que la réceptivité de la lignée saine ait récupéré son potentiel, soit que la stimulation anabolique excessive responsable soit redevenue normale. Dans ces cas, la guérison est obtenue parce que la masse dysplasique est suffisamment réduite pour être inviable, et les reliquats cellulaires s'éteignent. La réduction, même incomplète, de la masse néoplasique a donné à la lignée saine l'occasion de rétablir sa dominance dans la réceptivité ; en court-circuitant brusquement le couple anabolisme-réceptivité dysplasique, elle rompt un cercle vicieux.

Les cellules dysplasiques résiduelles et leurs clones n'ayant plus de justification biologique à survivre, reprennent alors leur destin, le sort naturel des mutants, qui est l'extinction par incapacité à dominer les cellules saines dans la sélection cellulaire. C'est ce qui survient 1 fois sur 3.

Mais 2 fois sur 3, la récurrence survient.

- a) Elle est inéluctable si le déséquilibre anabolisme-réceptivité persiste. Les mêmes conditions entraînent les mêmes conséquences. Dans ce cas, la pullulation néoplasique reçoit même une stimulation, un "coup de fouet", dont la finalité est de rétablir rapidement une réceptivité globale suffisante de la colonie cellulaire concernée.
- b) Même lorsque la correction biologique a eu lieu, les îlots constitués par les clones métastatiques dont la masse excède 10^6 cellules échappent à l'extinction parce que leurs cellules constitutives échappent à la compétition avec les cellules orthoplasiques adjacentes dont elles sont isolées.

Elles trouvent en outre dans leur structure anatomique, par l'agglomérat cellulaire favorisant l'existence de cryptes avascularisées, des conditions d'hypoxie qui favorisent une vie quiescente. Le rythme végétatif de nombre d'entre elles y est ralenti, mais, ainsi terrées, elles pourront reprendre une pullulation active à l'occasion d'un fléchissement même temporaire de la réceptivité orthoplasique. Cette hypovascularisation les protège de surcroît du chimio-toxique véhiculé par voie vasculaire et à l'action duquel elles échappent.

Ce sont ces îlots excédant 10^6 cellules qui interdisent l'éradication de la néogénèse même quand toutes les conditions du biotope cellulaire sont rétablies dans un sens favorable à la lignée orthoplasique. Ce sont ces reliquats dangereux que doit viser la procédure, et non les foyers paucicellulaires qui, affrontés à une action éradicatrice, n'ont aucune chance de survie si le couple anabolisme-réceptivité est rééquilibré.

*

**

Pour fixer la frontière de l'incurabilité, reprenons en le figurant l'exemple de la colonie mammaire dont nous avons observé la dynamique de l'induction cancéreuse (Carcinogénèse p. 59) pour en considérer la dynamique de curabilité quand l'éradication en est obtenue.

Cette colonie présente l'avantage d'un anabolisme bien défini. Ce qui n'est pas toujours le cas. Certaines colonies ont un mécanisme d'induction, classiquement admis, en contradiction avec les données d'observation et la statistique, tel le naevo-carcinome (Carcinogénèse p. 91). Pour d'autres, le statut cancéreux n'est même pas reconnu ; telle l'aberrance parathyroïdienne (Id. p. 31), ou leur nature même est contestée, telles la thyroïdite métastatique bénigne ou l'épithélioma hypophysaire.

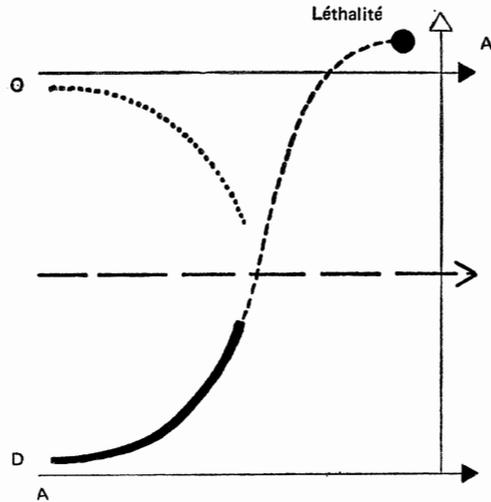
Pour de telles colonies, la reconnaissance de leur statut cancéreux ou la définition de leur anabolisme spécifique restent des préalables nécessaires à l'étude de leur dynamique cancéreuse.

1° - Figurons par la courbe D la **réceptivité de la dysplasie**. Elle correspond à l'exponentielle de pul- lulation de Collins, la ré- ceptivité de la masse cellulaire réceptrice étant fonction de la mas- se cellulaire active. (fig. A).

L'apport anaboli- que est constant pen- dant cette brève pério- de, ou supposons-le tel.

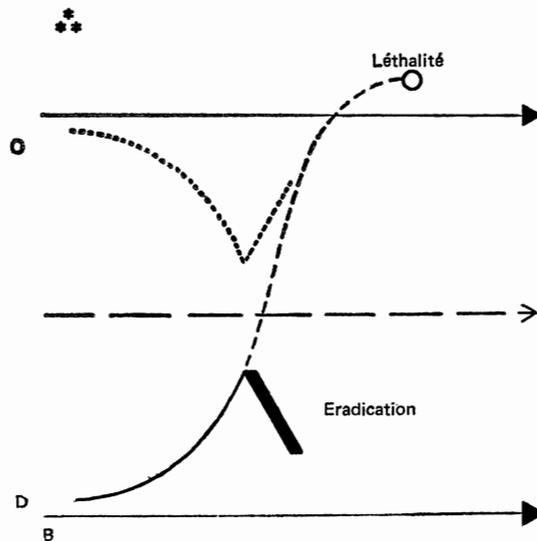
L'anabolisme ne correspond pas néces- sairement à celui qui a été contemporain de la naissance de la néoplasie, 8 ans auparavant (en moyenne) ; la sé- crétion oestrogénique a pu se réduire, la ménop- ause survenir et la li- miter à la sécrétion oestro-surrénalienne. Le déséquilibre générateur de la néogénèse a pu être dû à un accident temporaire, une hypersécrétion transi- toire, un traitement oestrogénique nécessaire ou intempestif trop prolongé, un fléchissement temporaire de la réceptivité mammaire par accident infec- tieux, une surcharge brutale post gravidique par l'anabolite prolactinique qui s'est substitué temporairement à l'anabolite oestrogénique. (Carci- nogénèse - Courbe 10 p. 67). Ce déséquilibre a été toutefois assez prolongé pour permettre à la néoplasie d'accéder à la masse de 10^9 cellules, seuil d'émergence clinique et d'irréversibilité spontanée.

La masse néoplasique capte et fixe une part de l'apport anabolique proportionnelle à sa masse active. Et celle-ci augmente progressivement et inexorablement. Le reliquat d'anabolite disponible pour la lignée orthoplas- tique diminue donc progressivement et dans la même proportion : courbe O.



2 - Intervenons par une pro- cédure éradicatrice de la néoplasie (fig. B).

Cette **action cy- tolytique** est nécessai- rement partielle : l'exé- rèse élimine le foyer et les métastases ganglion- naires immédiatement périphériques, la radio- thérapie complète la stérilisation locale, la couverture chimiothéra- pique - lorsqu'elle est pratiquée - inhibe la poussée stimulatrice des cellules résiduelles.



Il serait évidemment illusoire de penser que l'action éradicatrice a éliminé " la dernière cellule ".

- La dissémination est généralisée.

Elle a débuté avec la carcinémie qui est contemporaine de la première cellule qui migra dans l'aire anhiste sous-basale. "Un travail récent de Bond indique que la dissémination des cellules néoplasiques à partir de la tumeur mammaire peut survenir à un stade précoce, bien avant qu'un diagnostic clinique soit posé. Le cancer du sein mérite donc d'être considéré comme une affection généralisée et doit être traité par des mesures générales aussi bien que par l'extirpation locale".

D'ailleurs, " les cellules circulantes sont retrouvées avec la même fréquence chez les malades qui, ultérieurement, vont présenter des récurrences ou des métastases, et chez ceux qui vont survivre longtemps sans évidence patente de nouvelle évolution du cancer " (Léger). "On s'est aperçu qu'il n'y avait pas de corrélation entre la présence de telles cellules et le développement ultérieur de métastases".

Il faut donc abandonner l'idée simpliste que le cancer mammaire est un champ de bataille loco-régional.

- L'action éradicatrice, de surcroît, ne réduit pas la carcinémie. Elle est suivie d'une stimulation cytopoïétique réactionnelle dont la finalité est de rétablir au niveau pré-existant l'équilibre homéostatique rompu. Pour l'exérèse : " la diffusion est maximale lors de la 6ème heure des suites immédiates " (Baker 1967). Pour la chimiothérapie : " après la chimiothérapie, les cellules qui ont survécu prolifèrent selon la même cinétique qu'avant la chimiothérapie " (Mathé). Pour la radiothérapie : " les cellules tumorales survivantes se multiplient à un rythme nettement supérieur à celui des tumeurs non irradiées " (Denoix).



Et pourtant, en dépit de cette diffusion, la malade traitée sur le segment de courbe qui suit le point d'émergence, au stade clinique 1, va guérir dans 90% des cas. Elle va se débarrasser par extinction de ces îlots paucicellulaires, infra-cliniques, qui n'auraient accédé à l'émergence qu'après leur propre cheminement de la courbe de Collins. (Note).

Pourquoi ?

Parce que l'éradication de la néoplasie primitive va restituer leur destin normal qui est l'extinction à tous les clones disséminés paucicellulaires, c'est-à-dire de masse inférieure à 10^6 cellules, si cette destruction permet à la lignée orthoplasique de reprendre sa dominance de réceptivité.

Plaçons-nous d'abord dans le cas habituel d'unilatéralité et en posant que la réceptivité oestrogénique des autres colonies somatiques constitue un facteur constant pendant le délai d'observation.

Observons cette figuration.

Note - Le développement de la métastase est similaire à celui de la tumeur primitive. "Le temps de doublement de la métastase est peu différent de celui de la tumeur initiale. On peut calculer que le début réel de la métastase est habituellement antérieur au premier signe clinique de la tumeur primitive". Marquès a parfaitement défini les lois de la dynamique métastatique ; elles sont analogues à celles de la tumeur primitive. (Carcinogénèse p. 144).

3 - La procédure éradicatrice, quelle qu'elle soit, et bien que ne pouvant être totale, a diminué brusquement la masse et donc la réceptivité dysplasiques.

Si la lignée orthoplasique présente une réceptivité suffisante pour répondre à l'apport du quantum anabolique devenu ainsi disponible, elle rétablit sa dominance. **L'action éradicatrice a été curative.** Et les îlots dysplasiques paucicellulaires s'éteignent suivant un profil incurvé et prolongé bien défini quand on peut le suivre par tests biologiques comme dans la môle (p. 69).

Progressivement joue la règle de biologie générale commandant la survie des mutants : "L'effectif de la population constitue un paramètre essentiel dans le potentiel de promotion d'une lignée mutée". "Lorsqu'une espèce se raréfie considérablement, il y a un point à partir duquel le processus d'extinction est irréversible."

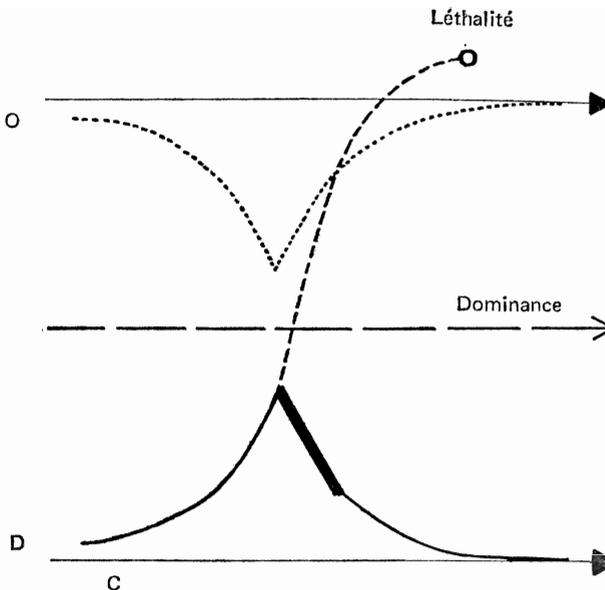
Ce qui survient si l'appauvrissement de la dysplasie peut se poursuivre. Cela implique que l'apport anabolique reste compatible avec le potentiel de réceptivité de la lignée orthoplasique. Dans le cas contraire, c'est la récidive.

a - Il est à prime abord surprenant que la néoplasie puisse présenter une réceptivité dominante alors que sa masse est inférieure à celle de l'effecteur orthoplasique.

Mais seule compte la masse active. Et la néoplasie est privilégiée, chaque cellule-fille étant génératrice alors que, dans la lignée orthoplasique, "la cellule-mère se divise en deux cellules-filles dont une seule est génératrice", ainsi qu'en témoigne l'auto-radiographie après inclusion de tritium. (PM 12-10-68).

De sorte que le potentiel captateur du stimulant anabolique est incomparablement supérieur pour la masse cancéreuse qui peut y répondre ad libitum, sans limite. Il convient de considérer que seulement 3% de la masse cellulaire globale de l'organisme est simultanément actif.

b - Il convient aussi de prendre conscience que l'anabolite électif d'une colonie n'est pas nécessairement exclusif. C'est ainsi que, pour la colonie mammaire, l'oestrogène est l'anabolite primordial. Mais, il est



aussi l'anabolite primordial ou secondaire de toutes les colonies hormono-dépendantes ; et, à des degrés divers, elles le sont toutes.

Ce qui éclaire bien des confusions qui règnent sur le traitement hormonal du cancer mammaire et supprime bien des paradoxes sur l'action oestrogénique, si l'on tient compte des phénomènes de stimulation et de dérivation. (Carcinogénèse p. 78).

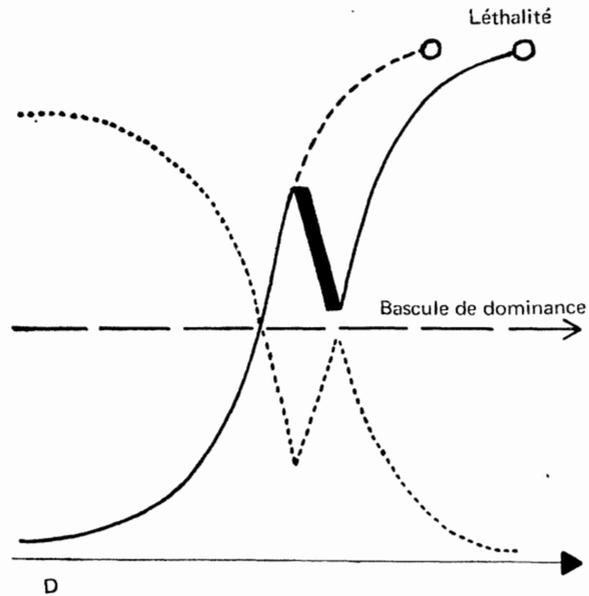
- 4 - La guérison est obtenue lorsque l'action éradicatrice intervient à un niveau de la courbe de Collins permettant de restituer à la lignée orthoplasique sa dominance dans la réceptivité.

Considérons maintenant comment **le cancer échappe à cette action éradicatrice** et maintient une dominance irréversible. Ce qui survient dans 2 cas sur 3.

Posons que les paramètres de la courbe de pullulation sont identiques à ceux du cas précédent, guéri, et que le quantum éradicateur est similaire mais qu'il intervient plus tardivement. (fig. D) sur la courbe de Collins.

Dans ce cas, la lignée orthoplasique ne réussit pas, en dépit de l'action éradicatrice, à rétablir sa dominance dans la réceptivité.

Le résultat de la procédure se traduit simplement par un retard dans la pullulation, qui reprend sa progression exponentielle suivant une courbe parallèle à celle qu'elle aurait normalement observée, jusqu'à la léthalité (10^{12} cellules).



- a - On comprend le danger de tout délai dans l'intervention. A partir de l'émergence clinique, la pente ascensionnelle est rapide et tout délai compte.
- b - On comprend aussi le danger que représente le recours à une illusoire intervention de défenses immunitaires. Il aboutit à réduire le quantum éradicateur en excluant la chimiothérapie, pour la raison qu'elle est immunodépressive.

Ce faisant,

- on diminue les chances, pour la lignée orthoplasique, d'accéder au seuil qui lui restitue sa dominance.
- On résiste, par pétition de principe, à une évidence statistique. Le cancer du sein, traité avec couverture antimétabolique, " ne récidive que dans 24 % des cas au lieu de 46 % " (H. Leger).

c - L'influence progressive de la " stratégie séquentielle ", adoptée pour le cancer métastasé, sur l'attitude à observer pour les cas-frontières ou marginaux, se traduit en fin de compte par une régression inquiétante des résultats de la lutte anticancéreuse : en dépit de la progression des moyens techniques, des examens systématiques, de la mobilisation de la vigilance du public, de son éducation en ce qui concerne l'intérêt du dépistage précoce, on ne réussit même pas à compenser l'augmentation d'incidence et, paradoxalement :

- la mortalité par 100.000 habitants progresse régulièrement :

1960	198	
1961	199	
1962	203	
1963	204	
1964	205	
1965	205	
1966	208	(Denoix)

- certaines procédures actuelles induisent des évolutions explosives ou aboutissent à des résultats déplorables lorsqu'elles réduisent le quantum éradicateur en excluant la chimiothérapie, voire la radiothérapie et que de surcroît, elles se consentent un délai d'application qui les situe plus haut sur la courbe de Collins.

L'évolution actuelle de la tendance est telle que les résultats obtenus par une procédure quantique lourde en deviennent même suspects ou incompris.

Progressivement, sous l'influence de la pétition de principe qui procède de la théorie immunologique, on tente de reporter sur la réaction de rejet une part progressivement croissante de l'action éradicatrice, alors que rien ne l'évoque ni expérimentalement ni cliniquement.

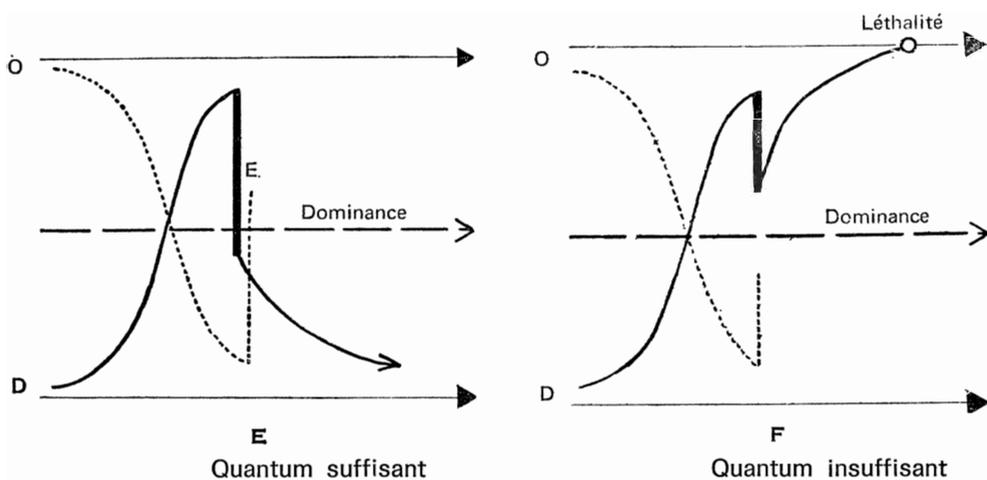
On assiste à ce paradoxe que les seules actions dont l'efficacité est confirmée, les actions chimiques et radiothérapeutiques, sont minorées ou reportées dans le temps dans la crainte que leur effet immuno-dépressif puisse s'opposer à une réaction de rejet qui n'est jamais constatée parce qu'elle est mythique.

*

**

- 5 - L'importance fondamentale d'un **quantum éradicateur suffisant** procède du fait que la moindre augmentation peut être déterminante et, qu'au surplus, la procédure ne pourra être renouvelée.

Que l'importance du quantum puisse être déterminante ressort à l'évidence de l'observation de la courbe de pullulation.



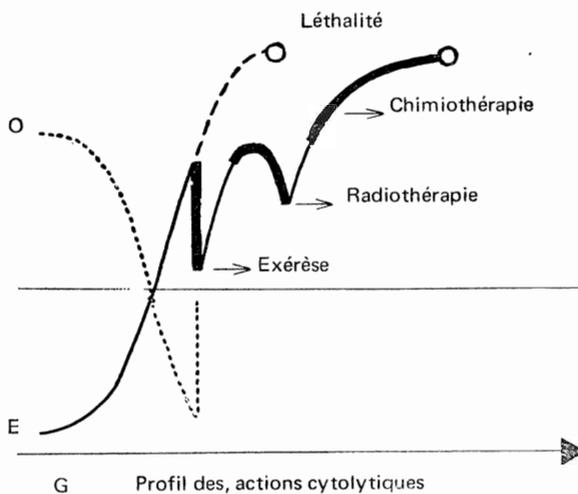
Pour un niveau identique de la courbe de pullulation, une réduction du quantum peut annihiler les chances d'une guérison qui serait autrement possible. Et le plus grave, c'est que cette politique du "trop peu" condamne à celle du "trop tard". (Fig. E et F).

*
**

6 - Car, " On ne prend pas deux fois l'ennemi en pareille faute " (Napoléon-Friedland).

Toute intervention ultérieure interviendra nécessairement, en effet, à un niveau plus élevé sur la courbe. Et, à moins qu'elle ne soit immédiatement postérieure, aucun quantum n'est alors capable de rétablir la dominance orthoplasique.

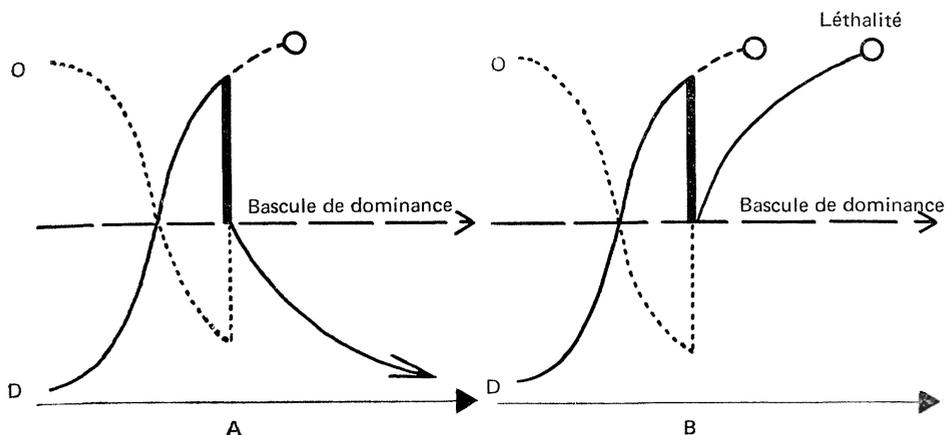
Figurons le profil de la séquence habituelle des actions cytolytiques après **récidive**. A la fin de chacune d'elles, la courbe de pullulation reprend une progression parallèle à l'exponentielle initiale de Collins. Le résultat en est simplement un retard à la léthalité.



*

**

7 - Où donc se situe le seuil d'éradication, le point de "non retour" à partir duquel la pullulation dysplasique sera irréversible ?



Il se situe sur la ligne figurant la bascule de dominance.

Quand l'action éradicatrice permet la restauration de la dominance de réceptivité orthoplasique, mais sans marge de garantie, le devenir de la courbe de Collins va dépendre du biotope cellulaire.

- Si son statut est favorable à la lignée orthoplasique, c'est-à-dire si la stimulation anabolique n'est pas excessive et si le potentiel de réceptivité de la lignée orthoplasique est suffisant, la courbe de Collins s'effondre. C'est la guérison.
- Si le statut du biotope cellulaire est favorable à la lignée dysplasique, c'est-à-dire s'il persiste un besoin de suppléance en raison d'une stimulation anabolique excessive ou d'une carence de réceptivité de la lignée orthoplasique, c'est la récurrence, qui n'est en fait que la continuation du processus avec sa traduction létale plus tardive.

On comprend ainsi

- de multiples phénomènes d'observation de déterminisme resté mystérieux. (Carcinogénèse p. 68).
- l'importance de préparer systématiquement - dans l'impossibilité pratique où nous sommes généralement d'établir un bilan précis du biotope cellulaire - un statut favorable à la lignée orthoplasique.

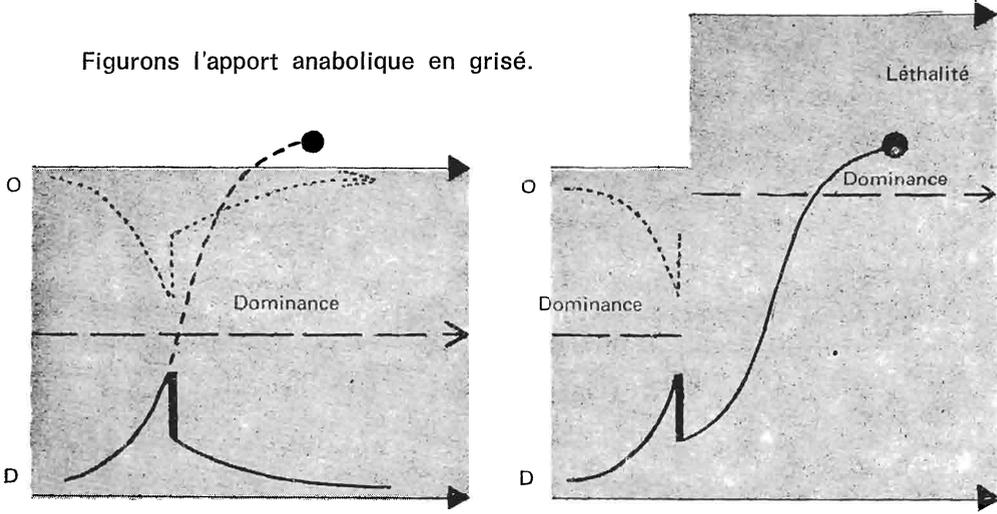
Observons donc les modalités essentielles de la variabilité du biotope, et leur traduction sur l'évolution de la courbe de Collins.

*

**

8 - Stimulons anormalement la colonie par un **apport anabolique excessif** (oestrogène, ou prolactine, ou somathormone) dans un cas que la procédure aurait normalement guéri. (p. 38, fig. A).

Figurons l'apport anabolique en grisé.



A Stimulation anabolique normale
Dominance de la O = Guérison

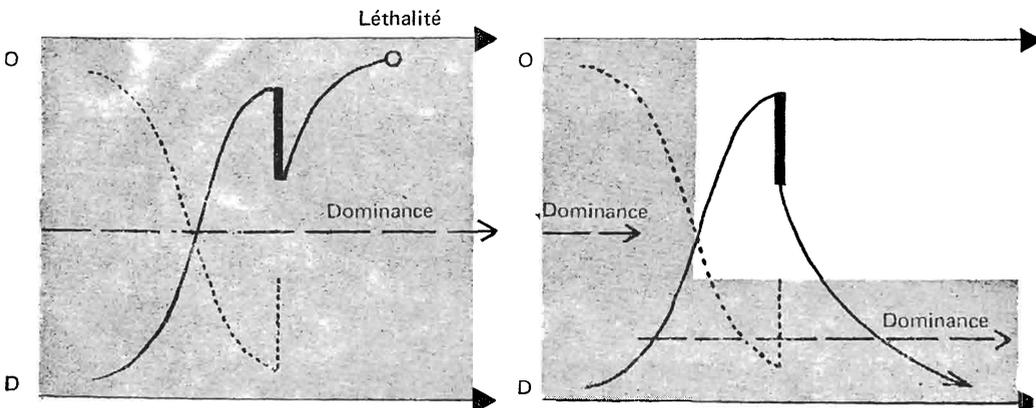
B Stimulation anabolique excessive
Dominance de la D = Léthalité

Si l'apport anabolique excédentaire est pratiqué au moment, ou à la suite, de la procédure éradicatrice, le niveau de dominance est relevé (Fig. B). La lignée orthoplasique ne peut atteindre ce nouveau niveau de bascule de dominance qui la rétablirait dans sa priorité de réceptivité; et la réceptivité de la dysplasie conserve ou même accentue son caractère supplétif indispensable. La courbe de Collins continue à évoluer vers la léthalité.

On comprend ainsi pourquoi "il ne viendrait à personne l'idée de donner des oestrogènes à ce stade" (Verhaeghe)

**

9- Par contre, **diminuons** (castration) l'**apport anabolique** préalablement à la procédure éradicatrice, (Fig. D), dans un cas qu'elle n'aurait pas normalement guéri. (Fig. C).



C Stimulation anabolique normale
Dominance irréversible de D → Léthalité

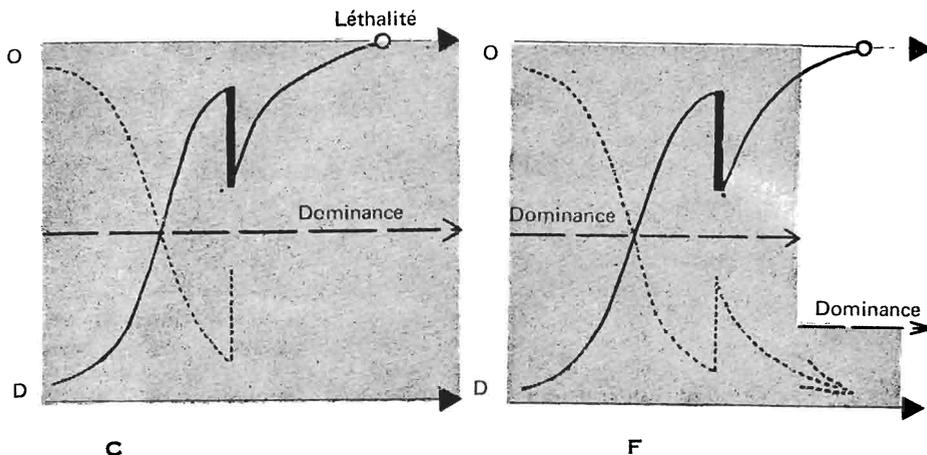
D Stimulation anabolique préalablement diminuée
Dominance de O → Guérison

Le niveau de dominance de réceptivité est abaissé, de sorte que la réceptivité orthoplasique y accède plus facilement.

Il est clair que la période électorale de la castration est antérieure ou contemporaine de la procédure éradicatrice.

*
**

10 - Si elle intervient, comme c'est la règle actuellement, dans une période ultérieure à la procédure (Fig. F), elle risque fort d'être inefficace. La courbe de Collins a repris sa progression et l'**abaissement du niveau de dominance** de réceptivité ne peut plus modifier sa progression inexorable.



Cas précédent guéri par déplétion anabolique préalable, non guéri par déplétion tardive.

Il convient donc que l'action sur la stimulation anabolique, modificatrice du niveau de dominance, soit intégrée en préalable ou contemporaine de la procédure éradicatrice.

*
**

On comprend dès lors la **justification biologique de règles** auxquelles accède l'empirisme et le moyen de les parfaire.

a - L'action sur l'anabolite stimulateur doit être généralisée et systématisée : "Quoi qu'il en soit, les essais thérapeutiques statistiquement contrôlés, menés par Paterson et Nissen-Meyer, aboutissent aux mêmes conclusions et devraient lever toutes les incertitudes : la castration systématique allonge la survie des malades atteintes de cancer du sein. Cet ensemble de faits convergents incite non seulement à maintenir les indications de la castration, mais à discuter leur élargissement après la ménopause" (Lalanne, Juret).

Et, quitte à prendre cette résolution, autant l'appliquer à la période la plus électorale où elle augmentera le taux de guérison, plutôt que de s'y décider tardivement, quand elle ne peut plus apporter qu'une freination de la courbe de pullulation - par carence en anabolite stimulateur - sans éliminer son caractère irréversible. (Fig. F).

b - La constatation que la castration chirurgicale constitue un acte alourdissant la procédure, qui fait fréquemment y renoncer ou la reporter, est fondée ; mais on peut y pallier.

En effet, Lalanne et Juret, étudiant l'efficacité relative de la castration chirurgicale et radiothérapique et se basant, pour ce faire, sur la quantité de gonadotrophines excrétées dans l'urine, aboutissent, à leur grande surprise, à cette conclusion : "L'irradiation ovarienne est au moins aussi efficace que l'ovariectomie et peut être plus efficace" (Symposium sur le sein. Strasbourg. 1-3 VII. 66).

Retenons le fait. Il n'a d'ailleurs rien de surprenant et répond à un mécanisme biologique général : la stimulation d'une ethnie est d'autant plus intense qu'elle s'appauvrit ; le reliquat cellulaire constitue une véritable épine irritative qui disparaît avec le reliquat lui-même. L'hypergonadotrophisme post-ménopausique traduit bien cette tentative de relance d'un effecteur dont l'involution progressive ne sera complète que des années après l'arrêt des cycles, cette hyperstimulation s'arrêtant lorsque l'involution totale est réalisée.

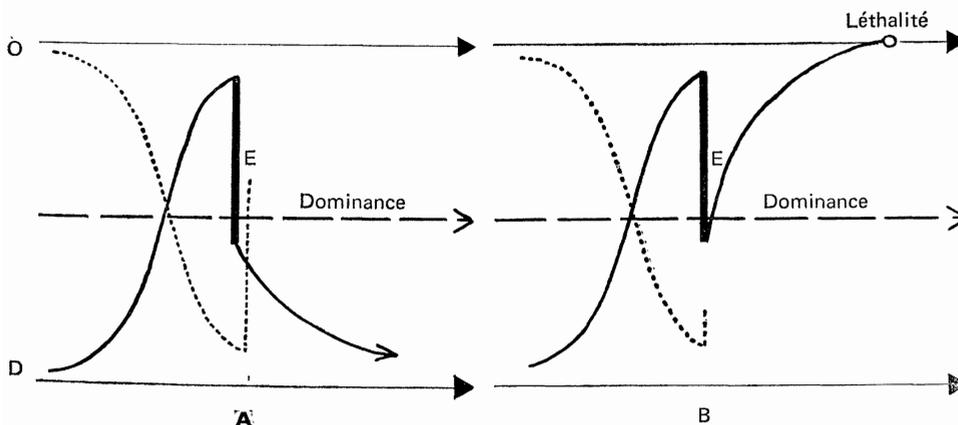
On peut donc intégrer la castration radiothérapique dans la procédure d'éradication à l'occasion de la cytolyse radiothérapique mammaire préopératoire.

c - L'argument négatif selon lequel la castration d'une femme jeune constitue un stress moral et un inconfort physique est peu fondé. Il vaut mieux être ménopausée que métastasée.

d - La tendance - qui procède d'une extension malheureuse de la stratégie séquentielle - à réserver la castration à l'extension métastatique, pour se conserver un moyen d'action, n'a pas de justification.

Si la castration a un coefficient d'efficacité, pourquoi la réserver à une période où son action ne peut plus participer à un résultat éradicateur définitif. Le confort du thérapeute ne peut prévaloir sur celui du patient.

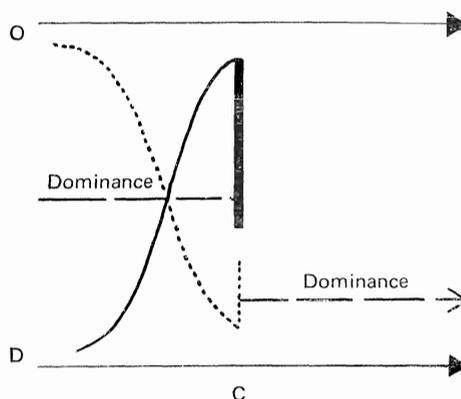
e - Observons d'ailleurs à quel point cette action est indispensable dans le cas où la réceptivité orthoplasique est défaillante ou minorée.



Prenons le cas A qui correspond à la guérison. Le quantum éradicateur E permet à la réceptivité orthoplasique de restaurer sa dominance en franchissant la ligne de bascule.

Le même quantum éradicateur est incapable de restituer cette dominance si le potentiel de réceptivité de la lignée orthoplasique est défaillant. (B).

Dans ce dernier cas, il est clair qu'une diminution de la stimulation anabolique est indispensable pour abaisser le niveau de dominance et aider la réceptivité orthoplasique à y accéder. (C).



La rééquilibration du couple anabolisme-réceptivité commande la guérison du cancer curable, comme le conflit anabolisme-réceptivité en commande la cancérisation ainsi qu'en témoigne :

- l'augmentation de l'incidence cancéreuse du sein ayant subi une minoration de son potentiel de réceptivité : irradiation (Note), exérèse partielle, abcès, mastite chronique, séquelles de mastite aiguë. Ce sont les états "prédisposants", "précancéreux".
- la particulière fréquence d'incidence cancéreuse pour le sein dysplasique, comme la maladie de Reclus qui dégénère 1 fois sur 3. Dans un tel cas, l'hyporéceptivité justifierait la castration préventive qui, en supprimant la source principale de l'anabolite, supprimerait la suppléance cancéreuse.

Note - Radiscopies 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 radiscopies (M.-D.)."

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

- la fréquence privilégiée de cancérisation mammaire chez la femme affectée d'une hypo-réceptivité constitutionnelle. " Pour le cancer du sein, il a été indiqué de façon statistique apparemment valable que dans les familles où une femme est morte du cancer du sein la probabilité pour que d'autres cancers du sein se manifestent serait plus grande que dans les familles témoins " (Denoix).
- Les investigations de Anderson, portant sur 5.775 patientes atteintes de cancer du sein, sont significatives : l'âge moyen se situe entre 25 et 40 ans pour les femmes " privilégiées " familialement, et à plus de 50 ans chez les autres femmes et " les cancers bilatéraux surviennent dans la proportion de 15,3% pour les formes familiales au lieu de 2,8% pour les formes non familiales " (CM 21.6.69).
- La curieuse diminution de fréquence du cancer mammaire à la période ménopausique, à l'extinction de l'anabolisme oestrogénique. L'émergence clinique des dysplasies nées des années auparavant est reportée à la période post-ménopausique, lorsque le relais anabolique stimulateur est pris par la stimuline hypophysaire. (Carcinogénèse p. 71).
- la rareté du cancer bilatéral d'emblée, quand la réceptivité globale de la lignée orthoplasique reste importante, et la fréquence du cancer successif (Dessaint, Lenormand) quand le potentiel de réceptivité a été diminué par l'exérèse du sein cancéreux préalablement amputé, que ne subsistent que les autres effecteurs somatiques oestrogéno-dépendants et en dépit de la réduction, avec le temps, de l'apport anabolique.
- l'accroissement de fréquence du cancer du sein depuis 30 ans ; depuis, en fait, l'abandon progressif de la fonction de cet organe qui ne constitue plus qu'un caractère sexuel secondaire. La carence fonctionnelle provoquée par l'extension de l'allaitement artificiel a pour conséquence une hypoplasie par absence de fonction, une involution prématurée et une régression du potentiel de réceptivité.
- la moindre fréquence, corollaire, chez la femme ayant entretenu une réceptivité normale et en dépit, ce qui a surpris, du fait que les aléas infectieux sont alors majorés. " Les femmes ayant eu un cancer mammaire ont été moins souvent fécondées, ont moins accouché et ont beaucoup moins allaité " (G E L). On comprend que les cancers du sein soient " plus fréquents chez les célibataires que chez les femmes mariées " (Denoix) et que " parmi celles-ci, ils sont plus fréquents chez les femmes ayant eu peu d'enfants ou s'étant mariées tardivement " (T.B.).
- la quasi-inexistence du cancer mammaire chez la vache. " Or, s'il est une mammelle soumise à un travail intensif, c'est à coup sûr celle de la vache " (Lombard). Ce qui ne doit pas surprendre ; car une règle de biologie veut que " l'emploi fréquent et plus soutenu d'un organe le justifie et l'agrandit, le défaut d'usage l'affaiblit et le détériore ".

- En bref, la courbe figurant le couple anabolisme-réceptivité éclaire toute la pathogénie du cancer mammaire : rareté de la cancérisation chez la femme prématurément ménopausée, fréquence en cas d'hyperplasie corticale ovarienne, de traitements oestrogéniques prolongés, de sécrétion oestrogénique constitutionnellement élevée. Elle explique non seulement l'effet de la castration, mais celui de l'exérèse surrénalienne avec son tarissement oestrogénique, de l'hypophysectomie avec la suppression de l'anabolite stimulateur général. Il n'est jusqu'à l'influence du côté qui n'y trouve son déterminisme (Carcinogénèse p. 85).
- La courbe a sa justification la plus évidente dans le cancer mammaire affectant l'homme. Il est rare, la stimulation anabolique étant quasi-nulle. Mais s'il survient, il est clair qu'il ne peut être que très évolutif, irréversible et fréquemment bilatéral en raison de l'hypoplasie mammaire constitutionnelle. Ce que confirment les données cliniques et statistiques.

Il est indispensable de se référer à la courbe figurant la dynamique de guérison pour planifier la procédure entreprise pour éradiquer le cancer considéré comme curable. Cet examen permet de moduler le traitement dans des cas de pronostic incertain ou des extensions frontalières.

*
**

Avant d'aborder le cancer non curable - 2 cas sur 3 - faisons le point.

Tous les mécanismes biologiques fondamentaux ont une portée générale. La cancérisation d'une colonie cellulaire est la conséquence d'un déséquilibre du couple anabolisme-réceptivité se traduisant par un mécanisme supplétif de la colonie effectrice.

La guérison résulte aussi nécessairement du jeu de mécanismes biologiques. Cette assertion est un truisme, mais il est bon d'en prendre conscience.

Car elle évite de n'avoir recours qu'à l'expérience, " nom dont les hommes baptisent leurs erreurs " (O. Wilde). Et l'on ne guérit actuellement le cancer 1 fois sur 3 - que par empirisme.

La raison en est probablement l'absence de définition du mécanisme pathogénique. Mais peu importe. Le fait est patent.

Lorsqu'on aboutit à l'éradication du cancer, c'est que l'on rompt irrévérablement la courbe de Collins.

Ce faisant, quels mécanismes biologiques met-on en jeu ? Ils sont au nombre de 4, agissant isolément ou conjugués.

Les Paramètres Biologiques de la Dynamique de Guérison

L'éradication de la néoplasie s'effectue par la mise en jeu, isolée ou conjuguée, de quatre paramètres biologiques.

1° "Lorsqu'une espèce se raréfie considérablement, il y a un point à partir duquel le processus d'extinction est irréversible".

Lorsque la procédure éradicatrice a un impact tel que la population dysplasique est appauvrie en deçà du seuil nécessaire à sa survie, l'espèce s'éteint.

a - Lorsque la néogénèse est saisie à son stade précoce, au début de sa pullulation, cet appauvrissement est éradicateur. La moindre coagulation, exérèse, entraîne la guérison. Les cellules résiduelles - et il en existe toujours si l'on tient compte de la précocité de la carcinémie - disparaissent spontanément.

"Les travaux de Southam semblent indiquer qu'il faut un minimum de cellules pour qu'un groupe cellulaire ait une chance de se développer". (Denoix). "Lorsque chez l'homme on injecte un ensemble de 10^6 cellules, il y a 50 % de chances de voir la greffe prendre. Lorsque le nombre est ramené à 10^3 il n'y a aucune chance de prise" (id).

Le clône paucicellulaire n'a donc de chances de viabilité que si le biotope cellulaire s'y prête.

La seule chance de survie des reliquats cellulaires est que la population-mère soit déficiente dans sa réceptivité. Le processus reprend alors, la nécessité de suppléance le justifiant biologiquement.

b - Ce paramètre d'extinction entre en jeu même pour des cancers multicellulaires, dont la pullulation est déjà très avancée, si leurs particularités cytologiques ne leur permettent pas de s'adapter à un biotope cellulaire autre que celui de leur foyer d'origine.

Le cancer du col utérin en est un exemple. Les cellules cancéreuses boudent une implantation lointaine. Leur essaimage est aussi précoce que pour tout autre cancer, mais elles ne se fixent pas. Leur développement est loco-régional, ne remonte même pas vers le corps utérin sus-jacent, il envahit de proche en proche, toujours en contiguïté, les paramètres ; il finit par bloquer le petit bassin si l'on n'intervient pas, mais reste compact et solidaire. Même les ganglions lymphatiques ne sont envahis que "d'une façon inconstante et tardive" (Ducuing). Quant à la généralisation, "elle est rare. Exceptionnelle autrefois, car les malades mouraient avant son apparition, elle peut aujourd'hui s'observer du fait des traitements modernes qui prolongent la vie des malades incurables" (id.).

Dans cette forme, la courbe de Collins s'effectue sur place. Et l'impact cytolytique (exérèse, curiethérapie, radiations), focalisé, peut avoir un rendement tel que la masse dysplasique soit réduite à un niveau incompatible avec sa survie en raison de la difficulté qu'elle a de s'implanter ailleurs.

2° - Le déséquilibre du couple anabolisme-réceptivité a été inducteur du cancer.

Lorsque la procédure aboutit à en rétablir l'équilibre et la dominance orthoplasique, le cancer n'a plus de justification biologique et la courbe de Collins s'effondre, par extinction des cellules résiduelles - toujours existantes - devenues inviables. "Après ablation chirurgicale incomplète d'une tumeur, on a pu voir des régressions spontanées ou des stabilisations importantes alors qu'il était manifeste qu'un fragment tumoral était resté en place" (DenoiX).

Nous venons d'observer ce mécanisme avec le cancer mammaire dont nous avons examiné la dynamique d'induction (Carcinogénèse p. 59). Tout clone primitif ou îlot de masse inférieure à 10⁶ cellules, n'ayant pas atteint le seuil d'irréversibilité, retrouve, dans de telles conditions son destin normal qui est l'extinction.

Pour faire jouer ce paramètre, encore faut-il définir le couple anabolisme-réceptivité. Ce qui n'est pas toujours le cas.

Nous avons vu, par exemple, que pour le naevo-carcinome, on n'utilise - avec les résultats que l'on connaît - que le mécanisme appauvrisseur précédemment défini. Il n'est - et ne peut être - efficace que dans des cas privilégiés par un diagnostic et une intervention extrêmement précoces. Et si la surcharge anabolique persiste, il échoue ou n'aboutit qu'à stimuler la prolifération métastatique.

Le recours à la procédure d'élimination de l'anabolite, en l'occurrence la stimuline mélanophorotrope, par hypophysectomie constituerait une voie plus rationnelle et probablement plus féconde; en observant que les deux paramètres ne s'excluent pas mais doivent être conjugués. Encore faut-il, préalablement, considérer, accepter et définir le déséquilibre, inducteur de la néogénèse, du couple anabolisme-réceptivité. (Carcinogénèse p. 91).

3° - Le troisième paramètre biologique susceptible d'influer sur la courbe de Collins est un mécanisme homéostasique.

Il procède du statut biologique essentiel de la dysplasie, qui est celui d'une glande endocrine. C'est cette fonction hormonale, novation monstrueuse pour l'organisme, qui tue ce dernier, alors qu'il résiste à des formations tumorales bénignes de masse bien supérieure qui peuvent être parfaitement tolérées parce que démunies de ce caractère endocrine.

En tant que glande, aberrante biologiquement et anatomiquement, la masse cellulaire dysplasique assure, in vivo comme in vitro, son équilibre homéostasique. La régulation de sa cytopoièse est conditionnée par la concentration du milieu en ses élaborats métaboliques et ses déchets cyto-néco-hormonaux.

A - **In vitro**, en culture, si on laisse le milieu se charger en métabolites et cyto-néco-hormones, la prolifération cellulaire s'inhibe d'elle-même au fur et à mesure de la concentration du milieu. Ce qui nécessite, pour la reprise du développement, lavages excluant les déchets cyto-métaboliques

ou repiquages dans un milieu frais. C'est le mécanisme général de la régulation par rétro-action, par feed-back, saisi au stade élémentaire, au **niveau cellulaire**.

Le stimulant anabolique peut élever le niveau de l'équilibre homéostatique, et son absence l'abaisser à un seuil minimal de quiescence. Sa présence ou son absence accélère ou ralentit l'équilibration, provoque des oscillations pendulaires, mais le mécanisme d'équilibration est automatique, réflexe, comme le sont les mécanismes biologiques.

B - In vivo, la néoplasie n'est rien de plus qu'une culture cellulaire jouissant de conditions thermiques et nutritives idéales. Le jeu des émonctoires constitue l'équivalent du " lavage " du milieu de culture. Si l'organisme pouvait survivre lorsque les émonctoires sont éliminés, la concentration plasmatique en déchets du clône néoplasique inhiberait la pullulation cancéreuse.

C'est ce même mécanisme d'équilibre homéostatique primaire que l'on retrouve constamment in vivo.

- En physiologie expérimentale, Binet démontre que l'injection de broyats de foie freine la cytopoïèse hépatique. Il évoque déjà " un mécanisme d'auto-régulation de type feed-back, entraînant une action inhibitrice du développement cellulaire véhiculée par voie sérique ".
- En physiologie, on connaît bien la quiescence, allant jusqu'à l'involution et l'aplasie, des colonies endocriniennes par administration répétée du **sécrétat** hormonal homologue. Ce fut, hier, le drame surrénalien des traitements cortisoniques prolongés.
- Mêmes constatations en pathologie, et l'effet freinateur de la thyroxine et des extraits thyroïdiens sur la pullulation du cancer thyroïdien est connu. Comme est connue la corrélation négative entre cancérisation et néphrite chronique, lorsque la défaillance d'un émonctoire gêne le " lavage " du milieu plasmatique et, ce faisant, ralentit ou interdit l'émergence de la néoplasie.
- **En thérapeutique**, de remarquables rémissions obtenues par l'injection répétée et maintenue de lymphocytes ou de broyats leucoblastiques sont constatées dans les leucémies lymphoblastiques. Cette " immunothérapie " n'a rien de spécifique. Il s'agit en réalité d'une homéothérapie applicable à toute autre colonie cellulaire en utilisant des broyats autologues.

Cette auto-régulation est retrouvée à tous les niveaux biologiques. Elle est constatée dans son application la plus directe et la plus immédiate au niveau cellulaire, où elle est saisie dans sa modalité primaire.

Elle n'offre pas un procédé d'éradication, mais constitue un moyen de stabiliser la dynamique de la pullulation cellulaire.

Cette stabilisation, sans aucune intervention extérieure artificielle, s'avère **assez rapide** et efficace pour permettre une régulation quasi-normale dans le cas où la cancérisation ne constitue pas une novation monstrueuse pour l'organisme parce qu'elle affecte une colonie déjà nantie de statut hormonal. La traduction et l'émergence cliniques du cancer se réduisent alors. D'où la rareté comparative des cancers émanant de glandes endocrines. D'où même la véritable symbiose que constituent les thyroïdes métastatiques bénignes, les para-thyroïdes aberrantes, les ectopies insulaires extra-pancréatiques.

4° - Cône de léthalité.

Observons un dernier paramètre de la dynamique de la guérison. De nouveau, nous retrouvons un profil exponentiel.

- En absence de procédure cytolytique, la courbe de Collins évolue inexorablement vers la léthalité ; le taux de guérison spontanée est négligeable : 1 sur 90.000 cas. Bien entendu, la mort peut survenir par affection intercurrente ou si l'abscisse de l'exponentielle de Collins excède la longévité normale du sujet.
- En cas de procédure thérapeutique, le taux de guérison évolue suivant une exponentielle, en fonction du délai de survie atteint par le malade après l'action thérapeutique. C'est-à-dire que les chances de guérison définitive s'accroissent progressivement et proportionnellement au délai de survie.

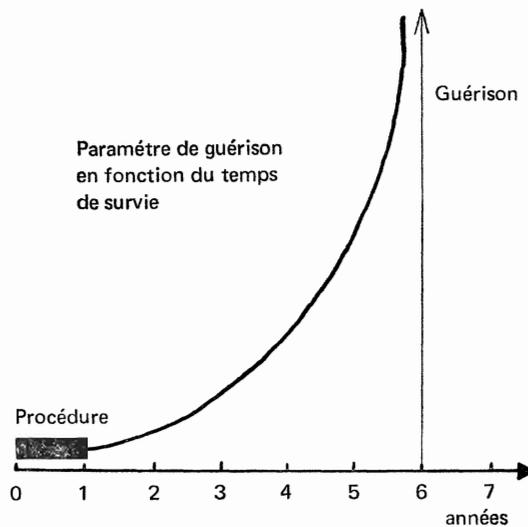


Fig A

Ce qui veut dire qu'un sujet dont la survie excède un délai de 5 ans après la procédure thérapeutique a des chances de guérison approchant le taux absolu. (Fig. A).

- Corollairement, figurons la mortalité cancéreuse en représentant, parallèlement à la ligne du temps, les taux de mortalité en fonction du délai de survie atteint (Fig. B p. 49).

Il est clair que plus la pullulation cancéreuse, l'exponentielle de Collins, met de temps à parvenir au nombre de 10^{12} cellules, qui est la masse létale, moins elle a de chances d'y parvenir.

Et si la pullulation est telle qu'elle n'aboutisse pas à la masse de 10^{12} cellules dans les 5 ans, le risque qu'elle y parvienne par la suite tend à la virtualité.

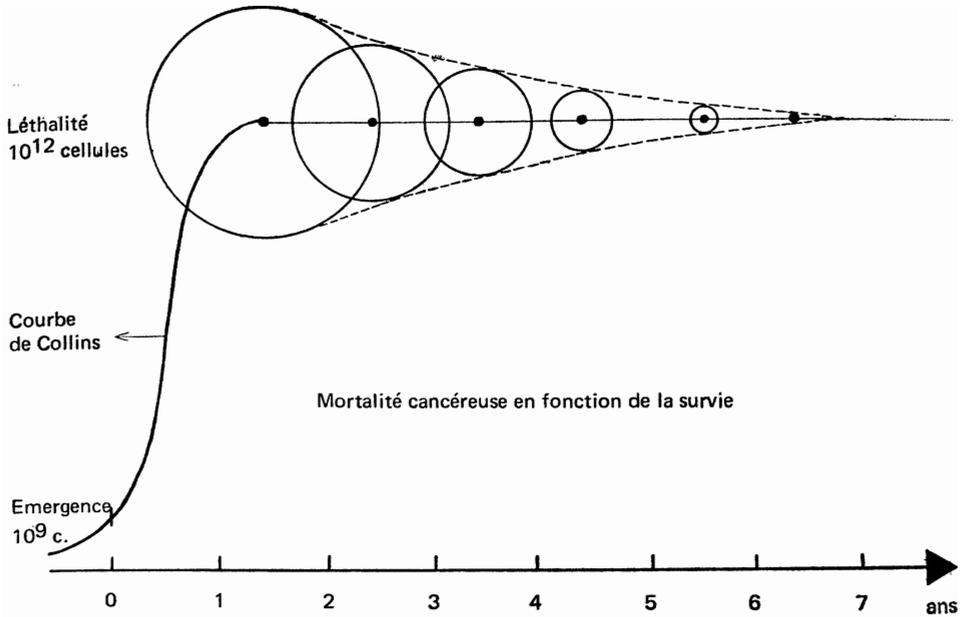
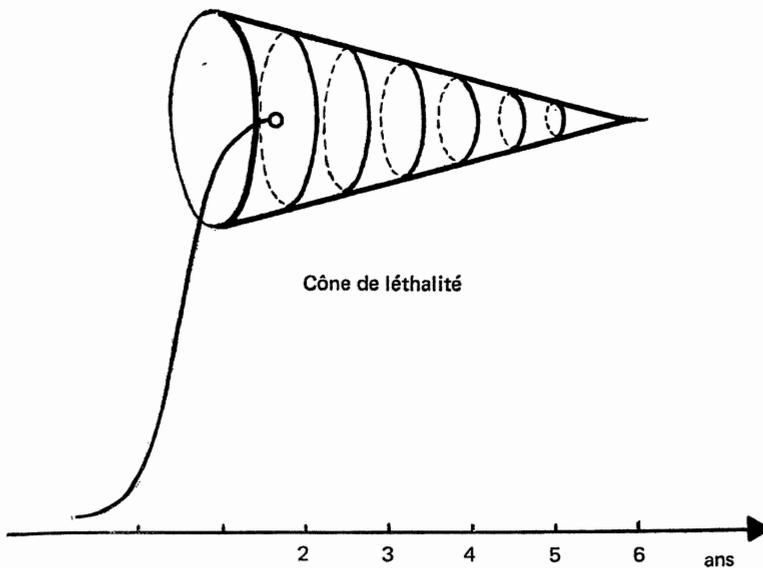


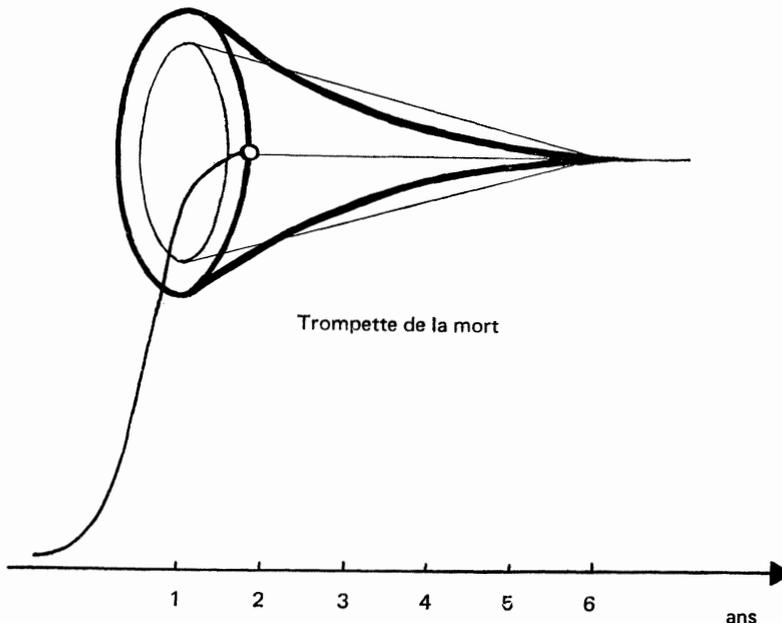
Fig B

- La représentation dans l'espace de cet aboutissement léthal correspond à un cône dont le rayon décroît suivant un mode géométrique depuis la base jusqu'au sommet qui se situe à la 6ème année.



Les chances actuelles, pour la courbe de Collins, d'accéder dans ce cône sont de 2 sur 3. C'est le taux de mortalité du cancer émergeant à la détection clinique et traité. Dans 1/3 des cas, la courbe de pullulation n'accède pas à ce cône léthal, et c'est la guérison ; elle a cinq ans pour y parvenir ; au-delà de ce délai, ses chances tombent à environ 5%.

(En réalité, l'arête du cône, ou apothème, n'est pas linéaire mais exponentielle. Nous la simplifions en la ramenant à une droite, comme la courbe de pullulation de Collins, qui présente en réalité un profil gom-pertzien, a été ramenée par tous les auteurs à un modèle exponentiel simple). La représentation dans l'espace correspond à un volume de trompette, celle de la mort.



- Comment se traduit cliniquement le paramètre de guérison que nous venons de définir ?

" Les taux de survie diminuent assez rapidement, puis plus lentement " (Denoix), de sorte que, tout d'abord, " d'une façon générale on admet que le fait de survivre pendant un ou deux ans à un cancer écarte tout danger immédiat de mort " (id) et que, " dans ces conditions, on peut admettre qu'un sujet qui a passé le cap des premières années a une probabilité beaucoup plus faible de mourir de son cancer " (id).

Par exemple, pour les femmes atteintes d'un cancer du col utérin, le taux de survie est de 44 % à la 6ème année. A la 8ème année, il se maintient à 41 %. La différence correspond en grande partie au taux additionnel de mortalité générale due aux autres affections.

Dans l'ensemble, une nouvelle manifestation de l'évolution cancéreuse n'apparaît que chez 5 à 10 % des malades ayant pu atteindre une survie de 5 ans, et le délai en est alors très variable.

- Ayant observé et défini le phénomène, quel en est le mécanisme biologique ?

Le clone néoplasique s'éteint s'il n'arrive pas à survivre au-delà de la 6ème année après son émergence clinique et la procédure éradicatrice qui la suit. Or celle-ci, en aucun cas, n'a pu détruire toutes, dont "la dernière", cellules, ne serait-ce qu'en considérant la précocité de la carcinémie, ou le fait que "la diffusion sanguine est maximale à la 6ème heure des suites opératoires" en cas d'exérèse. La procédure thérapeutique, par une modalité d'action que nous avons observée ou en en conjuguant plusieurs, a donc altéré la courbe exponentielle de Collins d'une manière telle qu'elle l'a transformée en courbe en cloche de Gauss dans un délai rapide, ou en tout cas inférieur à 5 ans.

Ce qui implique que le clone dysplasique a une longévité finie, limitée à moins de 5 ans dans plus de 90% des cas.

Pourquoi ? - Bien que "le but de la science soit de prévoir et non de comprendre" (Lecomte de Nouy), il est intéressant de tenter de saisir le déterminisme de cette limitation de longévité du clone néoplasique et celui du caractère indéfini dont il jouit parfois.

- 1° Tout d'abord, **une cellule génératrice normale ne peut pas avoir une filiation indéfinie**. Elle jouit d'un potentiel cinétique qui s'appauvrit à chaque mitose et s'épuise progressivement jusqu'à extinction de sa lignée dans un tableau final d'aneuploïdie qui traduit la détérioration des chaînes d'ADN et d'ARN qui commandent les divisions cellulaires.

Ce fait ne peut plus être contesté. "Les souches de cellules diploïdes humaines en culture de tissus ont une vie finie" (Hayflick, J. Boué, A. Boué). L'évolution d'une souche cellulaire diploïde se poursuit jusqu'à "une phase de déclin de la culture qui aboutit, quoiqu'on fasse, à la mort des cellules caractérisée par une augmentation de l'aneuploïdie, un accroissement des cellules tétraploïdes et une diminution de l'indice mitotique" (J. Boué).

Tout se passe comme si la prolifération cellulaire s'arrêtait lorsque la chaîne du poids de l'horloge est à bout de course, ou épuisée la tension du ressort de la pendule.

On définit même le nombre de maillons de cette chaîne, une trentaine par exemple pour la cellule pulmonaire. Bourlière situe le potentiel mitotique intrinsèque de tout clone à un chiffre variant de 50 à 100 divisions. "L'établissement de cultures clonales parallèles, à partir de la même souche cellulaire, a permis de démontrer que le "potentiel de doublement" (50 ± 10) est le même pour chaque cellule" (de Nava).

- 2° - Cette notion de limitation est un acquêt récent, **en contradiction avec tout ce que l'on pensait jusqu'alors sur l'immortalité potentielle de la cellule**.

En effet, depuis que Carrel réussit à faire pulluler une colonie embryonnaire de poulet avec une continuité telle que la masse cellulaire produite excéderait actuellement - si l'on n'en avait pas arrêté la

culture - la masse du globe terrestre, on admettait la notion d'une prolifération indéfinie et illimitée. L'impossibilité que l'on rencontra par la suite de faire végéter indéfiniment des cellules diploïdes humaines normales surprit et fut d'abord mise sur le compte d'une insuffisance des techniques d'entretien. Il fallut se rendre à l'évidence que la longévité cellulaire est finie, quelque soit le protocole cultural adopté.

- 3° - **La cellule embryonnaire, non encore différenciée, jouirait-elle d'un privilège ?** Même pas. " Les souches provenant de tissu embryonnaire peuvent se multiplier pendant 250 - 290 jours, par contre celles établies à partir de tissu adulte ont une vie plus brève. Cependant, quel que soit l'âge du tissu d'origine, ces souches cellulaires diploïdes humaines sont toujours mortelles " (Hayflick, J. Boué, A. Boué).

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 suspecter aussi ses suiveurs.

Il paraît plus justifié de suspecter la persistance de l'euploïdie de la culture. Car toutes " les cultures cellulaires qui survivent pendant plusieurs années sont aneuploïdes ". " Le caractère malin de plusieurs de ces lignées a été démontré par des transplants qui se sont constitués en tumeurs chez des animaux hôtes ". En fait, la culture de Carrel était une culture cancérisée in vitro, à l'occasion de l'aneuploïdie terminale de sa longévité normale, comme on le constata fréquemment depuis 1934 (Earle) en maintenant suffisamment longtemps les cultures en vie.

Reste à savoir pourquoi ce qui est possible in vitro ne l'est pas in vivo. Nous y reviendrons en observant que la sélection cellulaire s'effectue dans des conditions différentes.

Il reste que l'épuisement mitotique du clone cellulaire est la règle générale et que cet épuisement est d'autant plus rapide que la chaîne de l'horloge est plus courte ; ce qui explique que plus la cellule cultivée est prise tardivement sur l'individu, plus le potentiel mitotique résiduel est bas, de sorte que " la longévité d'une culture est fonction de l'âge du donneur ". " Des études comparatives entre des cultures provenant de fœtus humains de 3 mois, et de cultures cellulaires provenant de sujets adultes révèlent, dans ces derniers, une réduction du nombre de passages " avant d'atteindre l'extinction (50 ± 10 pour 20 ± 7). Ce qui explique les difficultés rencontrées dans l'établissement de cultures à partir des sujets adultes " (de Nava).

- 4° - **La cancérisation d'une cellule lui confère-t-elle le privilège d'éviter le tarissement de son potentiel mitotique,** nantit-elle les acides nucléiques ADN et ARN qui commandent les divisions cellulaires d'une jouvence les rendant inaltérables et immortels ?

Ce serait paradoxal, car une mutation est toujours agressive. Elle altère, dysrégule, mais ne constitue pas a priori un facteur de pérennisation. Elle peut, au plus, conférer à la cellule mutée un avantage favorisant sa dominance sur les autres éléments de la lignée.

Et pourtant, la cellule cancéreuse aneuploïde est considérée comme jouissant d'un potentiel de multiplication indéfini.

Pourquoi ? - Parce que l'on constate le fait : comme le fit Carrel pour sa colonie embryonnaire, la souche Heda, provenant d'un carcinome du col de l'utérus, prolifère depuis 1950 Et l'American Type Culture Collection Cell Repository entretient précieusement des lignées caractérisées par le nombre moyen de leurs chromosomes.

- 5° - Comment donc s'explique cette différence de destin de la cellule cancéreuse suivant qu'elle végète in vivo - avec extinction du clône survenant généralement avant 5 ans après son émergence clinique - ou in vitro, avec conservation d'un potentiel cinétique généralement beaucoup plus prolongé, voire indéfini ?
- Est-ce dû, comme on l'admet actuellement, à sa **similitude avec la cellule embryonnaire** ?

- La cellule cancéreuse tend en effet à une simplification structurale qui peut l'identifier à une cellule embryonnaire : " les tissus cancéreux ont des propriétés qui les rapprochent des tissus embryonnaires ".

Mais nous venons de voir que la cellule embryonnaire, même si elle jouit d'une longévité plus prolongée que la cellule différenciée, est mortelle. Donc la cellule dysplasique, même totalement identifiée à la cellule embryonnaire, devrait l'être aussi s'il s'agissait d'une involution.

De surcroît, cette explication est en contradiction avec l'évolution interne du clône. En effet, la végétation cancéreuse se poursuit par la métastase - cela est évident lorsque la tumeur primitive a été amputée. Or, alors que pour la tumeur primitive, " l'évolution interne se fait vers la dédifférenciation " (Denoix), pour la métastase " les foyers métastatiques se composent habituellement d'éléments cellulaires moins dédifférenciés que la tumeur principale. Ils sont souvent plus proches, non seulement morphologiquement mais même physiologiquement, de l'organe au niveau duquel a pris naissance la tumeur principale " (id). De sorte que " quand on compare une tumeur primitive à une de ses métastases, on constate que les cellules métastatiques montrent un plus haut degré de spécificité d'organe que les cellules de la tumeur principale " (Id.).

Donc, là n'est pas la solution de cet étrange comportement cellulaire. Puisque, suivant la règle définie par Le Douarin, " depuis les premiers travaux des pionniers de la culture de tissus, on s'est aperçu qu'il existait une sorte de contradiction, d'incompatibilité entre la multiplication et la différenciation ", il est clair que pour la métastase qui prend le relais végétatif et tend vers la différenciation,

on ne peut invoquer une dédifférenciation comme facteur promouvant un privilège du potentiel végétatif. (Note).

En fait, la simplification structurale de la cellule cancéreuse apparaît bien plus comme une conséquence de la précipitation du rythme mitotique - le cycle restant normal - que comme une cause de cette précipitation.

Et, de toutes manières, une dédifférenciation totale est impossible. "Même dédifférenciées en apparence, comme il peut arriver en culture in vitro, ou bien en certaines conditions expérimentales quand on supprime leurs facteurs externes de différenciation, les cellules ne perdent jamais complètement l'empreinte de leur individualité, ne font jamais retour à un état embryonnaire. Elles sont bien susceptibles d'abandonner leur aspect normal, leur structure spéciale, mais leurs singularités physico-chimiques subsistent et elles restent des éléments différents d'autres cellules et capables de reprendre leur forme et leur activité originelles" (Aron, Grassé).

Une simplification structurale même quasi-embryonnaire n'est donc pas la cause de la possible pérennité végétative de la dysplasie.

6° - En réalité, la longévité particulière in vitro d'une cellule dont la cinétide est dysrégulée est due à ce que les conditions de végétation en culture favorisent systématiquement, en raison d'une sélection univoque dirigée dans ce sens, la fraction cellulaire la plus hypercinétique.

Le clône dysplasique est issu d'un mutant dont l'altération porte sur la cinétide, élément dynamique de la cellule, permanent dans les cellules douées de potentiel mitotique, inexistant dans celles qui sont akinétiques, constituée de deux éléments : le centrosome et le centromère ou cinétochore chromatique, constituant un gène spécial de nature ARN (Darlington).

Lorsque la mutation altère ce gène, elle dérègle le rythme de succession des mitoses.

C'est l'horloge dérégulée sonnant les heures sans interruption et dont le poids, de ce fait, arrive rapidement au bout de sa course ; de même le potentiel cinétique de la cellule s'épuise d'autant plus rapidement que les cycles ont un rythme accéléré. De sorte qu'in vivo le clône s'épuise avant 5 ans dans 90 à 95 % des cas alors que si aucune mutation n'était venue altérer sa cinétide, la longévité du clône aurait été celle de la longévité normale de l'individu. IL Y A REDUCTION ET NON ALLONGEMENT DE LA LONGEVITE.

Cette approche du problème est en contradiction avec une notion admise comme évidente, de ce fait non discutée, voulant que la cellule dysrégulée aurait poursuivi indéfiniment ses divisions, ainsi

Note - On comprend cette évolution différenciatrice de la métastase si l'on considère que "la différenciation étant la marque d'un acte souvent accompli" (Branca), il est naturel que, la métastase prenant le relais de la charge homéostasique de la néogénèse, elle acquière les stigmates de sa fonction.

On comprend aussi que la métastase soit généralement plus résistante que la tumeur primitive aux agents d'éradication. Plus différenciée, elle est moins vulnérable aux facteurs cytolytiques (radiations, chimiotoxiques) dont l'action est proportionnelle à l'activité mitotique de la cellule cible, différenciation et activité mitotique étant antagonistes.

On comprend enfin, et pour la même raison, que les métastases les plus différenciées soient les moins sensibles à l'action cytolytique.

qu'on a pu l'observer in vitro. Mais rien n'est moins sûr. En fait, comme la prolifération cellulaire tue le porteur lorsqu'elle atteint la masse de 10^{12} cellules, le délai d'observation est supprimé. Si la létalité exigeait une masse de beaucoup supérieure, on assisterait à cet épuisement du potentiel mitotique des divers clones. C'est d'ailleurs ce qu'on observe dans les cas où la survie est assez prolongée pour rendre perceptible le stade terminal des clones les plus anciens, qui se traduit par l'aneuploïdie terminale de la tumeur primitive et le caractère nécrotique des vieilles métastases aboutissant à l'organisation de métastases "creuses".

Ce phénomène d'épuisement du potentiel cinétique intrinsèque n'est pas étranger à la moindre évolutivité du cancer chez le vieillard, lorsque le potentiel de la cellule est déjà en grande partie régué quand survient la mutation dysplasante.

On a pu assister, certes, au réveil évolutif des formes restées quiescentes pendant plusieurs décades, mais leur quiescence même avec son ralentissement du rythme de division était un facteur de préservation du potentiel mitotique.

En fait, la mutation ne peut pas nantir la cellule dysplasique d'un surcroît de potentiel mitotique ; elle ne fait que dérégler le rythme de succession des mitoses en épuisant ce potentiel bien avant l'échéance normale de ce tarissement qui est fonction de la longévité résiduelle du sujet.

C'est abusivement que l'on infère du comportement du clone en culture pour extrapoler à ce qui se passe in vivo. Le recours naturel à un tel parallélisme est biologiquement illicite parce que l'évolution clonale interne est conditionnée par des facteurs dissemblables in vivo et en culture.

a - **In vivo**, la sélection cellulaire, au sein du clone dysplasique, favorise la cellule conservant une réceptivité à l'anabolite spécifique de la colonie. C'est d'ailleurs la justification de sa survie, après avoir été la justification de sa promotion. La cellule dysplasique totalement différenciée, complètement simplifiée dans sa structure, ne jouit pas de ce facteur favorable à sa dominance dans la compétition avec les congénères de son clone. La sélection s'effectue en faveur des cellules les plus effectrices et c'est pourquoi l'on constate que la métastase tend à la différenciation, simplement parce que ses éléments indifférenciés et totalement inaptes sont éliminés.

b - **Au contraire, "en culture**, les cellules sont évidemment soustraites à l'action de facteurs inconnus, présents dans l'organisme entier et restreignant la prolifération cellulaire" (Denoix). Seul compte le facteur prolifératif "la mutation est dominante parce que plus fertile et supplantant peu à peu la forme primitive" (Tetry). Dans la mosaïque de plus en plus bigarrée que constitue la culture, au sein de laquelle la compétition cellulaire est de moins en moins stricte, de plus en plus "ouverte", les chances statistiques de dominance du mutant le plus privilégié dans sa cinétique augmentent à chaque repiquage. La sélection ne s'effectue plus sur la base de la réceptivité mais sur celle de la pullulation.

En fin de compte, s'il se trouve dans l'immense population des mutants une cellule hypercinétique, même si c'est la plus simplifiée et la plus incapable d'assumer une fonction, c'est elle qui

prévaudra et achèvera son destin dans un repository, une collection où elle voisinera avec la souche Heda. C'est la montre à mouvement perpétuel, qu'on ne remonte jamais parce qu'elle se satisfait de la moindre impulsion mécanique ou thermique, comme la cellule perpétuelle se satisfait des apports du milieu culturel pour synthétiser l'ARN de sa cinétide même si le reste de la garniture chromatique est de plus en plus détérioré, incapable d'assumer les fonctions alléliques spécifiques de la cellule, dans une dislocation structurale progressive telle qu'on en est réduit pour définir la souche à retenir le nombre "moyen" de chromosomes.

Tout se passe comme si, en fin de compte, la cellule perpétuelle réalisait cet individu dont la mutation a levé toutes les inhibitions métaboliques à la synthèse de l'ARN de la cinétide. On aboutit plus dans certaines cultures hautement et purement dysplasiques à permettre la pullulation d'un gène avec le substrat cellulaire nécessaire à sa survie, qu'à entretenir une culture cellulaire tolérant une synthèse anormale de l'ARN de sa cinétide.

L'observateur se demande si, par un de ces retours aux sources si fréquents dans l'Evolution, il n'assiste pas à un mécanisme involutif qui ramène, à l'occasion d'une extrême simplification prolongée du métabolisme cellulaire, les acides nucléiques à une extrême schématisation de leurs synthèses. L'absence de fonction spécifique que permet la culture simplifiée le cytoplasme et explique qu'il se différencie ; cela est naturel aux yeux de chacun. La même absence de fonction ne se traduit-elle pas nécessairement sur la structure des allèles qui supportent et conditionnent la fonction ? - Ce serait tout aussi naturel.. Cette éventualité permettrait de rendre cohérents nombre de phénomènes, dont un en particulier qui rend mal à l'aise tout observateur, à savoir le recours permanent et insatisfaisant à un statut caché, latent, fantomatique, voire fantaisiste, du virus.

On sait que le virus peut se substituer à un locus. Mais dans nombre de cas où le protocole expérimental n'évoque pas cette substitution, n'assiste-t-on pas en fait à une simplification de l'ordre structural des bases constitutives de l'ADN et de l'ARN géniques, non encore perceptible à la chimie moléculaire, mais qui ramène le gène à son ancêtre viral. La marge est alors étroite entre le gène et le virus, sans qu'il soit nécessaire d'avoir recours à un phénomène substitutif que bien souvent n'évoque pas le protocole expérimental. On sait depuis 10 ans (Luria) que "l'irruption d'un acide nucléique viral dans le cycle de reproduction d'une cellule bactérienne peut être la cause de phénomènes de transduction et de modifications héréditairement transmises du fonctionnement cellulaire" (d'après P. Lépine). "Ainsi, du fait de l'interaction des acides nucléiques du virus et de ceux de la cellule, certains caractères du virus peuvent évoluer et d'autres apparaître sous forme de mutant" (id.).

Bref, on considère le sens virus → génome, avec transfert (transduction) de propriétés et de caractères héréditaires d'une souche bactérienne. Pourquoi ne pas considérer le sens génome → virus, qui expliquerait plus simplement, et donc plus naturellement, la plasticité, c'est-à-dire "l'adaptation à des conditions variables du métabolisme". Cette éventualité paraît plus admissible qu'une infestation préalable avec adaptation, où l'acide nucléique est en fait obligé de s'adapter par exemple à la synthèse de l'ADN à la 5 - méthylcytosine au lieu de cytosine qui lui est normale, ou de modifier l'information génétique qu'elle détient au profit d'une information adaptée à la cellule parasitée. On accède à cette interrogation "sur les fonctions mystérieuses des molécules d'acide nucléique, ces éléments à la croisée des chemins entre la vie et la chimie biologique" : Certaines conditions du biotope cellulaire ne provoquent-elles pas une simplification structurale du génome, une involution au stade viral ancestral, ou ne doit-on considérer que le sens de la substitution parasitaire d'un virus à un gène ?

Quoiqu'il en soit, on constate que :

La pérennisation mitotique est un destin exceptionnel, naturel en culture cancéreuse parce que tout la favorise, plus rare en culture orthoplasique où l'on ne peut l'observer que si la culture peut être suffisamment prolongée (Note), possible in vivo en fin de courbe de pullulation, quand l'équilibre homéostatique étant rompu l'économie n'est plus qu'un milieu de culture et que la néoplasie ayant perdu toute justification biologique d'une suppléance de réceptivité végétale comme une simple culture artificielle dans un milieu nutritif idéal ; c'est alors que "l'évolution interne se fait vers la différenciation et vers une plus grande capacité d'agression" (loi de Foulds), ce qui explique l'habituelle explosion évolutive terminale.

c - Un autre **facteur différencie** l'évolution clonale in vivo et en culture.

Plus le clone est cinétique, plus il est vulnérable. De sorte que, en culture, l'agression chimique entraîne toujours l'extinction, parce que toutes les fractions du magma passent par la phase cinétique en raison des fragmentations et repiquages qui activent ou éliminent les éléments quiescents.

Tel n'est pas le cas in vivo ; la procédure thérapeutique y provoque la lyse de la fraction active mais respecte la fraction quiescente qui peut se terrer dans des structures anatomiques qui favorisent la latence. De ce sédiment quiescent qui s'accumule progressivement peut surgir, n'importe quand, des individus actifs. Et c'est le drame si la procédure thérapeutique doit être suspendue.

Il importe donc d'organiser cette procédure de telle sorte qu'elle puisse être maintenue pendant la durée nécessaire à l'épuisement du potentiel cinétique du clone, ce qui implique qu'elle reste efficace jusqu'à l'extinction, c'est-à-dire pendant une période de 5 ans pour la généralité des cas.

*
**

De sorte qu'in vivo, la règle est que le clone dysplasique épuise le potentiel mitotique qu'il détient de la cellule-mère orthoplasique dans un délai limité et que la fraction susceptible de jouir du privilège d'une végétation prolongée ou indéfinie est l'exception.

Par contre, en culture, toutes les conditions favorables à la fraction la plus cinétique du clone sont dès le départ réunies. La sélection étant dirigée dans ce sens, la pérennité n'est plus l'exception mais tend à devenir la règle. De la mosaïque progressivement polymorphe des cellules mutées, par un filtrage et une sélection univoques, finit par surgir le mutant exceptionnel susceptible de se pérenniser.

Note - " Des cellules normales maintenues suffisamment longtemps en culture de tissus se transforment assez souvent en clones de cellules néoplasiques " (Denoi).

IL RESTE QUE TOUT CANCER QUI, DANS UN DELAI DE 5 ANS, N'A PAS ATTEINT LA MASSE DE 10^{12} CELLULES NE TUE PLUS SON HOTE DANS PLUS DE 90 % DES CAS.

C'est d'ailleurs le délai de survie qui fut retenu par la convention de Genève pour l'établissement des statistiques de guérison.

L'objectif est donc d'intervenir sur la courbe pour la soumettre à une procédure telle qu'elle soit contenue, maintenue infra-clinique et tolérée pendant un tel délai.

Cette procédure doit être assez prolongée pour que soit franchi le cap de la 5ème année, au-delà duquel le taux de mortalité s'effondre : " Lorsqu'une localisation du cancer au niveau d'un organe a pu être traitée de façon à faire disparaître toute trace clinique de son existence, de nouvelles manifestations sont toujours à craindre, mais en règle, le plus grand nombre se situera au cours des 2 ou 3 années qui suivront. Cette période critique est plus ou moins longue selon la localisation, mais il est habituel que la plus longue s'inscrive largement à l'intérieur des 5 premières années " (Denoix).

Ce qui veut dire qu'il convient de définir une stratégie apte à

- conférer à la procédure une action plus éradicatrice que la pullulation de Collins ;
- que cette action soit la plus spécifique possible de la dysplasie et protectrice des autres colonies,
- de sorte qu'elle puisse être prolongée pendant 5 ans.

Nous abordons le cancer évolué, métastasé cliniquement, celui qui tue et correspond à 2 cancers sur 3. Nous ne disposerons plus de statistiques de guérison, mais seulement de rémission avec aboutissement léthal.

Après avoir examiné les paramètres de la guérison, observons ceux de la léthalité.

Nous ne savons pas le vrai
si nous ne savons la cause.

Aristote.

XI

La Dynamique de la Léthalité

Autrement dit, pourquoi meurt-on du cancer lorsqu'il atteint une masse de 10^{12} cellules, correspondant à 1 kg ?

Le problème ne paraît pas fondamental. Il est néanmoins intéressant, ne serait-ce que parce qu'il est irritant pour un condamné d'ignorer l'instrument de son trépas.

La mort, à prime abord, ne paraît pas biologiquement justifiée. En effet, une colonie cellulaire peut donner naissance à des masses tumorales énormes, excédant de beaucoup la masse de 10^{12} cellules, et restant parfaitement tolérées par l'organisme pour lequel elles sont "bénignes".

Quel est donc le facteur, particulier au cancer, qui provoque la mort lorsque la masse cellulaire atteint le niveau critique ? Il est "d'autant plus difficile à expliquer dans le cas où l'organe atteint est précisément le plus inutile à la vie et à la santé de l'individu" (Imbert), comme le sein.

On l'a cherché - on le cherche encore - et on ne l'a pas trouvé. Il serait évidemment tentant, s'il était défini, de le négativer et d'inhiber ainsi l'aboutissement léthal de la pullulation. Mais "les très nombreuses recherches consacrées au métabolisme des cancers n'ont reconnu ni un trouble constant ni un trouble spécifique" (Denoi).

Est-ce comme on l'admet généralement, le parasitisme, prédatif de substances nutritives, qui agit en tant que facteur soustracteur épuisant l'organisme ?

Certes pas, puisqu'une masse cellulaire d'éléments structurellement identiques, issus de la même colonie, de métabolisme similaire, peut être bien plus abondante et rester tolérée, "bénigne". Il ne s'agit donc pas d'un effet passif, d'un simple épuisement de l'économie, mais d'un processus actif et, de surcroît, non spécifique de la colonie.

Le seul caractère qui différencie la tumeur maligne de la tumeur bénigne c'est son **statut biologique, qui est endocrine.** C'est ce caractère qui est propre au cancer qui rompt l'équilibre homéostatique de l'économie et interdit les synthèses normales à partir d'un seuil de 10^{12} cellules qui est celui d'incompatibilité avec la survie, quelle que soit la colonie d'origine.

Ce caractère, le cancer l'acquiert dès que la première cellule, rompant la basale, pénètre dans l'aire anhiste sous-jacente. Son effet augmente avec la pullulation et l'accroissement qui lui est proportionnel de déchets cyto-métaboliques. Il devient intoléré à la masse de 10^{12} cellules.

A - C'EST CE STATUT, ET NON UNE PARTICULARITE INTRINSEQUE DE LA CELLULE OU DU CLONE DYSPLASIQUES, QUI COMMANDE LA LETHALITE.

- 1°) On comprend tout d'abord le caractère illusoire, et l'échec, **des tentatives pour déceler une particularité léthale intrinsèque dans la cellule cancéreuse.**

La particularité de la cellule cancéreuse n'est jamais qu'une mutation, comme il en existe une variété indéfinie, portant sur la cinétide et dysrégulant la mitose. Quand cette altération est d'origine simplement mécanique, comme l'impact d'un rayonnement ionisant, elle n'a aucune traduction biochimique. C'est la pendule dérégulée qui sonne les heures sans interruption. " Il y a des cellules cancéreuses atypiques, mais il y en a aussi de très semblables aux cellules normales " (Lecène, Moulonguet).

La mutation n'apporte rien de structurel ; elle ne peut être que soustractive. Même quand cette soustraction favorise une dominance dans la compétition cellulaire, en conférant un potentiel privilégié de réceptivité, la cellule cancéreuse reste une tarée et son clône est fragile. Il ne survit - et c'est exceptionnel - que lorsque la réceptivité de la lignée orthoplasique est défaillante ou que le biotope cellulaire lui est favorable.

Il est illusoire de rechercher une singularité biochimique, une particularité fonctionnelle de la cellule cancéreuse. Elle ne diffère de la cellule saine que par altération de sa cinétide. Ce caractère différentiel, contrôlé par l'autoradiographie après inclusion tritiée, fut suspecté par Oberling. " C'est très probablement un génome somatique, encore peu connu, en rapport avec le nucléole qui tient sous sa dépendance les fonctions et par conséquent l'organisation somatique de la cellule et c'est là, plutôt qu'au niveau des chromosomes, qu'il faut chercher les modifications qui mènent au cancer ".

Comme la cinétide est identique pour toutes les cellules du soma, qu'elle constitue un gène ARN, dépourvu d'ADN, toute intervention sur l'ARN cinétique ne serait pas sélective et atteindrait toutes les cellules en phase mitotique du soma.

- 2°) **Illusoire au niveau cellulaire, la recherche d'une particularité au niveau du clône l'est tout autant** et c'est pourquoi " les très nombreuses recherches consacrées au métabolisme des cancers n'ont reconnu ni un trouble constant ni un trouble spécifique " (Denoix).

En effet, c'est une voie sans issue encore empruntée parce que l'on n'a pas pris conscience qu'il n'y a aucune différence structurale entre une colonie saine et une colonie cancéreuse.

N'importe quelle colonie comporte à l'état permanent une lignée mutée qui correspond à 1/1000 mitoses. Et au sein de ce sédiment permanent il y a toujours des éléments dont la tare porte sur la régulation mitotique. En réalité, il n'y a pas une seule colonie saine qui ne soit cancéreuse, peu ou prou, et c'est le prou qui se traduit cliniquement.

Il n'y a même pas de différence fonctionnelle entre l'état sain et l'état cancéreux. L'état sain n'est jamais que celui où la masse cellulaire orthoplasique est capable de répondre à l'anabolisme et ne laisse pas de chances de survie à la dysplasie qui, ne profitant pas dans la compétition cellulaire de l'avantage que lui confère un potentiel indéfini de réceptivité,

obéit à la règle qui commande les chances de survie de tous les mutants, de tous les tarés, c'est-à-dire que son clône avorte, s'éteint. La carcinogénèse est permanente, la cancérisation est exceptionnelle parce que la guérison est naturelle. L'observateur n'en prend que difficilement conscience parce que " nous sommes très mals placés pour juger de la fréquence des guérisons spontanées des cancers puisque la maladie n'est généralement reconnue que lorsqu'elle se trouve déjà à un stade avancé de son développement " (Oberling).

3°) Ayant échoué dans la voie métabolique, **la recherche d'une particularité spécifique s'est dirigée vers la voie moléculaire. On peut prévoir le même aboutissement** en matière cancéreuse. "La mode est à la biologie moléculaire. Ses succès retentissants ont ensorcellé une génération de biologistes, sans parler de la monopolisation des moyens et des crédits de recherches. 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).

Le phénomène cancéreux dépend directement de l'architecture de la colonie cellulaire qui est bimodale, ortho et dysplasique, et de son organisation qui est fondamentalement destinée à équilibrer une homéostasie. A anabolisme < réceptivité, la colonie assure son homéostasie. A anabolisme > réceptivité, elle l'assure encore en mobilisant les deux lignées, aveuglément parce qu'elle ne dispose d'autres moyens d'information que des tactismes et non de thalamus intégrateur de multiples données. L'espèce cellulaire agit au mieux des circonstances, avec les individus dont elle dispose : " 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 elle nuit à long terme. L'adaptation au milieu naturel actuel peut rendre difficiles les adaptations à des milieux futurs " (Essai sur l'Evolution. Dolzhansky, Boesiger).

C'est toute l'histoire du cancer, histoire simple, biologiquement orthodoxe, modalité d'application au niveau cellulaire des règles générales de la sélection. " C'est que 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 " (id.). (Note). Et même, " on peut penser qu'un certain nombre de gènes subvitaux représentent le prix qu'une population doit payer pour conserver un éventail suffisamment large de possibilité d'adaptation dans l'avenir " (id.).

Note - " A titre d'exemple on peut citer le cas de l'anémie de Cooley. A l'état homozygote, le gène léthal M provoque une anémie mortelle. A l'état hétérozygote, les porteurs d'un gène M, non seulement sont sains, mais ils ont une résistance supérieure vis-à-vis du paludisme " (Reinberg cit. id.).

B - CE QUI A SURPRIS LE PLUS L'OBSERVATEUR, C'EST QUE LA TRADUCTION CLINIQUE DE LA PERIODE LETHALE SOIT COMMUNE A TOUTES LES FORMES.

- 1°) Le tableau est toujours le même : "la cachexie est faite de faiblesse, d'amaigrissement, d'anorexie, d'anémie, de pertes de protéines et de lipides, de troubles du métabolisme de l'eau et des électrolytes" (Denoix).

Ce tableau est celui d'une **intolérance**, d'une toxicose, "la toxicose cancéreuse".

Tout se passe comme si l'organisme était incapable de tolérer une masse sécrétante, constituée de ses propres cellules, excédant 10^{12} cellules, et cela quelle qu'en soit l'origine histologique.

Cette toxicose est une constante d'observation et ne peut s'expliquer que par le caractère endocrine du cancer, car des tumeurs bénignes bien plus massives et histologiquement identiques sont démunies de cette action et parfaitement tolérées.

Ce tableau de fond constant d'intolérance, de toxicose non spécifique, commune à toutes les formes, est nuancé par des phénomènes additionnels mécaniques, prédatifs, dérivateurs de stimuline et d'anabolites, perturbateurs des équilibres homéostatiques, qui lui donnent un coloratur variable.

- 2°) - On comprend l'effet bénéfique que produisent les expériences de **circulation croisée**. Quelle que soit leur visée - et généralement elles ont une motivation immunologique - quels que soient leur protocole et les sujets d'expérience, elles entraînent une amélioration de l'état clinique mais pas de rémission. Pourquoi ?

- L'amélioration clinique résulte du fait que le sujet cancéreux trouve dans les émonctoires de son partenaire la possibilité d'éliminer d'autres substances cyto-métaboliques que celles auxquelles son associé doit faire face. Il est ainsi capable de supporter plus longuement une masse sécrétante qui serait normalement léthale.

Et cette constatation est valable même lorsque le partenaire présente un déficit de ses émonctoires, la surcharge imposée étant qualitativement différente pour les deux sujets.

Prenons le dernier exemple rapporté : "En croisant la circulation d'un leucémique avec celle d'un insuffisant rénal, G.H. Hall, du Royal Devon and Exeter Hospital, a obtenu un effet bénéfique pour les deux malades : les reins de l'un épurant le sang de l'autre qui débarassait le premier de ses leucocytes en surnombre. (M.M. sept. 69).

- Cette procédure ne peut entraîner de rémission. En effet, en diminuant la concentration plasmatique du cancéreux en ses déchets cyto-métaboliques par dérivation sur le partenaire qui les élimine, on rompt l'équilibre homéostatique de la dysplasie. On procède, ce faisant, à un véritable lavage du milieu et l'on stimule la cytopoïèse néoplasique. L'effet n'a pas de traduction clinique tant que la dérivation croisée en permet la tolérance, ce qui ne peut être indéfini.

- 3^a) La masse néoplasique élimine directement dans la circulation, d'une manière endocrine, ses déchets cellulaires et ses élaborats. Les formes histologiques étant d'une riche variété, la fonction cellulaire étant très polymorphe, la cinétique de la courbe de pullulation présentant une fonction variable de l'exponentielle qui la représente, le caractère constant de la masse léthale, 10^{12} cellules, est surprenant.

Il s'impose à l'observateur qu'il s'agit là d'une **constante biologique**, qui s'ajoute à toutes celles déjà connues. On peut la définir ainsi : l'organisme est incapable de tolérer une masse de ses propres cellules, ayant un statut endocrine, si elle excède 10^{12} cellules. A ce stade, et quelle que soit la colonie originelle, le rigoureux équilibre homéostatique nécessaire aux synthèses métaboliques essentielles est rompu et l'organisme ne peut y survivre. L'extinction se produit dans un tableau de toxicose.

L'aboutissement léthal de la pullulation cancéreuse en est une démonstration quotidienne. Vérifions que cet effet est général, qu'il n'est pas particulier au caractère dysplasique de la cellule ni spécifique des déchets cellulaires résorbés ou de l'activité fonctionnelle de l'ethnie concernée.

L'expérimentation n'est pas disponible, mais l'observation y pourvoit. Observons la tolérance de l'organisme à une masse cellulaire de statut endocrine constituée d'histolytes sans fonction et à celle d'une masse fonctionnelle sans histolytes. C'est-à-dire :

Soumettons l'organisme à l'apport d'une masse de déchets cellulaires, d'histolytes sans fonction, constituant des cyto-necro-hormones et observons en la masse léthale.

Soumettons ensuite l'organisme à l'apport d'une masse cellulaire active, sécrétant des élaborats tolérés, sans déchets cellulaires, et observons en de même la masse d'intolérance.

Elle est identique dans les deux cas, correspond à 10^{12} cellules, et l'intolérance se traque par le même tableau de toxicose. Ce que démontrent les deux constatations suivantes.

- 4^a) Le revêtement cutané a une surface de 1,75 m² et une épaisseur de 300 µm à 3 mm, correspond à une masse cellulaire moyenne de $2 \cdot 10^{12}$ cellules.

Détruisons par coagulation des protéines cellulaires une fraction de cette masse, ce que réalise une brûlure étendue, non profonde et limitée au revêtement cutané (2^{ème} degré). La résorption humorale des histolytes se traduit par une intolérance de l'organisme à ce brusque apport, dans un tableau de toxicose.

Cette toxicose est " léthale dans 100% des cas si plus de la moitié de la surface corporelle est brûlée ", c'est-à-dire si la **masse d'histolytes est de 10^{12}** .

Notons que

- cette toxicose n'a pas de rapport avec la profondeur de la protéinolyse. " Les accidents proviennent surtout des brûlures très étendues, même si elles sont légères, ne dépassant pas le deuxième degré par exemple " (Lecène, Moulouguet).
- Elle n'a pas de rapport essentiel avec l'infection, facilement jugulée par les antibiotiques, ni avec le stress, contrôlé par les neuroplégiques.

- La toxicose est directement en rapport avec la résorption des histolytes, agissant en tant que cyto-nécro-hormones et "en injectant à des animaux les urines des brûlés, même en petite quantité, Boyer et Guinard ont déterminé des symptômes d'intoxication".
- La toxicose est directement dépendante de la résorption humorale des histolytes, sans que la négativation fonctionnelle du revêtement cutané intervienne. L'écorché supporte des excrèses de revêtement bien plus considérables, sans aucun signe évocateur de toxicose. Au surplus, "le tannage des brûlures a théoriquement pour but d'empêcher la résorption des albumines toxiques et par là de prévenir les grands accidents généraux des brûlures étendues" (Lecène, Moulonguet). La même masse cellulaire détruite en profondeur, correspondant à une mortification, une carbonisation, une escarrification segmentaire n'a pas le même résultat, parce que l'élimination s'effectue par voie externe ou par résorption progressive et étalée dans le temps.
- Le tableau réalisé est celui d'une intolérance sans spécificité, dans lequel le potentiel des émonctoires constitue un facteur pronostique essentiel.

5°) - C'est le même tableau d'intolérance sans spécificité, le même seuil léthal de 10^{12} cellules, que l'on observe si l'on soumet l'organisme à l'action d'une masse cellulaire sécrétante active, sans histolytes, constituant une novation pour l'économie. Les caractères opposés - hormis la masse intolérée - à ceux de l'exemple précédent, n'interviennent pas sur la tolérance de l'hôte. De nouveau, celle-ci se traduit par le même aboutissement léthal au même seuil de 10^{12} cellules.

La biologie offre l'exemple d'un organe éphémère qui présente le caractère d'être, au prorata de son développement massif, successivement toléré et physiologique, puis tumoral bénin, puis malin. C'est le placenta.

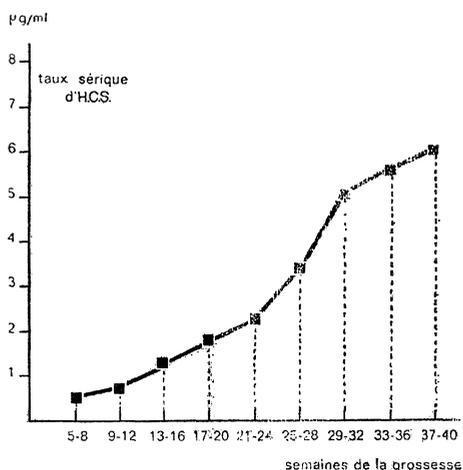
Il constitue une novation endocrine dont le retentissement sur l'économie est proportionnel à son développement.

Il est intéressant à observer, nonobstant son caractère antigénique possible dû à une différence de caryotype avec celui de l'hôte maternel; ce facteur étant commun à tous les stades de développement, qu'ils soient tolérés ou non, il n'intervient pas; et d'ailleurs la grossesse est un processus normalement toléré.

Sa fonction endocrine est bien définie, quel que soit son statut anatomique et histologique, que ce dernier soit ortho ou dysplasique. Et même, à cet égard, le placenta jouit d'une structure que pourraient lui envier nombre de glandes endocrines. "Les villosités détruisent l'épithélium utérin, désorganisent la muqueuse, font irruption dans les vaisseaux, recherchent les zones les plus vascularisées, la "nappe sanguine maternelle", pour y puiser les éléments nécessaires au développement foetal" (Ducuing); à terme, la surface totale des villosités atteint... 14,493 m².

L'activité hormonale de la masse choriale est progressive, proportionnelle au développement placentaire, et peut être définie par la sécrétion de HCS, somato-mammotrophine - chorionique humaine, qui constitue un "index d'activité placentaire"

Evolution du taux sérique d'H.C.S. au cours d'une grossesse normale (d'après B.N. Saxena).



Suivons, en la figurant, **l'intolérance progressive de l'organisme ou développement massique de cette masse sécrétante**, qu'elle reste embryonnée ou non.

- Le placenta à terme a un poids de 500 gr. Et il est, normalement, toléré. Si les émonctoires de l'hôte maternel présentent une tolérance anormalement faible, ou si le développement massique excède le potentiel normal de tolérance, survient "l'intoxication gravidique", qui évolue jusqu'à un tableau terminal de cachexie analogue à celui de la période léthale de la prolifération cancéreuse.
 - a) L'intoxication est bien d'origine placentaire. "C'est l'épithélium syncytial des villosités choriales qui sécrète le poison et le déverse dans le sang maternel ; d'où le nom de poison villeux ou de syncytiolysine donné à ce poison et celui de toxémie villeuse ou de villotoxémie sous lequel on désigne l'intoxication" (Vanverts, Paucot).
En fait, le "poison" villeux n'a rien, ne peut rien avoir d'un poison. La villosité et la sécrétion sont physiologiques, biologiquement orthodoxes. L'effet toxique n'est que la traduction d'une intolérance de l'organisme.
 - b) De plus, la traduction clinique de cette intolérance débute comme celle de toute intoxication : vomissements, pyalisme, gingivite, hépato-néphrite.
 - c) Supposons que la masse sécrétante présente un développement anormal, quelle qu'en soit la cause, diabète ou gémellité par exemple, et suivons en la progression en la figurant par le schéma ci-dessous. L'incidence statistique d'intolérance, d'accidents gravido-toxémiques augmente. "Nous avons établi que la proportion globale de ces accidents au cours de la grossesse simple était de l'ordre de 1% seulement. La gémellité expose 8 fois plus que la grossesse simple à de telles complications" (Vermelin, Ribon).

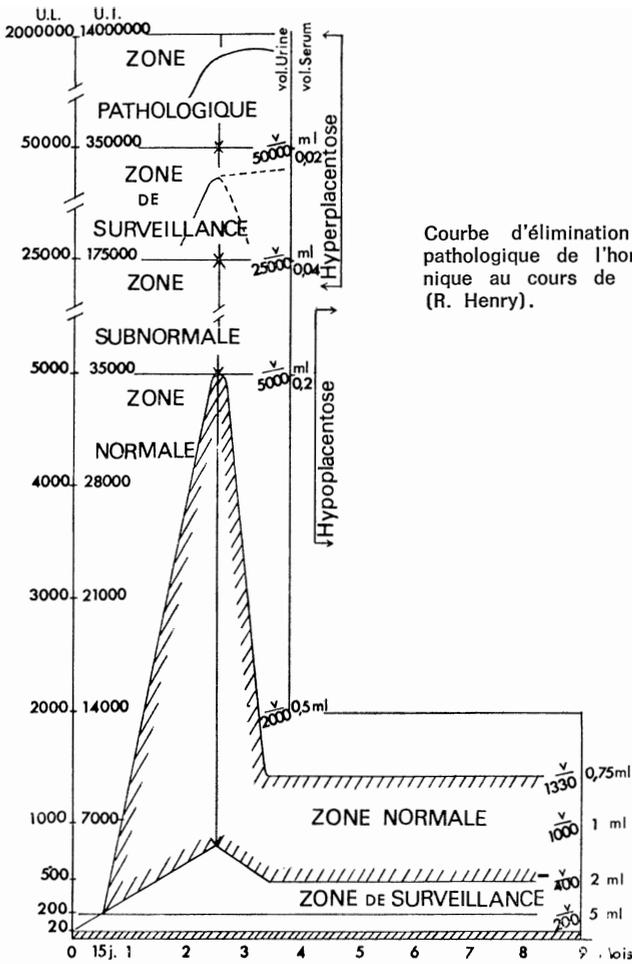
et avec le même tableau. "Les troubles généraux sont sérieux. La femme est amaigrie, très affaiblie, et est bientôt obligée de rester alitée. L'anémie qu'elle présente ne peut s'expliquer par les hémorragies utérines trop peu abondantes. Les phénomènes d'auto-intoxication gravidique (vomissements, albuminurie, etc) sont très accusés d'ordinaire" (Vanverts. Paucot) et aboutissent à "l'état cachectique".

- e) Que la masse sécrétante soit compacte, comme dans la môle, ou disséminée, comme dans le chorio-épithéliome, "épithélioma placentaire développé aux dépens des villosités choriales", la traduction est la même: "Les malades s'anémient, maigrissent rapidement et leurs téguments prennent la teinte cireuse de la cachexie" (Begouin, Papin); ils accèdent à la zone de léthalité au même seuil de 1 kg, correspondant à 10^{12} cellules.

Chez l'homme, chez qui l'on ne peut retenir une éventuelle antigénicité, puisque le caryotype est identique, on observe des chiffres similaires.

"Chez l'homme l'apparition, à la suite d'une lésion testiculaire, d'une élimination supérieure à 140 UI doit être considérée comme pathologique. On assiste alors à une montée lente de cette élimination, lorsque les signes pulmonaires apparaissent, il n'est pas rare que l'élimination soit encore voisine de 700 UI, puis, en général, elle devient rapidement aussi considérable que lors de môle hydatiforme et atteint de 1 à 5.000.000 d'UI. Malheureusement, en général, la castration n'arrête pas cette évolution". (Henry).

- f) Favorisons la tolérance en soulageant les émonctoires par une diététique appropriée, comme le régime lacto-végétarien - déchloruré ou hydrique pur, on pallie l'apparition des états les plus graves de la toxicose.
- g) Au contraire, que le potentiel fonctionnel des émonctoires soit minoré, par hépato-néphrite secondaire ou préexistante, et le seuil de léthalité s'abaisse: "Le foie et les reins ont d'abord été suffisants et ont assuré le rôle de transformation et d'élimination des poisons qui leur était dévolu, mais, au bout d'un certain temps, ils ont été fatigués par le travail excessif qui leur incombait et ils ont subi l'action nocive des poisons trop abondants ou trop virulents que leur a amenés le sang". Et, "à côté de l'insuffisance hépato-rénale secondaire, il faut ranger l'insuffisance hépato-rénale primitive due à l'existence de lésions hépatiques et rénales antérieures à la grossesse. Cette insuffisance constitue une prédisposition importante à la gravido-toxémie dont il faut toujours craindre l'apparition dans ces cas" (Vanverts).
- h) Veut-on contrôler que l'intolérance est proportionnelle à la masse sécrétante ?

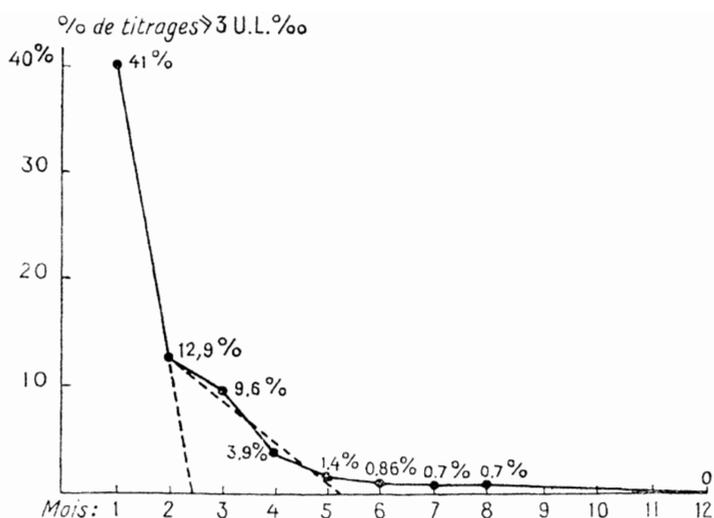


Courbe d'élimination normale et pathologique de l'hormone chorionique au cours de la grossesse. (R. Henry).

Le contrôle de la masse est renforcé par le contrôle biologique. La progression du taux d'unités - lapine est régulière depuis l'état de tolérance 2 à 30.000 (grossesse normale : 1er trimestre), 25 à 60.000 (Toxémie gravidique, vomissements), pour atteindre 100.000 (môle).

Il est intéressant à ce propos d'observer le profil d'extinction du clone dysplasique molaire, par le titrage de sa sécrétion. On se rend compte que l'épuisement massif est lent et se situe sur une période de plusieurs mois.

C'est le profil terminal d'une courbe en cloche de Gauss, celui qui est réalisé lorsque l'exponentielle de Collins est transformée en courbe en cloche par une procédure éradicatrice efficace. Il est clair que la guérison clinique est bien antérieure à l'éradication histologique réelle).



Proportion mensuelle en pourcentage des titres d'HCG supérieures à 3 U.L. au cours de 693 suites molaires bénignes, d'après Hinglais.

*
**

La tolérance limitée de l'organisme à une colonie sécrétante n'est probablement pas étrangère au mécanisme mystérieux de l'accouchement.

On pense que la distension de la myofibrille utérine est déclenchante. C'est une vision mécanique. Elle est peut-être accessoire. Car on peut penser tout aussi bien que l'organisme n'expulse pas le fœtus, tumeur bénigne sans vocation endocrine marquée, mais qu'il élimine le placenta - et par la même occasion le fœtus - lorsque la "toxine villositaire" atteint un seuil d'intolérance.

- 1° - Quand le fœtus est mort, "il n'est plus qu'un corps étranger dont l'utérus se débarrasse en se contractant". C'est la mise en oeuvre d'un simple mécanisme de défense contre l'intoxication de la macération et de la surinfection.
- 2° - Quand le fœtus est vivant, l'expulsion peut être provoquée par la contractilité utérine stimulée par une excitation mécanique. Les traumatismes, sous toutes leurs modalités: abdominal (rarement efficace), externe électif (coût, cautérisations), interne (hydramnios, malformation utérine, fibrome, insertion placentaire basse) chimio-stimulateur (post-hypophyse) peuvent constituer l'équivalent de la percussion dans le déclenchement du réflexe rotulien.
- 3° - Mais la prématurité, en fait l'avortement, répond généralement à un phénomène d'intolérance. "L'avortement consiste surtout dans une délivrance, au sens physiologique du mot". (Vanverts, Paucot).

Et cette intolérance peut procéder

- soit d'un déficit des émonctoires: hépato-néphropathies, cardiopathies.
- soit d'un excès de "poison villositaire": gémellité, intoxication gravidique.
- soit d'intoxications non spécifiques abaissant le seuil de tolérance. Et les médicaments dits abortifs (rue, sabine, armoise...) "ne provoquent guère l'avortement que s'ils ont déterminé une intoxication profonde" (id), tandis que les toxiques actifs (plomb, mercure, sulfure de carbone) le déclenchent.

En fait, le facteur mécanique paraît accessoire, la réplétion utérine et la distension sont d'ailleurs variables d'un sujet à l'autre.

Si, dans ce phénomène complexe, on retient uniquement les facteurs constants, il n'en apparaît que deux: le délai de la gravidité, et l'activité chorale.

Il est probable que leur corrélation est étroite. D'autant plus que, si l'on fait intervenir un facteur de variabilité, en modifiant la tolérance au second facteur, on agit simultanément sur le premier.

On peut penser que le déterminisme de l'expulsion n'implique pas la libération de l'hôte maternel vis-à-vis d'une greffe bénigne que constitue le fœtus, mais une réaction d'élimination vis-à-vis de la masse sécrétante choriale lorsque son développement - ou son activité - devient intoléré.

6° - Chez l'animal, les possibilités expérimentales excèdent de beaucoup les données de l'observation clinique et des tentatives de circulation croisée chez l'homme.

Le problème se pose ainsi : Si l'on injectait quotidiennement à un individu le milieu de culture d'une colonie cellulaire quelconque, de quelque nature histologique qu'elle soit, à quelque stade de différenciation et de retour à une structure embryonnaire qu'elle soit parvenue, et correspondant à une masse végétante active de 10^{12} cellules, on provoquerait une toxicose, sans spécificité de traduction clinique et incompatible avec la vie. La durée de survie serait uniquement fonction du potentiel fonctionnel des émonctoires. Et le tableau de la toxicose serait pur, sans la modulation qu'y apportent les dérivations privilégiées d'anabolites stimulateurs qui conditionnent les états paranéoplasiques.

Cette expérimentation n'a pas - à notre connaissance - été réalisée chez l'animal. Elle serait intéressante, même si elle ne présente qu'un intérêt théorique, car elle offrirait une riche variété de modalités de contrôle : circulation croisée, dialyse artificielle additionnelle, greffe cancéreuse massive sous inhibition immunitaire.

En conclusion, l'individu cancéreux meurt-il en raison d'un parasitisme excessif, ou par intolérance de l'hôte ?

La seconde éventualité est la plus probable. " Lorsqu'il n'est pas en notre pouvoir de discerner les plus vraies opinions, nous devons suivre les plus probables " (Descartes).

D'ailleurs, le réflexe finaliste qui caractérise les réactions biologiques est bien plus en faveur d'une tentative de réduction des apports anaboliques que de compensation d'une prédation parasitaire. L'anorexie par exemple, symptôme et parfois prodrome de la traduction clinique traduit bien ce mécanisme de défense contre une stimulation de la cytopoïèse. Elle est o'ailleurs élective pour les substances riches en trophènes, viandes crues, protéines riches, qui, pourtant, seraient bien utiles à compenser l'hypoplasie somatique progressive.

Ayant observé le déterminisme de la léthalité à laquelle aboutit inéluctablement la courbe de Collins si l'on ne réussit pas à la contenir et à modifier son profil exponentiel pendant un délai minimal de 5 ans, considérons l'action la plus apte pour y parvenir.

Il était nuit, et la lune brillait dans
le ciel serein parmi les astres mineurs.
Horace.

XII

La Stratégie

La stratégie séquentielle actuellement opposée au cancer évolué consiste à envoyer successivement - c'est sa définition - les bataillons au combat. C'est la stratégie des Curiaces. Et les bataillons se font décimer. Cette stratégie échoue à chaque fois dans sa tentative d'interdire à la courbe de Collins d'accéder au cône de léthalité.

En fait, on prolonge en la dissociant au segment terminal de la courbe de Collins une procédure qui est efficace au segment initial, c'est-à-dire dans 1 cas sur 3. Cette tendance est naturelle, mais a fait la preuve définitive de son inadap-
tation.

Dès que l'ennemi a quitté la forteresse de la localisation primitive, qu'il s'est répandu dans tout le territoire, et qu'il peut s'y retrancher dans l'interphase, ni le bombardement de la forteresse ni celui de la campagne où il prolifère ne sont capables de le détruire, surtout si l'on doit protéger de surcroît les ressortissants chez qui il se terre.

Il faut alors successivement

le circonscrire et l'isoler

le filtrer

le détruire.

et répéter la procédure jusqu'à éradication, ou réduction du clône incompatible avec sa survie, ou dépassement du délai de sa longévité. Les deux premières éventualités sont aléatoires lorsque - ce qui est le cas - la courbe de Collins est saisie dans son segment terminal. Nous n'envisageons évidemment pas la possibilité de reprise de dominance de la lignée orthoplasique, puisque nous nous plaçons au-delà du "point de non retour", sur le segment d'irréversibilité de la dominance dysplasique.

Nous devons donc avoir recours au mécanisme d'extinction et utiliser une procédure maintenue et répétée pendant 5 ans, pouvant être allégée après la 3ème année - délai au-delà duquel le risque que la courbe de Collins accède au cône de léthalité s'estompe.

La limite théorique d'efficience de 90 à 95% est suffisamment large dans ce cas où elle est actuellement de 0%.

Il convient donc de substituer à la stratégie séquentielle actuelle de "combat d'arrière-garde", adoptée à la suite de Mac Donald, une stratégie adaptée à la dynamique et à la mobilité de la métastase, la plus apte à bannir le clone dévoyé de la société des colonies somatiques saines.

On vient d'en prendre conscience, et l'on ébauche la "Recherche Opérationnelle" c'est-à-dire l'étude des principes conduisant à la définition d'une stratégie qui n'aboutisse pas à l'échec actuel.

C'est un effort inutile, et une perte de temps non souhaitable alors que le taux de mortalité ne fait que croître. Effort inutile, parce qu'il est très peu probable que l'on aboutisse à d'autres conclusions que celles qui résultent d'une expérience accumulée depuis des temps immémoriaux. Il s'est avéré que la seule stratégie adaptée à la destruction d'un ennemi cinétique, mobile, requiert une action préalable : c'est de ne pas suivre ses mouvements, mais, au contraire, de lui retirer l'initiative, de contrôler sa mobilité, et de le cerner.

L'impact des armes est alors maximum.

Ce qui se traduit par la réalisation successive de

- A - Prise de contrôle de la cinétique cancéreuse
- B - Choix des armes adaptées, les plus spécifiques.
- C - Action de destruction, la plus économique possible pour les soldats et alliés, c'est-à-dire pour les autres colonies somatiques.

Prise de Contrôle de la Cinétique Cancéreuse

Le plus simple, pour contrôler la cinétique cancéreuse, c'est de la créer soi-même.

Ce qui implique

- 1° - l'isolement de l'ennemi par rupture avec ses arrières
- 2° - le contrôle de ses mouvements par stabilisation
- 3° - le contrôle de ses mouvements par stimulation.

C'est l'application d'une procédure qui, bien avant que Napoléon l'applique ou que Clausewitz la formule, s'est imposée par l'expérience. Depuis que le premier homme qui voulut contrôler un cheval sauvage fougueux l'isola du troupeau, puis lui posa un mors pour le freiner, et un éperon pour le stimuler.

1° Isolement de la Néogénèse

Isoler le clone dysplasique consiste à compléter son état d'aberrance en le déconnectant de la colonie-mère, c'est couper l'ennemi de ses arrières ; ce qui permet de pratiquer les actions ultérieures de stimulation, d'inhibition et de destruction sans que celles-ci soient déviées, ou tamponnées, ou négatives par la réceptivité de la colonie-mère.

C'est parfaire son statut de culture de cellules végétant dans des conditions nutritives optimales en complétant son indépendance, son autonomie, de sorte qu'il se rapproche au maximum du statut d'une culture artificielle.

La courbe de Collins évolue alors d'une manière autonome, pure, dégagée des corrélations de réceptivité qui la lient à la colonie-mère. C'est, ce faisant, commencer à résoudre le problème de Pestel : " Sur les processus tumoraux extensifs, les résultats sont souvent occasionnels et transitoires. Et ce, malgré l'abondance et la variété des agents cytostatiques, constamment renouvelés. L'efficacité de ces drogues ne fait aucun doute en expérimentation. Le problème est donc de préciser les facteurs qui fondamentalement séparent les domaines expérimental et clinique. "

Ces facteurs sont ceux qui constituent la différence entre un milieu de culture clos, indépendant de toutes corrélations, et le milieu vivant. Le milieu vivant est un milieu variable par le jeu des émonctoires qui font varier les niveaux

homéostatiques, complexe par la double réponse nerveuse et humorale aux incitations, inhomogène en raison de la coexistence d'une double réceptivité ortho et dysplasique.

C'est résoudre le problème que de conférer à la dysplasie les caractères d'une culture cellulaire artificielle en complétant son aberrance anatomique par un isolement biologique supprimant les contraintes métaboliques, permettant de substituer une cinétique artificielle à la cinétique naturelle. Tout biologiste est choqué, mal à l'aise, quand pratiquant une oestrogénothérapie à objectif dysplasique, il constate la dérivation parasitaire, gênante, tamponnante et retardatrice du sein résiduel.

Cette déconnection, cet isolement de la néoplasie constitue la première phase de la procédure, préalable nécessaire pour que toutes les actions ultérieures soient immédiates et complètes.

Comment y parvenir ? - Par divers procédés, qui peuvent être conjugués, et qui dépendent des caractères anatomiques et histologiques de la colonie.

A - ISOLEMENT ANATOMIQUE.

1° - La déconnection peut être spontanée

C'est ce qui se produit dans le chorio-carcinome lorsque la môle placentaire s'expulse. Et l'on sait à quel point, en dépit d'une courbe de Collins à fonction extrêmement ascensionnelle, cette déconnection favorise l'action des agents éradicateurs, quels qu'ils soient. Le moindre quantum cytolitique est alors suffisant pour obtenir la guérison. A telle enseigne que la simple antigénicité - toute relative car fœtus et placenta sont normalement tolérés - de la dysplasie peut suffire, sans action cytolitique associée. " Si l'élimination du foyer principal est précoce, les métastases occultes qui sont déjà constituées guérissent pratiquement toujours spontanément " (Hinglais) et même, " dans certains cas, les métastases apparaissent après l'intervention (hystérectomie), durent quelques mois et disparaissent " (Fauvet).

2° - La déconnection a pu être déjà réalisée dans certaines formes, comme le cancer du col utérin ayant subi une hystérectomie.

3° - Certains organes se prêtent à une facile déconnection anatomique des deux lignées.

Dans la forme mammaire, la mastectomie peut-être aisément bilatéralisée ; elle supprime complètement la réceptivité de la lignée orthoplasique. Elle charge la procédure, certes, mais il ne convient pas de s'accorder le luxe d'une compassion que ne ressentira pas à brève échéance la courbe de Collins, au stade où nous sommes d'un dépassement irréversible du point de non-retour par la lignée dysplasique.

- 4° - Les conditions anatomiques peuvent interdire un isolement chirurgical. Ce qui est possible pour le sein, l'estomac ou l'utérus ne l'est pas pour le colon en raison d'un délabrement inacceptable.

On peut y pallier, partiellement, en procédant à des dérivations qui mettent le segment exclu en quiescence et minorent sa cytopoïèse et sa réceptivité. A elles seules, "les opérations de dérivation ont amené une régression, voire une disparition totale contrôlée histologiquement de la tumeur" (Fauvet) et "les gastro-entérostomies, les dérivations intestinales (Sauerbruch, Trickler, Eckes) pour cancers inextirpables peuvent amener des rémissions prolongées et même des guérisons".

On obtient un effet identique, en pratiquant la déconnection neuro-sympathique de l'organe, ce qui l'isole de la régulation centrale, et réduit la stimulation à la voie humorale. (Note).

Il reste que l'isolement anatomique, quand il est possible, est souhaitable car le moindre reliquat d'une colonie suffit à maintenir les cycles et rythmes fonctionnels que ne suppriment pas les exérèses partielles. Cette réceptivité résiduelle aux bouffées anaboliques agit comme **effet tampon** opposé aux actions stimulatrices ou inhibitrices ultérieures de la procédure et n'est pas proportionnelle au reliquat. C'est d'ailleurs la justification des exérèses partielles, qu'elles portent sur des colonies endocrines (thyroïdes, ovaires) ou exocrines (estomac, utérus), lorsque l'on veut maintenir une fonction, qui n'est pas proportionnelle à la masse cellulaire conservée. De sorte que même si le récepteur mammaire ne constitue pas le seul effecteur de l'anabolisme oestrogénique, son exclusion anatomique rompt un circuit biologique avec ses cycles et rythmes.

- 5° - L'isolement anatomique peut être **impossible** ; on ne peut le concevoir pour les bronches ou les colonies mélanocytaire et lipocytaire.

On peut lui substituer un isolement de réceptivité par l'hormonothérapie antagoniste.

Celle-ci est actuellement appliquée d'une manière restrictive, limitée aux colonies "hormono-dépendantes". Mais toutes les colonies sont hormono-dépendantes ; aucune n'échappe à l'action morphogénétique de l'hormone, agoniste ou antagoniste. Dans les traitements hormonaux antagonistes, toutes les colonies portent les stigmates de cette action : pileuse, sébacée myofibrillaire, lipocytaire, cutanée, muqueuse, vasculaire jusques et y compris les colonies non cinétiques comme le neurone avec traduction chronaxique et même psychique.

Comment agit cette hormonothérapie antagoniste ? - En hypoplasiant des groupements cellulaires normalement actifs, en hyperplasiant d'autres groupements normalement involutionnels, car "il persiste au niveau du soma une ambivalence et tout individu normal est plus ou moins bisexué" (Gilbert - Dreyfus). Au sein d'une même colonie, la géographie cellulaire active est aussi modifiée. Si l'on considère une colonie polynésienne comme la lipocytaire, l'hormonothérapie antagoniste remanie complètement la distribution des îlots actifs ; la réceptivité privilégiée fessière, scapulaire, crurale interne, pectorale antérieure féminine se déplace sur les groupements abdominaux, cervicaux antérieurs ; et inversement.

Note - "La splanchnicectomie du cancer de l'estomac n'a pas qu'une action antalgique. Yutaka Matsuo (Tokyo) aurait constaté qu'elle ralentit très sensiblement l'évolution de la tumeur et freine le processus métastatique. En effet, depuis 1967, il a opéré à titre palliatif 54 cancéreux de l'estomac, à leur phase terminale. Or, 20 d'entre eux sont encore vivants. Le mode d'action reste obscur." (PM 11-X-1969).

Ce remaniement organo-génétique est nécessairement associé à un remaniement de la réceptivité.

Le déplacement de la réceptivité sur des clones jusqu'alors involutifs a pour contre-partie la quiescence de ceux qui étaient actifs, et de la néoplasie qui en est issue.

Cette action, même isolée, est suffisante pour provoquer des rémissions lorsque les colonies sont fortement hormono-dépendantes, comme on le constate avec l'androgénothérapie chez la femme jeune affectée d'un cancer mammaire, ou avec l'oestrogénothérapie chez la femme sénile (chez qui le statut biologique est celui d'une dominance androgénique), ou avec l'oestrogénothérapie chez l'homme affecté d'un cancer prostatique. Elle a évidemment moins de traduction pour les colonies moins stigmatisées par leur hormono-dépendance, comme la laryngée ou la bronchique où elle fut timidement essayée.

L'hormonothérapie antagoniste est à retenir comme substitut d'un isolement anatomique lorsque celui-ci s'avère impossible. Son potentiel d'action est proportionnel à l'hormono-dépendance de la colonie, caractérisée soit par la distribution géographique active comme pour la colonie lipocytaire soit par l'activité fonctionnelle comme pour la colonie glandulo-mammaire.

B - ISOLEMENT BIOLOGIQUE.

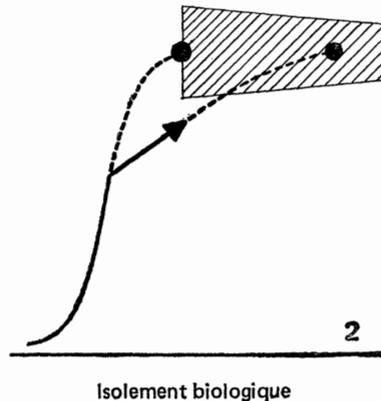
Il est nécessaire pour parfaire l'isolement de la néoplasie.

Il a pour but, en complétant cet isolement, de réduire le clone attaqué au statut de culture cellulaire dégagée des corrélations gênant la prise de son contrôle, de sorte qu'une cinétique artificielle puisse être substituée à sa cinétique naturelle. C'est résoudre le problème de Pestel.

Cet isolement biologique complète l'isolement anatomique et est d'autant plus nécessaire si ce dernier ne peut être réalisé ou ne l'est que partiellement.

Il consiste à supprimer l'anabolisme stimulateur spécifique de la colonie. Cette suppression induit la quiescence de la lignée orthoplasique, si elle subsiste, et modifie la fonction de l'exponentielle de la végétation néoplasique en l'infléchissant sur l'abscisse du temps.

Elle permet en outre, en cas de stimulation artificielle brusque qui serait ultérieurement provoquée, une réponse cytopoïétique prioritaire de la néoplasie. La réponse cytopoïétique de la néoplasie à une stimulation anabolique n'est pas limitée par le caractère fini de sa fraction cellulaire active, comme c'est le cas pour la lignée orthoplasique. De plus, cette réponse à une stimulation véhiculée par voie humorale est immédiate et pure, sans régulation nerveuse comme pour la lignée orthoplasique.



Cette dissociation dans la réceptivité des deux lignées n'équivaut pas à un isolement anatomique ; elle le complète, et s'y substitue si nécessaire.

L'hypophysiolyse constitue le procédé électif de l'isolement biologique.

Observons-en la justification biologique, la traduction sur la cinétique cancéreuse et les caractères.

1° - Tout d'abord, c'est une action à laquelle aboutit **l'empirisme par tâtonnements**.

Reprenons l'exemple de la colonie mammaire. Son anabolite primordial est l'oestrogène. L'ovariectomie, qui en tarit la source principale, s'est progressivement imposée ; puis la surrénalectomie, qui en élimine la source secondaire et de vicariance. Et enfin l'hypophysectomie, généralement terminale dans la procédure actuelle, qui tarit la somathormone, anabolite accessoire qui subsisterait. L'influence de ces actions sur l'évolution de la courbe de Collins, sur le mordançage chimiothérapique qu'elle renforce, n'est plus actuellement discutée.

2° - L'hypophysiolyse, en tarissant les stimulines spécifiques des colonies endocrines et la somathormone pour les autres, a une **portée générale**.

Ce qui présente un avantage lorsque l'anabolisme spécifique d'une colonie n'est pas précisé. Le cas n'est pas exceptionnel et la définition de l'anabolisme des colonies est même une voie qui n'a pas beaucoup inspiré les physiologistes ; les connaissances actuellement colligeables sont fragmentaires ou sommaires. A telle enseigne que même un anabolite évident peut être non reconnu.

C'est ainsi que l'anabolite électif, et même exclusif, de la colonie mélanocytaire, c'est la stimuline mélanotrope.

Reprenons l'exemple d'un cancer mélanique évoqué dans Carcinogénèse (p. 91).

Cette malade est morte après une procédure éradicatrice radio-chimio-chirurgicale, figurée par le profil habituel de la p. 36.

Comment aurait-on pu modifier la courbe de Collins dans un sens plus efficace ? - En procédant, préalablement à toute autre action, à l'élimination de l'anabolite, c'est-à-dire en pratiquant une stérilisation de la préhypophyse qui en est la source.

Ce faisant, on aurait frustré la dysplasie du support nécessaire à une cytopoïèse active et donné sa chance à la lignée orthoplasique d'une reprise de dominance en en abaissant le seuil.

L'hypophysiolyse permet de surmonter la difficulté que constitue l'ignorance possible de l'anabolisme spécifique.

Quelle que soit la colonie concernée, la stimuline hypophysaire supporte et conditionne une cytopoïèse active. "La somatotrophine a une action stimulante sur la croissance tissulaire en général et celle des tumeurs en particulier" (Sibilly, Weill, Sühler). Cet effet est même observé en culture.

C'est d'ailleurs cette action qui permet la maturation organogénétique, et l'hypophysectomie ou l'aplasie hypophysaire provoquent une hypoplasie somatique globale.

Lorsque cette maturité de l'organogénèse est totale, l'hypophysectomie est tolérée. Elle entraîne une quiescence et une torpeur dans la réponse de toutes les colonies, avec la traduction adaptée à chacune :

moindre défense contre les infections ou la greffe par paresse de la réaction immunocytaire, disparition des cycles génitaux, carence sécrétoire surrénalienne etc... Cette torpeur de la réaction cellulaire lorsqu'elle est sevrée du support stimulateur nécessaire à une cytopoièse active est bien mise en évidence expérimentalement. Par exemple, si l'on pratique une réduction de la masse hépatique du rat, on provoque une cytopoièse véritablement explosive. Or, "l'hypophysectomie retarde le début de la synthèse de l'ADN dans le foie de rat après hépatectomie partielle". (Cancer Research. 1969.29.4. Robes, Brendle).

C'est pourquoi, pratiquée préalablement à l'induction du cancer expérimental, l'hypophysectomie interdit généralement, inhibe ou freine en tout cas son évolution. (cf. p. 84).

3° - Dans le cas du cancer évolué, où nous nous situons, c'est-à-dire lorsque la dysplasie a franchi le point de non-retour et atteint une dominance irréversible, il répond seul ou d'une manière prioritaire à toute stimulation.

En conséquence toute dépression de cette stimulation l'affecte **électivement**.

4° - Lorsque les deux lignées, orthoplasique et dysplasique, restent coexistantes, parce qu'on n'a pas pu, ou voulu, procéder à l'isolement anatomique, l'isolement biologique pallie activement à cette carence de la procédure.

Car le même quantum stimulateur de cytopoièse aboutit à un **développement massif disproportionné entre les deux lignées**, et au profit de la dysplasique ; ce qui accentue sa dominance dans la réceptivité. En effet, la pullulation dysplasique répond par une progression géométrique (chaque cellule-fille est génératrice) alors que l'accroissement de la lignée orthoplasique suit une progression arithmétique (une seule des deux cellules-filles est génératrice).

5° - Le tarissement de la stimuline hypophysaire ne fait que diminuer l'anabolisme stimulateur général. Et c'est d'ailleurs pourquoi il est **toléré**, car il n'entraîne aucune disproportion dans les niveaux homéostasiques particuliers à chaque colonie. Il ne fait que les abaisser.

Cet abaissement est tel que certains phénomènes biologiques qui requièrent un niveau suffisant pour leur déclenchement, disparaissent. Tels les cycles sexuels.

Mais l'équilibre homéostasique général reste rigoureusement **stable** ; il conditionne d'ailleurs la survie en permettant les synthèses métaboliques essentielles.

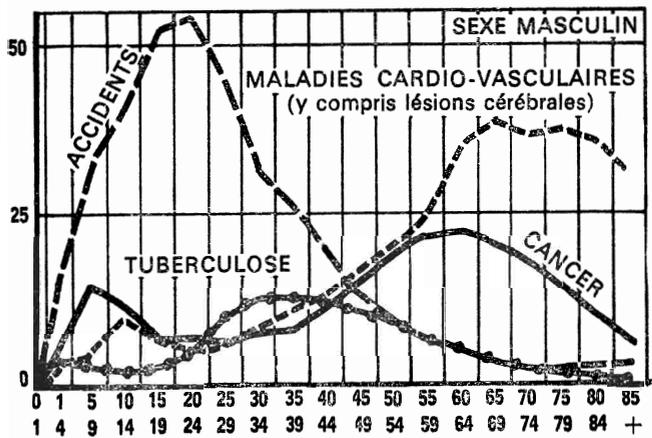
Ce qui explique un phénomène à première vue paradoxal. Il semblerait en effet que le sujet âgé doive résister moins longtemps au cancer. Car la réduction de ses parenchymes diminue le potentiel cellulaire nécessaire au maintien des constantes homéostasiques et, de plus, ses émonctoires sont moins aptes à résister à la toxicose cancéreuse.

Et pourtant, il n'en est rien. Et, chez lui, la courbe de Collins atteint plus tardivement le cône de léthalité : "Il semble assez paradoxal de constater que la survie des sujets âgés n'est pas plus courte que celle des sujets jeunes" (Denoix). Par exemple, pour le cancer du col

utérin, " nous avons noté que si les femmes âgées avaient des cancers plus étendus, ceux-ci évoluaient plus favorablement que chez les femmes jeunes " (Denoix). " Souvent, même, les sujets jeunes ont une survie plus courte " (id).

Ainsi donc, chez le sujet âgé, la fragilisation biologique et la moindre résistance à la toxicose néoplasique sont plus que compensées par l'effet du tarissement de la sécrétion hypophysaire ; le profil exponentiel de la courbe de Collins persiste, mais sa fonction est modifiée dans le sens d'un infléchissement sur l'abscisse du temps, traduction d'un ralentissement végétatif.

Et l'on comprend que, l'incidence de morbidité des affections dégénératives étant progressive avec l'âge, le taux de mortalité due au cancer diminue progressivement dans la statistique générale et précisément à partir du moment où survient le tarissement alors que l'incidence de morbidité progresse régulièrement.



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.)

6° - Tous les groupements cellulaires sont des récepteurs de stimuline d'autant plus avides que leur potentiel cinétique est élevé. La stimulation hypophysaire peut d'ailleurs être telle qu'elle devient génératrice d'un besoin supplétif de réceptivité aboutissant à la cancérisation : " Ce qui est certain, c'est que ces hormones sécrétées par l'hypophyse sont très actives et que leur hypersécrétion peut entraîner des phénomènes prolifératifs pouvant aller jusqu'à la production de cancers " (Oberling).

On comprend que l'hypophysectomie se soit imposée, empiriquement, comme un acte majeur de freination de la courbe de Collins. En y procédant, on confère au malade le statut de sujet âgé, chez qui la sécrétion est tarie et l'évolutivité moindre. On modifie ainsi la fonction de la courbe de pullulation sans modifier le caractère exponentiel de son profil.

7° - L'hypophysiolyse présente au surplus l'avantage de rompre un cercle

vicieux particulièrement dangereux et qui éclaire le déterminisme des **états paranéoplasiques**.

Lorsqu'une colonie cellulaire est en prolifération active, qu'elle soit ortho ou dysplasique, elle tend à bloquer la sécrétion hypophysaire sur la modalité sécrétoire qui lui est spécifique.

C'est ainsi que dans la pullulation d'une colonie orthoplasique que constitue la colonie embryonnaire, l'antehypophyse "suit" cette végétation active. Elle présente tous les signes histologiques d'une activité intense au cours de la grossesse; elle modifie sa modalité stimulatrice au prorata des besoins; c'est ainsi que lorsque le placenta prend en charge la sécrétion des gonadotrophines, elle spécifie sa sécrétion dans le sens somatotrope, nécessaire à l'organogénèse foetale, et prolactinique préparatoire à la fonction mammaire.

Si la végétation cellulaire est dysplasique, on assiste à la captation privilégiée de la stimuline hypophysaire par la masse cellulaire en végétation active.

C'est cette dérivation qui explique (Néopostulats p. 54 - 56) cette pseudo-"stimulogénèse", cette sécrétion d'hormone hypophysaire que l'on attribue à la néoplasie - bien incapable de procéder à l'élaboration d'une chaîne polypeptidique aussi complexe alors qu'elle tend à simplifier sa structure cellulaire et à se différencier.

C'est aussi cette captation dérivatrice privilégiée qui explique les états paranéoplasiques qui ne sont que la traduction de la stimulation d'autres ethnies cellulaires dont le "site actif" stimulateur se situe dans le fragment résiduel de la chaîne et qui profitent ainsi, indirectement et proportionnellement, de la captation privilégiée de la stimuline par la néoplasie active.

Le tarissement hypophysaire met bon ordre à tout cela en rompant le cercle vicieux. Il est clair que lorsqu'une colonie présente une cancérisation qui aboutit inéluctablement à la mort (estomac, bronche), le premier geste, réflexe, du thérapeute doit être de la frustrer de cette stimuline; et cela d'autant plus que ce sont précisément ces colonies dont la cancérisation offre le plus d'exemples d'états paranéoplasiques témoins de leur boulimie de stimuline.

Corollairement, lorsque la néogénèse est carencée de la stimulina, les signes d'une cytopoïèse active disparaissent, comme en témoigne l'action analgésique de l'hypophysectomie sur les métastases osseuses des cancers qu'ils soient ou non hormono-dépendants (rectum, vessie, parotide...). "Des analgésies partielles ou totales ont été obtenues dans la plupart des cas" (Juret, Hayem, Thomas).

8° - De sorte que l'hypophysiolyse

- outre son action freinatrice sur la courbe de Collins
- constitue le procédé électif d'isolement biologique, préalable nécessaire aux actions stimulatrices et inhibitrices ultérieures de la procédure.
- permet d'alléger la procédure d'autres actions, aussi lourdes, d'isolement, comme l'ovariectomie ou la surrénalectomie dans le cancer mammaire.

Reprenons l'exemple de cette dysplasie dont nous avons déjà observé la dynamique de cancérisation. (Carcinogénèse p. 59).

L'hypophysiolyse, utilisée isolément, infléchit la courbe de Collins dans le sens souhaité : " l'amélioration objective est de 42,62% à trois mois et de 30,66% à 6 mois. Le taux d'amélioration subjective est respectivement de 67% à 3 mois et 34,7% à 6 mois " (Dutour, Colon).

Cet effet est même observé dans le cas où une action médicamenteuse est substituée à l'hypophysiolyse. C'est ce qui est réalisé par l'action des gestatifs de synthèse sur l'axe hypophyso-ovarien (Jayle, Dargent, Ennuyer, Pommatou, Servonnat) : " les gestagènes bloquent les fonctions endocrines de l'ovaire par inhibition de ses stimulines hypophysaires, en particulier la LH ". On cherche à compléter cette inhibition hypophysaire : " l'association avec les oestrogènes entraîne un blocage plus complet des fonctions gonadotropes de l'hypophyse, en particulier FSH ", et l'association de glyco-corticostéroïdes, inhibant la sécrétion d'ACTH hypophysaire et freinant la surrénale, renforce l'inhibition. " Cette association réalise une véritable hypophysectomie médicamenteuse, bien que partielle " (Jayle) - Pourquoi ne pas la réaliser réellement et complètement par hypophysiolyse puisque l'effet sur la courbe de Collins est proportionnel à la destruction hypophysaire (p. 82) ?

Il est clair que l'hypophysiolyse ferait faire **l'économie d'une procédure chirurgicale** d'isolement (ovariectomie, surrénalectomie) ou médicamenteuse à effet nécessairement partiel.

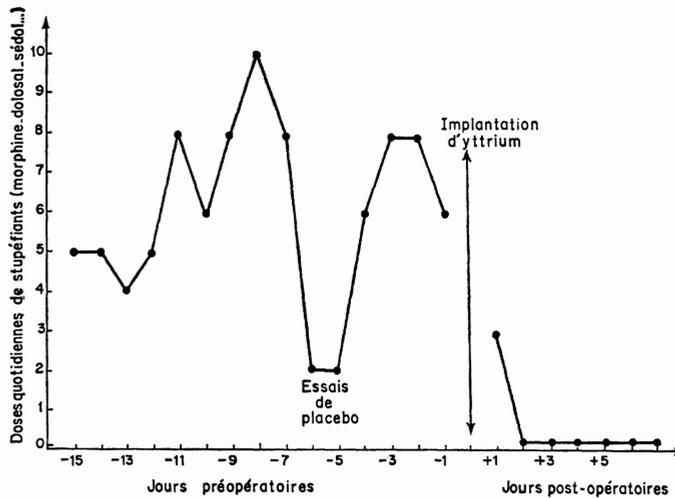
Pourquoi n'y procède donc t-on pas ?

9° - Est-ce parce que l'hypophysiolyse aurait une action limitée à un stade terminal de la courbe de Collins ?

Ce serait incohérent. Qui peut le plus peut le moins.

Au surplus, cliniquement, " l'amélioration ne paraît nullement fonction du stade de la maladie " et elle est **immédiate** : " Il est juste de reconnaître que l'hypophysiolyse amène une réduction et même une disparition des douleurs dans 80% des cas, et souvent avec une rapidité surprenante, parfois du jour au lendemain " (Gorins) ; ce qui témoigne de l'importance de la stimuline en tant que support d'une cytopoïèse active.

Observons la rapidité de cette action sur une figuration dans laquelle le syndrome fonctionnel, témoin de l'activité cellulaire, est visualisé par le quantum antalgique qu'il nécessite. Les clônnes métastatiques étant à des niveaux très divers de leur courbe de pullulation, ces niveaux n'interviennent aucunement sur l'inhibition induite de leur cytopoïèse ; la freination est générale et, de surcroît, immédiate.



Il est évident que modifier la courbe de Collins est bien plus important lorsque la guérison est encore susceptible d'être tentée que de réserver cette action - comme c'est la règle - à la période terminale, quand tout est perdu.

- Comment justifier le retard ou le délai à procéder à cette hypophysiolyse, puisque "si la disparition des ovaires supprime la principale source oestrogénique d'un organisme, siège de métastases de cancer du sein, le tarissement complet des sécrétions oestrogéniques n'est obtenu, on le sait, que par la destruction neuro-chirurgicale ou isotopique de l'hypophyse" (Demaille) ?
- Pourquoi attendre, hors toute autre considération, la période pré-léthale et ne pas intervenir lorsque la clinique met en évidence une évolution irréversible au-delà du "point de non-retour", ou permet de la prévoir ?
- Pourquoi, au surplus, et alors que la freination est d'autant plus efficace qu'elle est précoce, qu'elle se situe encore à 32,6% à la période terminale de la pullulation où elle est généralement appliquée, dogmatiser un tel délai en réservant l'hypophysiolyse au stade d'épuisement d'une thérapeutique hormonale préalable (Joint Committee on endocrino-ablative Procedures in Disseminated Mammary Carcinoma). "Quidquid delirant reges, plectuntur Achivi." (Ovide).

C'est de nouveau l'exemple d'une intervention de stratégie séquentielle, laissant l'initiative de sa dynamique au cancer.

- Pourquoi enfin, appliquer une procédure médicamenteuse, substitutive de l'hypophysiolyse, d'action nécessairement partielle, alors que l'action sur la courbe de Collins est proportionnelle à la destruction de l'hypophyse : "le taux de bons résultats est directement lié à l'importance de la destruction hypophysaire :
 - 46% lorsqu'apparaît l'insuffisance surrénale clinique
 - 53% lorsque le taux de FSH devient inférieur à 5 US
 - 78% lorsque l'activité oestrogénique cytologique évolue dans le sens d'une atrophie"

10° - Or, la sécrétion hypophysaire n'est pas indispensable à la survie de l'individu.

- Le vieillard s'en passe.
- Son tarissement chez l'adulte jeune a une traduction physiologique modérée, en tout cas supportable.
- La stérilisation hypophysaire requiert une **intervention simple** et peu choquante : l'hypophysectomie par implantation d'un corps radio-actif, généralement l'yttrium, dans la selle turcique, avec abord stéréotaxique utilisant la voie nasale trans-sphénoïdale au moyen de l'appareil de Riechert ou technique Talairach. C'est un procédé élégant, électif, efficace, requérant une durée de temps opératoire de ... 15 à 20 minutes, équivalent au traumatisme de "l'ablation d'une grosse dent" (Juret, Hayem). La mortalité opératoire est nulle.

Le seul problème consiste à obtenir une destruction complète, dont le pourcentage "atteint désormais 75% pour des implants d'une activité totale comprise entre 5 et 10 mCi" (Juret).

La fréquence de la rhinorrhée séquelle est de 6%. "Seul un diabète insipide persiste plus ou moins compensé par la poudre de post-hypophyse".

- Le report à la période pré-léthale n'a donc aucune justification ; il vaut mieux être hypophysectomisé qu'enseveli.

Tout délai n'a même pas la justification éthique que comporte la "stratégie séquentielle", celle du confort du malade : "Mieux acceptée par les malades que la surrénalectomie, cette élégante intervention est beaucoup moins choquante. De plus, sur le plan doctrinal, elle semble plus valable, supprimant les fonctions gonadotrope, corticotrope, la somathormone et la prolactine" (Gorins).

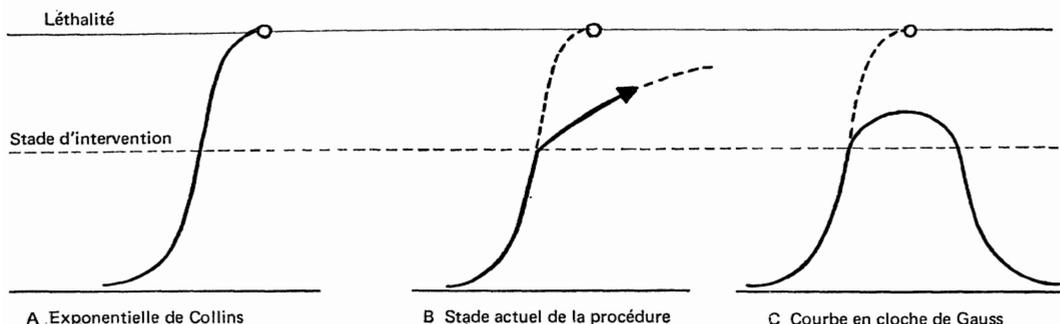
11° - Le tarissement de la stimuline hypophysaire n'agirait-il qu'en supprimant les anabolites hormonaux dont elle commande la sécrétion ?

Nullement. Nous avons vu que son action **intervient dans les cancers non-hormono-dépendants**. Au surplus, même pour ceux qui le sont, comme le cancer mammaire, ce tarissement est d'autant plus efficace que la stimuline reste le seul anabolite. C'est ainsi que "c'est chez la femme âgée que sont observés les meilleurs résultats" (Juret, Hayem, Pearson) et, s'il subsiste une excrétion des oestrogènes, "plus elle est basse, meilleurs sont les résultats" (id, Bulbrook). Ce qui n'a pas manqué de frapper les expérimentateurs : "Soulignons l'intérêt dogmatique considérable de ces deux dernières données. Si l'hypophysectomie n'était rien d'autre qu'un acte destiné à tarir les oestrogènes de l'organisme, on devrait aboutir à des conclusions opposées, c'est-à-dire de meilleurs résultats chez la femme jeune et chez celle qui produit beaucoup d'oestrogènes" (Juret, Hayem).

Chez la femme âgée, dont le tarissement oestrogénique est total, dont le statut biologique acquiert une prédominance androgénique (Carcinogénèse p. 81), l'action stimulatrice directe, sans relais, de la stimuline hypophysaire sur la végétation néoplasique est nette.

*
**

Figurons le **stade actuel atteint par la procédure.**



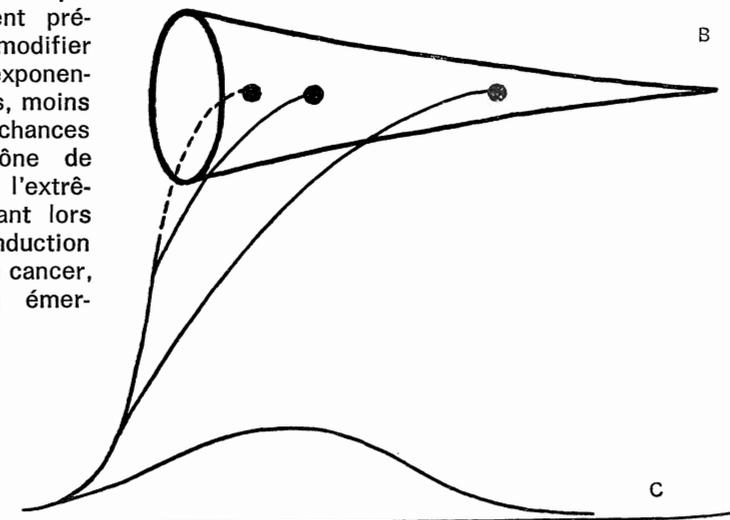
1°- L'anabolisme stimulateur étant éliminé ou réduit, la courbe de Collins est infléchie sur l'abscisse du temps.

Elle reste ascensionnelle et de profil exponentiel, mais sa **fonction est modifiée** dans le sens souhaité qui ébauche l'amorce d'une courbe de Gauss.

La pullulation, frustrée de son stimulant anabolique spécifique et préhypophysaire, est ralentie comme elle l'est

- physiologiquement, chez le sujet âgé
- cliniquement, chez le cancéreux hypophysiolysé
- expérimentalement, lorsque cette frustration interdit l'émergence même du cancer. "L'oestrogène est un facteur nécessaire pour que l'adénocarcinome de la mamelle puisse se manifester. Mais l'action de l'oestrogène sur la mamelle reste sans effet en l'absence de l'hypophyse" (Courtial). C'est la confirmation de l'intérêt d'une intervention précoce.

Il est évident que plus on intervient précocément pour modifier la fonction de l'exponentielle de Collins, moins celle-ci a de chances d'accéder au cône de léthalité (B). A l'extrême, en intervenant lors même de l'induction expérimentale du cancer, on interdit son émergence. (C)



2° - Déconnecté anatomiquement et biologiquement de sa colonie d'origine, le cancer a acquis, au maximum ou à l'optimum, le statut de culture de cellules isolée.

Il est devenu identique ou analogue à une culture in vitro végétant dans des conditions thermiques et nutritives idéales.

Il conserve sa dynamique naturelle de pullulation qui répond à un profil exponentiel parce que chaque cellule est génératrice et que la progression est géométrique.

Donc la courbe de Collins reste ascensionnelle, mais elle est déjà infléchie vers l'abscisse du temps, et, au surplus, on peut dorénavant en modifier la fonction de l'exponentielle. Ce qui veut dire que l'isolement de la néogénèse permet de substituer aux stimulations et inhibitions naturelles, dont elle est dégagée, une **cinétique artificielle** complétant la prise de son contrôle.

De sorte que deux effets se conjuguent : une modération de la cytopoïèse et une libération vis-à-vis des contraintes de l'économie sur la cinétique de pullulation.

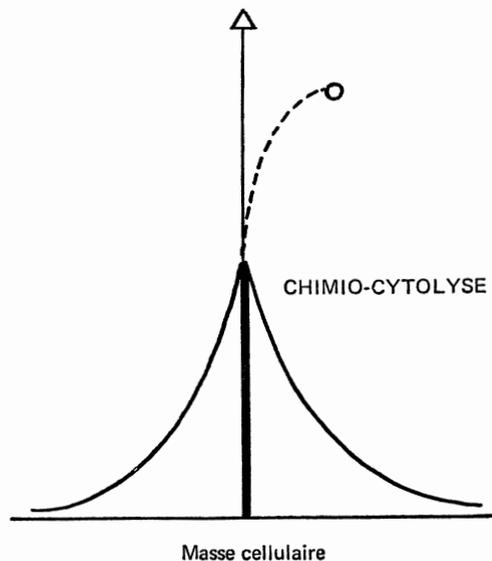
3° - Aucune réduction de la masse cancéreuse n'a été induite mais, dès ce stade, il semblerait que la chimiothérapie soit capable d'arrêter la progression de la courbe de Collins.

Son action cytolytique épouse en effet, elle aussi, un profil exponentiel : " la réduction, pour un cas donné, est la même quel que soit le nombre de cellules : cela signifie que, si le pourcentage de réduction est de 99%, elle ramène à 1 une population de 100 cellules, à 100 une population de 10.000 et à 10.000 une population d'un million " (Mathé).

On assume que la chimiothérapie " peut réduire cette population à un nombre très bas, mais non pas l'éliminer toute entière. Elle arrive-

ra, par exemple, à éradiquer deux ou trois milliards de cellules pour se révéler impuissante devant les deux cents dernières... " (M.M. Sept. 69). Cette assertion n'a pas de justification de principe, en dépit de sa dogmatisation (règle dite de la cinétique de premier ordre). Elle procède simplement du constat de l'impuissance de la chimiothérapie à obtenir l'éradication totale. Car lorsque les émonctoires ont éliminé le toxique, la cellule est disponible pour une nouvelle agression.

Certes, une chimio-résistance apparaît, mais elle est spécifique pour l'agent et l'éventail des produits est suffisamment large et constamment



enrichi pour intervenir par un autre. De surcroît, s'il ne reste " que deux cents cellules ", le magma est insuffisant pour être viable, à moins que le biotope cellulaire s'y prête, puisque la masse de 10^3 cellules constitue le seuil de prise d'une greffe même autologue.

L'exponentielle de destruction peut, en principe, négativer l'exponentielle de pullulation.

Et pourtant, en fait, elle n'y arrive pas, en dépit d'un arsenal de plus en plus étendu et, en fin de compte, indéfini : " Aux Etats-Unis, sur 50.000 produits essayés chaque année, un produit chimique sur 1000 a une action antitumorale certaine " (Peeters). On continue donc à espérer la découverte d'un produit capable de détruire toutes les cellules néoplasiques : " De prime abord, il pourrait sembler que seule la découverte d'un nouvel agent susceptible de vaincre le cancer autorise à parler de progrès " (Denoix).

Pourquoi cette **impuissance de la chimiothérapie** à compléter une action éradicatrice jusqu'à extinction ? - Parce qu'elle en est empêchée.

- a - " La chimiothérapie d'emploi possible par voie générale voit son action limitée par sa non-spécificité " (Denoix). De sorte que la cytolyse qu'elle provoque n'affecte pas uniquement le cancer, mais les autres colonies et au prorata de leur activité cinétique. En fait, les cellules cancéreuses " sont résistantes lorsque leur prolifération n'est inhibée qu'à des taux toxiques pour ces tissus normaux " (Mathé).

Parmi les colonies somatiques, la leucoblastique et l'intestinale qui sont les plus actives, sont les plus vulnérables. Mais si le sujet résiste assez bien à l'altération des entérocytes, en raison d'un patrimoine génétique surabondant, il ne peut résister à la leucopénie progressive qui résulte de l'épuisement du stock cellulaire-souche de la lignée blanche. C'est elle qui généralement interdit la prolongation de la chimiothérapie pendant le délai nécessaire.

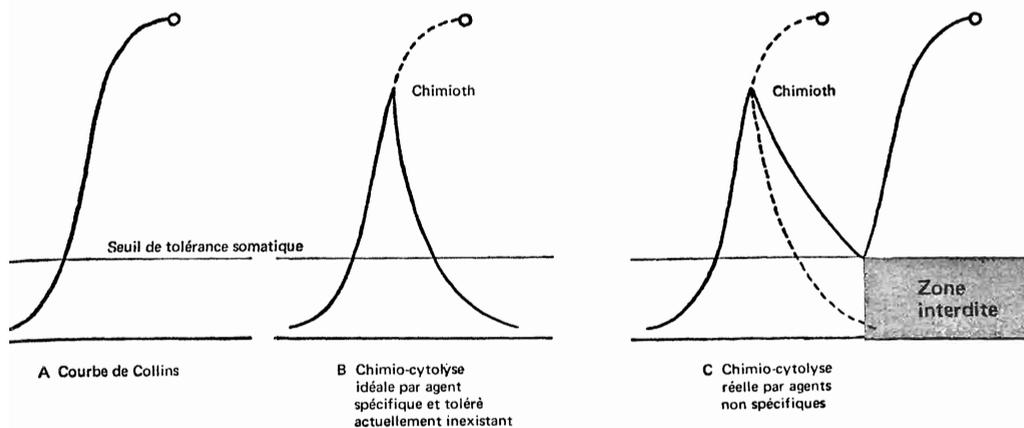
- b - Pourquoi cet épuisement d'une colonie orthoplasique essentielle survient-il avant celui du clone dyplasique ? - En raison de la différence de leur dynamique.

La pullulation exponentielle qui caractérise la néoplasie ne permet aucune pause dans l'action et l'imprégnation chimiothérapique doit être permanente : " après la chimiothérapie, les cellules qui ont survécu prolifèrent selon la même cinétique qu'avant la chimiothérapie " (Mathé). On est donc acculé, pour arrêter la pullulation, à une procédure qui tend à la permanence : " Le temps qui sépare deux administrations ne doit pas être déterminé au hasard, mais doit être réduit à son strict minimum qui dépend du temps de restauration des tissus normaux " (Mathé).

Par contre, les tissus normaux ayant un stock de cellules génératrices limité, la perte de chaque cellule est irréversible ; elle est compensée temporairement par une accélération du turn-over des cellules génératrices résiduelles qui maintient pendant une période qui n'est pas indéfinie le nombre de cellules-filles amitotiques fonctionnelles indispensable à la fonction de la colonie. Mais cette période est inférieure à la durée de 5 ans si la procédure chimique est permanente.

Cette double modalité d'action du toxique chimique est la simple traduction d'une double modalité de statut mitotique : " la cellule cancéreuse donne naissance à deux cellules-filles qui toutes deux sont génératrices, la cellule saine donne naissance à deux cellules-filles dont une seule est génératrice ".

La faillite chimiothérapique est la résultante de la différence qualitative entre les végétations ortho et dysplasiques.



En bref, une chimiothérapie non permanente ne peut arrêter la courbe de Collins. Et une chimiothérapie permanente ne peut être supportée par l'organisme pendant le délai requis de 5 ans.

La lignée blanche n'est pas la seule concernée par ce seuil de tolérance. Toute autre colonie indispensable aux fonctions essentielles, et dont l'appauvrissement atteint un niveau incompatible avec la vie, interdit la procédure chimiothérapique ou, si celle-ci est maintenue, précipite la fin.

Par exemple, en cas d'hépatonéphrite, le seuil d'intolérance à la toxicose cancéreuse est atteint dans un délai plus rapide. Maintenir la chimiothérapie, en dépit de son action freinatrice sur la pullulation cancéreuse, peut aboutir à un abrègement de la survie, si l'effet inhibiteur sur la pullulation cancéreuse ne compense pas la minoration du potentiel de résistance à la toxicose cancéreuse. C'est ainsi que nombre de statistiques concernant le cancer bronchique du sujet âgé dont le potentiel des émonctoires et de la lignée leucoblastique est réduit ne reflètent aucun gain de survie avec la chimiothérapie.

- c - Bien qu'il n'intervienne qu'accessoirement dans l'échec de la chimiothérapie, le concept de "la dernière cellule" - celle qu'il convient de détruire sous peine de récurrence - est à réviser. En fait, aucune procédure éradicatrice, même quand elle aboutit à la guérison, n'élimine directement "la dernière cellule". Celle-ci disparaît par extinction du clone dysplasique lorsqu'un des paramètres de la dynamique de guérison est mis en jeu.

Dès le départ, la carcinémie est précoce et permanente. " C'est en 1915 qu'on a observé pour la première fois des cellules cancéreuses dans le sang des cancéreux. Depuis on est parvenu à en trouver à peu près

à chaque fois qu'on en a cherché " (Lalanne). " Il faut cesser de considérer tout cancer comme pouvant être localisé ; dès le stade de dépistage, il a déjà colonisé l'organisme ". Cette généralisation n'est pas qu'une diffusion unicellulaire ; elle comporte des clones paucicellulaires, instables et peu viables, de masse inférieure à 10^6 cellules, disparaissant par extinction progressive si l'action thérapeutique induit une des modalités de la dynamique de guérison. Lorsqu'on peut suivre par un contrôle biologique, comme dans la dysplasie chorale, la réduction massive, on assiste à cette dégressivité correspondant au segment terminal d'une courbe en cloche de Gauss (cf. p. 69)

Au stade de l'émergence clinique, toutes les formes présentent une diffusion. Elle est constante à la phase préopératoire du cancer mammaire qui guérira pourtant dans 91% des cas lorsque cette diffusion n'est pas cliniquement, grossièrement décelable. Et elle n'est décelée que lorsque les procédés d'investigation s'y prêtent : " plusieurs approches permettent de se convaincre que le cancer bronchique est, comme la plupart des cancers, une maladie déjà diffuse avant tout dépistage. Ces métastases d'emblée ne sont pas purement microscopiques. Rescigno, soumettant 60 cancers bronchiques opérables à une gammathérapie hépatique systématique, découvre des métastases dans 20% des cas " (Israël - Chahinian).

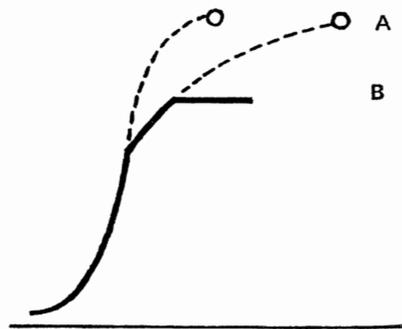
Il est d'ailleurs évident que l'éradication de la " dernière cellule " n'est pas indispensable. Car la dernière cellule, c'est aussi la première d'un clone. Et la vie n'existerait pas. Car, avant même le stade néo-natal, l'individu fourmille à l'état permanent de mutations dont nombre d'entre elles portent sur la cinétique et sont capables de fonder une dynastie et d'engendrer un clone dysplasique si la sélection cellulaire s'y prête.

*
**

A ce stade de la procédure, aucune réduction de la masse dysplasique n'a donc été induite.

Seule, la fonction de l'exponentielle de Collins a été modifiée et ébauche la transformation de la pente ascensionnelle en courbe en cloche de Gauss. (A).

L'action suivante a pour objectif d'en assurer le plateau (B). Et, pour ce faire, il convient de tirer parti du statut endocrinien de la dysplasie, ce qui est facilité par son isolement biologique qui le fait végéter, complètement ou à l'optimum, comme une culture artificielle.



*
**

2° Stabilisation

Après la procédure de déconnection et d'isolement, la métastase a acquis ou tend vers **un statut de culture de cellules assimilable à une culture artificielle**. Comme telle, elle répond aux règles qui régissent le développement de toute culture, dont la principale est l'établissement de l'équilibre homéostatique avec son milieu.

La dysplasie végète alors dans le milieu somatique comme elle végéterait dans un milieu artificiel équivalent. Le milieu somatique lui procure simplement des conditions thermiques et nutritives optimales. L'aboutissement léthal de la végétation dysplasique procède uniquement du fait que, constituant une novation endocrine par son ectopie, elle altère sans utilité biologique l'ensemble de l'économie à laquelle elle apporte une nouvelle composante homéostatique, novation à laquelle l'organisme n'est pas adapté, ce qui explique que les néogénèses déjà constitutionnellement endocrines sont mieux tolérées et émergent moins souvent.

L'équilibre homéostatique répond à un mécanisme général. Toute colonie cellulaire s'y soumet, tant in vivo qu'in vitro. Il n'est jamais mis en défaut et "tous les mécanismes biologiques, aussi variés qu'ils soient, n'ont toujours qu'un but, celui de maintenir l'équilibre du milieu intérieur" (Cl. Bernard).

La métastase établit son équilibre homéostatique spécifique comme elle l'établirait dans le milieu clos d'une culture artificielle, où le magma cellulaire a un statut endocrinien de fait, et où la végétation n'est rendue possible qu'en rompant cet équilibre par lavages ou repiquages en milieu frais.

La métastase, dégagée des cycles et rythmes de la colonie originelle, s'inhiberait d'elle-même dès que la concentration plasmatique serait suffisante en élaborats cyto-métaboliques si l'on pouvait supprimer les émonctoires. Comme cela se produit dans le milieu clos d'une culture artificielle où, les élaborats restant en contact permanent avec le magma cellulaire, il s'établit un équilibre homéostatique primaire qui n'est rompu que par lavage ou explantation dans un milieu neuf.

Ce qui éclaire divers phénomènes :

- La culture artificielle de cellules cancéreuses requiert, comme toute autre culture, lavages et repiquages réguliers. Faute de quoi la pullulation se réduit et s'arrête dès que la concentration du milieu en cyto-élaborats est en équilibre avec la masse cellulaire active. Lavages et repiquages, en rompant cet équilibre, sont générateurs d'une nouvelle stimulation cytopoïétique.

Les stimulations ou inhibitions ne font que faire osciller le rythme de la cytopoïèse autour du **niveau d'équilibre homéostatique**, rigoureusement défini par le rapport masse cellulaire/concentration humorale, qui tend automatiquement à se rétablir.

- **Cet équilibre est spécifique de chaque colonie**. Binet en a bien décrit les caractères pour la cellule hépatique par exemple. On peut même le constater pour la totalité des colonies somatiques. Par exemple :

Pratiquons une cytolysse globale de toutes les colonies actives par irradiation. Les déchets de la lyse, réinjectés à un autre animal, induisent une quiescence généralisée des colonies du receveur. Cette freination mito-

tique protège ce dernier contre une autre irradiation. C'est ainsi que Loiseleur augmente la proportion de survie de mammifères soumis à une dose mortelle de rayons X. "Il suffit pour cela d'irradier au préalable, avec une dose non mortelle, un autre animal dont l'organisme va libérer des déchets de lyse. Ceux-ci seront réinjectés à un deuxième animal. On obtient chez le rat recevant une dose létale de 1000 r, une suppression de la diarrhée dans 50% des cas et un pourcentage de 25% de survie" (Annales Instit. Past. janvier 69).

- C'est ce mécanisme homéostasique qui explique le phénomène remarquable, quoique non remarqué, de l'absence de "coup de fouet" évolutif à la suite d'une cytolyse radiothérapique, alors qu'il est de règle en cas d'exérèse chirurgicale d'une masse néoplasique active.

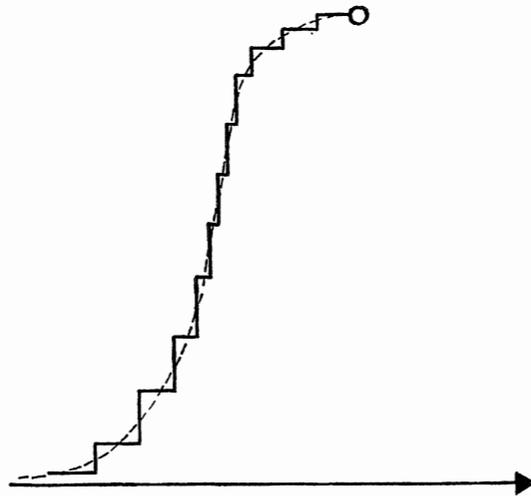
Dans le cas de l'exérèse, l'équilibre homéostasique est brusquement rompu. Une active cytopoïèse compensatrice, destinée à le rétablir, s'institue immédiatement.

Dans le cas de la cytolyse radiothérapique, non seulement la masse cellulaire active est réduite, mais la concentration humorale est augmentée par la résorption des déchets cytolytiques. Les deux phénomènes se conjuguent pour provoquer une inhibition temporaire de la cytopoïèse, un "refroidissement", transitoire en raison au jeu des émonctoires, et fugace si le maintien d'une stimulation anabolique nécessite le rétablissement rapide d'une réceptivité suffisante de l'effecteur néoplasique.

- C'est ce mécanisme qui explique aussi les "phases évolutives" de la courbe de pullulation. Car, en réalité, la courbe de Collins n'est pas continue. "Foulds a démontré qu'elle procède d'un rythme discontinu fait de la succession de périodes de stabilité et de périodes de progression".

Cette discontinuité alternant les phases évolutives et quiescentes correspond aux ruptures successives de l'équilibre homéostasique de la dysplasie. Ces paliers successifs sont dus à ce que l'organisme n'est pas un milieu clos; la concentration humorale n'y est pas stable. L'équilibre homéostasi-

que ne peut se maintenir régulièrement. Il oscille autour de niveaux de plus en plus élevés définis par la progression de la végétation. C'est le même profil qui figurerait l'accroissement d'une culture in vitro où chaque palier correspondrait à un repiquage, à une rupture d'équilibre.



Courbe de Collins

*
**

Il convient d'user de cette possibilité d'action qu'offre le maintien de l'équilibre homéostatique entre le magma cellulaire et son milieu. C'est une voie pressentie par Denoix qui la conseille implicitement : Des influences " peuvent s'exercer pour modifier le rythme évolutif ; elles ne vont pas habituellement jusqu'à la régression complète, mais elles peuvent modifier la courbe de croissance ; et c'est ainsi que depuis plusieurs années à l'Institut G. Roussy, nous insistons sur cette possibilité, comme déjà L. Foulds l'avait montré, d'un rythme discontinu dans l'évolution d'un cancer, fait de la succession de périodes de stabilité et de périodes de progression ".

Comment agir ?

En maintenant une concentration humorale telle qu'elle inhibe la cytopoïèse.
Et cela a été tenté - Tout a été tenté.

Toutes les expériences ou procédures comportant une **équilibration homéostatique artificielle** ont donné des résultats freinateurs mais non définitifs. Ces effets sont constamment bénéfiques, mais toujours fugaces. Nous verrons la raison de ces deux caractères.

- Dès 1922, l'injection de liquide pleural d'épanchement métastatique donnait à Guilbert " des résultats inespérés dans tous les cas où l'épanchement n'était pas généralisé et accompagné d'oedème des membres ", c'est-à-dire arrivés aux stades terminaux d'évolution. Ces effets étaient attribués à un mécanisme " d'autosérothérapie ". Ils le sont encore dans les protocoles actuels, avec les mêmes résultats et la même vision. Les modalités d'application s'accroissent depuis lors ; notons quelques jalons.
- Van Leyden chez le chien, Delbet chez l'homme, inoculent des broyats de néoplasme, avec risque de greffe.
- Blumenthal corrige ce risque par injection de tissu néoplasique modifié et partiellement détruit par le chloroforme.
- Thomas stérilise le broyat par séjour en étuve, Yvannovitch le modifie par contact avec les sucs digestifs, Mathé et Schwartzberg par radiations.
- Adamkiewicz utilise le filtrat de broyat.
- Citelli utilise le filtrat sans chauffage ni addition d'antiseptiques et ses auto-filtrats ou stock-filtrats donnent des effets si encourageants que la méthode de Citelli est encore utilisée dans certains pays en association avec la chirurgie pour des cas de cancers inopérables ou radio-résistants.
- L'utilisation actuelle de broyats cellulaires embryonnaires dans les formes cancéreuses différenciées, évoluant vers le statut embryonnaire, procède du recours au même mécanisme biologique.
- Actuellement, Jun Makidono greffe sous la peau du malade une partie de la tumeur gastrique enlevée chirurgicalement. Cette greffe est périodiquement irradiée : Cette action induit une freination de la végétation, avec extinction des métastases apparaissant 2 semaines après l'irradiation et persistant pendant environ 10 semaines. L'interprétation des résultats parfois inespérés que procure cette technique invoque bien entendu l'existence d'auto-anticorps.
- C'est le recours habituel à un concept immunologique qui " a résisté à deux tiers de siècle d'échecs continus ". On peut à la rigueur l'invoquer pour " l'immunothérapie " consistant - avec protocoles et résultats simi-

lares - à injecter un pool de lymphocytes stérilisés par radiations dans la leucémie lymphoblastique (Mathé), mais dont on ne voit plus sa justification lorsque l'on utilise les extraits thyroïdiens dans le cancer thyroïdien, avec "effet largement bénéfique".

- Quelles que soient les modalités expérimentales adoptées pour cette thérapeutique tissulaire - et certaines sont complexes comme les greffes croisées suivies de transfusions croisées entre les deux donneurs (S.H. Nadler : Rosswell Park Memorial Institute de Buffalo) - les résultats freinateurs obtenus sont mis sur le compte d'une majoration de réactivité de l'organisme.

En fait, "il y a plus de quarante ans que je dis de la prose sans que j'en susse rien", et il y a plus de quarante ans qu'on applique le principe général de l'homéostasie sans le reconnaître.

Ces effets inhibiteurs ne sont que le résultat obligé de feed-back artificiellement induits. Si l'on remplace par exemple les extraits thyroïdiens par la thyroxine, on obtient le même résultat freinateur sur la végétation cancéreuse thyroïdienne et l'on ne peut qu'invoquer un feed-back, direct ou par relais hypophysaire, mais certes pas une réactivité de l'organisme. A telle enseigne que si l'on bloque ce feed-back par "les anti-thyroïdiens de synthèse administrés seuls pour un nodule cancéreux au début on obtient un effet déplorable" (Cappelaere) .

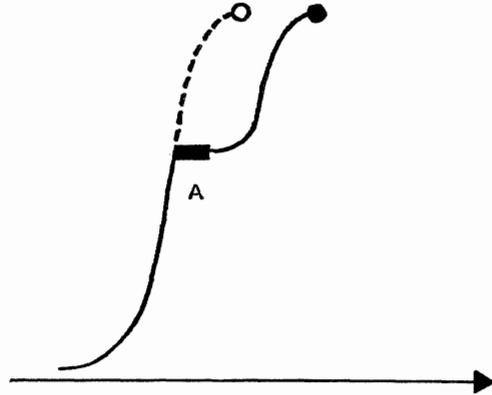
- a - Toutes les **thérapeutiques tissulaires autologues** aboutissent à augmenter la concentration plasmatique en déchets cyto-métaboliques, ce qui freine temporairement le processus végétatif en faisant agir le mécanisme général de feed-back dont elles constituent une modalité d'application.

L'injection d'extraits tumoraux provoque entre la néoplasie et son milieu de végétation un équilibre homéostasique artificiel. Si la concentration humorale est suffisamment élevée, la néoplasie est inhibée dans son développement, comme l'est toute glande endocrine, que son statut soit constitutionnel ou acquis comme dans le cancer. Il s'agit là de la simple application de la loi générale de régulation par feed-back, mécanisme primaire de la régulation cytopoïétique. Il permet une freination du rythme évolutif mais n'induit pas de réduction massive.

- b - Le **caractère rémissif temporaire** tient à ce que cette freination disparaît rapidement, en raison du jeu des émonctoires qui provoque une déconcentration plasmatique.
- c - Pour avoir une efficacité prolongée, l'action devrait donc être **renouvelée**. Mais, jusqu'à ces derniers temps, aucune procédure n'était continue. Et cela pour une double raison : d'une part le caractère limité de la masse tissulaire disponible et les difficultés de conservation et donc de renouvellement ; d'autre part la visée vaccinale qui a toujours parrainé la procédure, qu'elle ait été expérimentale ou systématisée : "En 1953-54 à l'Institut Hertzen (URSS) fut inauguré l'essai d'immunisation de malades contre les métastases après traitement combiné chirurgical et radiothérapique : 32

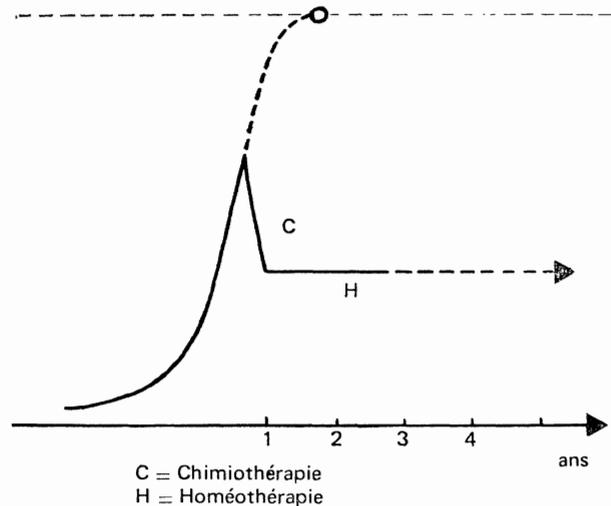
malades de cancer du sein ont été suivies ; 34 malades opérées de même avec cancers de même type, mais non vaccinées, servirent de contrôle. Le temps de survie des patientes vaccinées est beaucoup plus long que celui des autres malades" (C M. 11.6.66). "Il existe d'ailleurs dans la littérature des cas d'immunisation de malades incurables qui ont été influencées au point de pouvoir être opérées ou irradiées avec succès" (id.).

d - On a toujours considéré cette action comme un procédé vaccinal, de nature immunologique et non comme procédant d'une simple et naturelle inhibition homéostasique. On a tenu pour évident que, "quelle que soit la pathogénie admise, l'inoculation de produits néoplasiques pouvait provoquer la formation d'anti-corps aussi bien contre la cellule cancéreuse que contre l'agent pathogène qu'elle est supposée renfermer". La procédure n'était donc pas maintenue ni renouvelée (A). En action unique, elle entraîne des effets rémissifs, parfois suffisants pour permettre une autre action thérapeutique, mais temporaires.



e - Supposons qu'elle soit maintenue ou renouvelée régulièrement et avec persévérance.

On aboutit au profil suivant, qui figure de remarquables résultats obtenus par Mathé sur le cancer lymphoblastique : de spectaculaires rémissions, de 3 et 4 ans, sont constatées en injectant régulièrement un "pool" de lymphoblastes allogéniques d'abord formolés, puis irradiés in vitro, chez des malades atteints de leucémie aiguë lymphoblastique. C'est la première fois que l'on maintient une procédure homéostasique, une **homéothérapie**, à l'état pur, sans chimiothérapie ; et les délais de survie obtenus donnent la preuve de ses ressources.



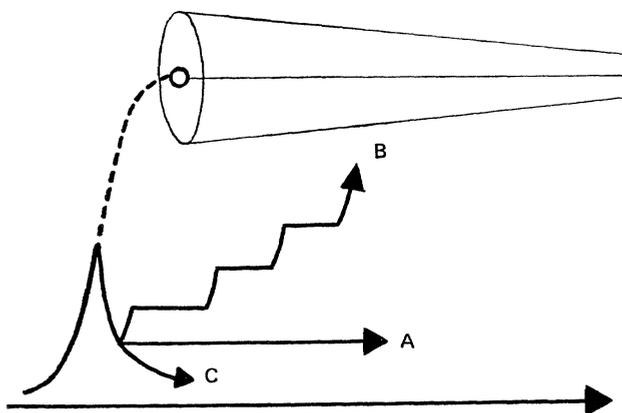
C = Chimiothérapie
H = Homéothérapie

(Notons que le caractère allogénique du "placebo" homéostatique n'intervient pas ; la spécificité n'est pas requise et Binet l'avait déjà démontré pour la colonie orthoplasique par ses expériences d'hépatectomie partielle. Le délai de tolérance à l'injection de protéines étrangères et la "maladie allogénique" constituent un autre problème.)

Les résultats obtenus par Mathé - Amiel par "l'immunothérapie" se sont focalisés sur la colonie immunocytaire, parce que l'apport d'immunocytes ne peut établir d'équilibre homéostatique artificiel que pour la colonie immunocytaire ; la dénomination d'homéothérapie immunocytaire serait plus conforme à la réalité du mécanisme déclenché.

f - Quels sont les **effets** de ce mécanisme sur la dynamique cancéreuse ?

- Il peut induire une freination et non une éradication.
- La quiescence induite aboutit à une suspension de la cinétique, analogue à une "hibernation" mitotique. Ce qui a pour effet de prolonger d'autant le délai nécessaire à l'épuisement du potentiel mitotique du clone dysplasique. Cette prolongation de viabilité augmente la fraction statistique des clones survivants après la 6ème année. L'arête du cône de léthalité est allongée.
- Si aucune autre action de la procédure thérapeutique n'interfère, la quiescence peut aboutir à un des effets suivants sur la dynamique de la néoplasie.
 - A - Si l'inhibition est totale et maintenue, elle aboutira à l'extinction du clone après un long délai.



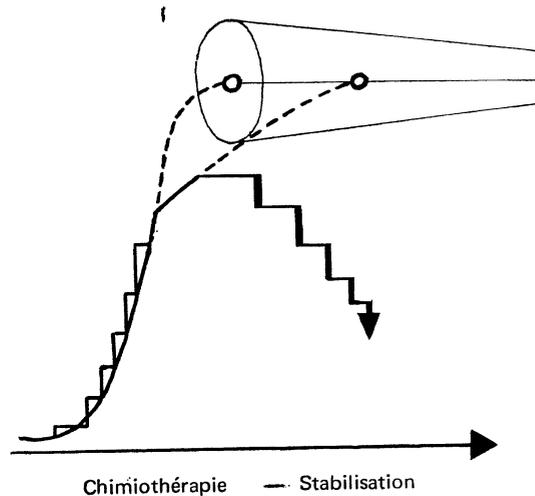
- B - Incomplète ou discontinue, elle retarde l'accession de la courbe de pullulation au seuil de léthalité.
- C - Si l'action éradicatrice préalable a été assez réductrice, l'extinction du clone est acquise et l'action inhibitrice superflue.

*
**

Comment intégrer le plus efficacement l'action inhibitrice sur la cinétique cancéreuse dans la procédure générale ?

En alternant les actions chimiothérapeutiques et celles d'inhibition de la cinétique cancéreuse de sorte que

- a - soit établi le plateau sommital de la courbe de Gauss.
- b - la chimiothérapie puisse être discontinuée, donc prolongée, et ainsi tolérée pendant le délai requis.
L'objectif de cette alternance de destruction et de stabilisation cinétique est de ramener la masse néoplasique à un niveau compatible avec la survie, et que cette dernière soit suffisamment prolongée pour que l'extinction du clone ait lieu. C'est viser à provoquer une réduction dont les paliers négativement ceux de la pente ascensionnelle de Collins .



- c - Le quantum chimiothérapeutique reste le même, mais, étalé dans le temps
 - il devient toléré
 - il s'adresse à une masse dysplasique réduite à chaque palier.
 - il devient surtout possible, à chaque phase de stabilisation, d'instaurer préalablement à l'action chimiothérapeutique suivante une protection spécifique de la lignée blanche. Nous en verrons ultérieurement le moyen. On évite, ce faisant, la leucopénie qui constitue l'écueil essentiel d'une chimiothérapie active, conjuguant divers agents, et prolongée.

*
**

Quels sont les procédés capables d'induire cette freination ou stabilisation de la cinétique cancéreuse ?

Ils sont spécifiques et généraux.

A - PROCÉDES SPECIFIQUES.

- 1° - Le plus direct est l'utilisation du tissu tumoral pour obtenir un équilibre homéostatique artificiel.

Toutes les thérapeutiques tissulaires procèdent de cette modalité. Les problèmes de stérilisation et de conservation sont aisément résolus par l'irradiation et la congélation.

La masse d'histolytes disponible est toutefois réduite et ne permet pas d'envisager une utilisation prolongée du broyat ou du filtrat.

- 2° - La culture de la colonie cellulaire orthoplasique autologue, dont est née la dysplasie, offre des possibilités élargies de disposer d'un stock tissulaire suffisant, et surtout des **milieux de culture saturés** en déchets cyto-métaboliques récupérables à chaque lavage ou chaque repiquage. Ce sont les vecteurs les plus aptes à faciliter le maintien d'un équilibre homéostatique artificiel.

On peut d'ailleurs conserver le foyer primitif ou les métastases amputées, aux fins d'utilisation ultérieure pour des cultures successives, par congélation. C'est un procédé utilisé pour la conservation et le transport de cultures expérimentales. "En effet, les cellules congelées au cours de n'importe quel passage, une fois remises en culture continuent leur prolifération pendant le nombre de passages qui leur restaient avant d'atteindre la phase III", (de Nova), la phase III étant la phase finale de la culture correspondant à l'épuisement du potentiel mitotique.

- 3° - Binet et Glenos ont établi par leurs expériences que "l'activité inhibitrice n'est même pas spécifique de l'espèce".

Il est donc possible d'avoir recours à des colonies cellulaires homologues ou même **hétérologues**, si l'on peut définir et isoler rigoureusement la lignée concernée. Elles sont utilisées actuellement dans les essais thérapeutiques d'immunothérapie pour cancers de la colonie immunocytaire, par "injections hebdomadaires de cellules néoplasiques provenant de plusieurs malades atteints de la même variété de leucémie" (Mathé). Mais elles finissent nécessairement par induire la maladie allogénique et il n'est pas souhaitable que la lignée blanche soit stimulée au cours d'une procédure comportant des séquences chimiothérapiques qui l'affectent proportionnellement à son activité ; et encore moins qu'on doive la déprimer si cette dépression implique un appauvrissement du stock cellulaire avec hypoplasie.

- 4° - Le procédé le plus étroitement spécifique est sans conteste celui qui utilise le clone néoplasique lui-même, consistant à **cultiver la masse tumorale**, à récupérer à chaque repiquage le milieu de culture saturé et concentré, et à le réinjecter au patient chaque fois qu'une inhibition par feed-back artificiel est souhaitée.

Les apports devant être répétés et renouvelés pendant chaque phase de stabilisation, en raison du jeu des émonctoires, la constitution d'un stock tissulaire ou de milieu de culture est nécessaire ; il l'est d'autant plus en cas d'extinction rapide de la culture, de différenciation progressive ou de dégénérescence fibroblastique. La stérilisation et la conservation par congélation en permettent la réalisation.

- La limite de tolérance de l'organisme à un tel apport cyto-métabolique peut être déterminée. Elle correspond à l'activité d'une masse de 10^{12} cellules, c'est-à-dire équivalente à 1 kg, celle qui est létale lorsque le cancer l'atteint.

Ce qui n'exclut pas de négativer l'action particulière de certains métabolites lorsqu'ils peuvent être définis. On peut ainsi prévoir de tamponner les ferments pancréatiques, responsables de la protéinolyse dans le cancer pancréatique avec sa foudroyante fonte pondérale, par des médicaments inhibitrices des ferments pancréatiques.

Une telle culture est-elle possible ?

Elle l'est, et la culture de tissu cancéreux ne diffère pas essentiellement de la culture de cellules orthoplasiques. Elle est même susceptible d'être pratiquée en maintenant une différenciation cellulaire. E. et E. Wolff en ont ouvert la voie qui les a menés à la réalisation d'une technique particulièrement élective : la culture organotypique.

- a - " Les milieux de culture qui se sont montrés favorables à la culture d'organes embryonnaires ne suffisent pas à la culture des tumeurs " (E. et E. W.). Mais " si l'on dispose de menus morceaux de tumeur au milieu d'un grand nombre de petits explants de mesonephros (d'embryon de poulet) on obtient, dans de nombreux cas, la survie et la multiplication de nodules cancéreux. Un grand nombre de tumeurs animales et humaines ont donné des résultats positifs dans une primo-culture, plusieurs d'entre elles ont pu être cultivées pendant de longues périodes " (E. et E. W.). " Ces nodules sont massifs et conservent la structure organisée de la tumeur initiale " (id.). " Leur croissance est telle qu'à chaque transfert - tous les 7 jours - ils peuvent être coupés en 2 ou 3 fragments " (Croisille). " De ces expériences on peut conclure qu'il est possible de cultiver pendant longtemps et peut-être indéfiniment des tumeurs cancéreuses humaines d'origines diverses ".

Leur utilisation se heurte au statut antigénique : " la tumeur est un parasite sur un substratum de tissus vivants. Mais,

- b - " Il n'est pas nécessaire d'associer directement les explants tumoraux aux explants d'embryon de poulet. On peut interposer entre les uns et les autres une membrane dialysante qui ne laisse passer aucune cellule, aucun élément figuré ". " Ainsi les nodules se nourrissent des substances qui filtrent à travers la membrane ". Les tumeurs cultivées " très rapidement se purifient des cellules normales qui les accompagnent. Depuis longtemps déjà, elles ne contiennent plus ni stroma ni aucune cellule de l'hôte humain. Désormais, elles ne sont plus mêlées à aucun tissu de l'embryon de poulet ". " Ce sont donc des cultures pures de tissus cancéreux que l'on obtient déjà à ce stade " (E. et E. Wolff).

Et, de surcroît, elles gardent une différenciation. " Tout en conservant approximativement leur structure primitive, elles prennent une morphologie externe et une texture histologique très spécifiques, que l'on peut considérer comme celles de la tumeur à l'état pur et à l'état libre " (id.). " Il est très remarquable que ces tumeurs ont des propriétés spécifiques qui se maintiennent depuis une ou plusieurs années et qui permettent de les distinguer infailliblement ".

Outre que " de telles cultures peuvent être aisément transférées sur de nouveaux milieux " (id.), elles constituent une ébauche de solution au problème antigénique, que l'on peut compléter par le recours aux extraits de levure. En effet,

- c - " l'extrait de levure fournit aux cultures de cancers organisés, au même titre que le mesonephros vivant de l'embryon de poulet, des substances adjuvantes indispensables à la prolifération de ces tumeurs ". " Les nodules tumoraux continuent à proliférer très activement, ils s'accommodent bien de ces milieux sans organes vivants " (id).

De surcroît, l'aspect histologique et morphologique reste différencié, et même, " ces différences s'exaltent encore dans les cultures sur extrait de levure, où les nodules cancéreux sont totalement indépendants des tissus embryonnaires vivants ". (id).

On peut donc obtenir des cultures pures, différenciées, dissociées de tout substrat allogénique, qui constituent " de véritables tumeurs miniatures, tout à fait semblables aux carcinomes dont elles proviennent ". Ces cultures organoïdes présentent

toutes les qualités recherchées. " Il convient de les distinguer des cultures de cellules cancéreuses (telles que les souches bien connues Hela, KB, Osgood, Detroit, etc...) que l'on sait cultiver en milieux liquides, et qui sont entretenues depuis plusieurs années dans des solutions nutritives. Ces cultures sont des cultures sans organisation, indépendantes les unes des autres... : elles perdent généralement leur différenciation histologique " (id).

La voie ouverte par E. et E. Wolff permet donc d'accéder à la disposition des produits tissulaires nécessaires à la procédure, même si " le milieu simplifié dépourvu de tissus normaux " ne peut " à l'avenir servir d'emblée de substratum nutritif à des cultures organotypiques de tumeurs humaines " et qu'il faille " les faire passer par une phase d'adaptation ", ce que permet d'ailleurs le long délai de la procédure d'éradication.

L'inhibition tissulaire peut donc mettre en jeu **diverses modalités** en les conjuguant : masse tumorale, masse cellulaire orthoplasique autologue, broyats et filtrats de culture orthoplasique autologue ou de fragments tumoraux qui ne résisteront qu'à 2 ou 4 repiquages ou encore de culture avec membrane dialysante, en attendant que soit généralisée celle de tumeurs fraîches avec substitution d'extraits actifs de levure au mesonephros vivant.

Disposant ainsi de magmas cellulaires cultivés et de milieux de culture saturés d'histolytes et de métabolites spécifiques, ayant la possibilité de les stériliser, sans les dénaturer, par radiations et de les conserver par congélation, on dispose des agents les plus spécifiques et les plus électifs pour induire un feed-back artificiel de la culture métastatique végétant in vivo en procédant à volonté à des apports dont le renouvellement est nécessité par le jeu des émonctoires.

Ce qui revient à transformer le soma, milieu de culture de la métastase, en milieu clos analogue à celui d'une culture in vitro dont les lavages nécessaires au maintien de la végétation ne seraient pas pratiqués. C'est en fait, provoquer artificiellement des phases de quiescence qui existent déjà naturellement : " Il existe, en effet, des phases d'évolution rapide alternant plus ou moins avec des phases de quiescence " (DenoiX).

- 5° - Certaines colonies, en particulier les endocriniennes, dont les élaborats métaboliques sont bien définis, offrent la ressource d'une procédure plus simple utilisant les **extraits ou le sécrétat spécifiques**.

Comme les extraits thyroïdiens ou la thyroxine pour le cancer thyroïdien, dont l'utilisation s'est d'ailleurs imposée par empirisme.

Il en est de même pour le cancer ovarien dont l'observation est intéressante à un double point de vue. Elle montre d'une part les liens étroits qui unissent l'induction cancéreuse à la défaillance de réceptivité de la lignée orthoplasique ; et d'autre part elle éclaire le mécanisme de freination de la néoplasie lorsqu'elle est soumise à son propre élaborat ou à un placebo oestrogénique.

" Nous avons été frappés par l'amélioration du pronostic chez les femmes en période d'activité sexuelle par rapport aux femmes ménopausées. Mathieu et Plauchu avaient déjà montré en 1952, pour le cas particulier des séminomes, que la survie de cinq ans était de 77 % entre 10 et 40 ans et de 0 % après 40 ans. Chez les femmes jeunes le pronostic était meilleur en cas de castration unilatérale (83%) que bilatérale (62%). Il semble donc que la présence d'une sécrétion hormonale ovarienne ait une action favorable sur l'évolution des cancers de l'ovaire.

Les travaux de carcinogénèse ovarienne viennent à l'appui de cette thèse.

Furth en 1936, par irradiation totale, fait apparaître des cancers ovariens chez la souris, avec des doses de 50 r. La protection des deux ovaires ou même d'un seul inhibe cette radio-carcinogénèse.

Biskind effectue la portalisation d'un ovaire par transposition dans la rate, ce qui entraîne une neutralisation des oestrogènes par le foie, et l'ovaire transplanté devient hyperplasique puis cancéreux.

L'explication dans ces deux cas est hypophysaire. L'hypo-sécrétion de folliculine entraîne une augmentation du taux des FSH hypophysaires qui seraient responsables de la cancérisation.

C'est pourquoi, il a paru intéressant à l'un de nous d'essayer de **conserver un taux important d'oestrogènes chez les femmes atteintes d'un cancer de l'ovaire**. Si la préservation de l'ovaire sain reste aléatoire quoique l'on puisse le transplanter loin des feux d'irradiation, une thérapeutique oestrogénique substitutive peut toujours être employée." (Clement, Almaric, Spitalier. J.R. 3.12.67)

B - PROCÉDES NON SPECIFIQUES

Les procédés capables, tant qu'ils sont actifs ou maintenus, d'influer sur le rythme de pullulation et de modifier temporairement la fonction de l'exponentielle de Collins sont d'une gamme très variée. Ils présentent un intérêt en tant que substitutifs possibles d'une action plus spécifique.

- 1° - **L'hypothermie** modérée, rapide, économique, sans nécessité d'appareillage, sans problème de banque du sang, sans héparinisation du sujet, permet l'abaissement thermique à 30°, température à laquelle les centres végétatifs gardent toutes leurs aptitudes fonctionnelles (entre 25 et 30°).

Elle constitue un procédé élégant d'inhibition de la cytopoïèse. " C'est à 42° que la division s'opère le plus rapidement. Au-dessous de 24° les mitoses commencées ne s'achèvent pas. Si les cellules sont alors replacées progressivement à leur température normale de développement, les mitoses reprennent leur cours et s'achèvent ". In vitro, les cellules BHK cultivées ont un temps de doublement qui passe de 7 heures à 40 heures à 33° (Vendrey, Chany).

On dispose ainsi d'un moyen physique d'inhibition de la cinétique cellulaire qui, quoique nécessairement temporaire, n'est pas négligeable.

En effet, si à cette hibernation inhibitrice on associe une stimulation mitotique (comme une simple spoliation plasmatique), au retour à l'état thermique permettant la cinèse, les cellules les plus cytopoïétiques, donc les néoplasiques, seront les premières à prendre en charge la rééquilibration homéostasique. En cas de coexistence des lignées ortho et dysplasiques on peut ainsi filtrer par procédé physique les cellules que l'on veut agresser par le cytotoxique, d'autant que la cellule dysplasique dégagée de la contrainte de la régulation nerveuse répond en priorité à la stimulation véhiculée par voie humorale.

- 2° - Un autre procédé physique consiste à **cytolysé par radiation** un foyer cancéreux actif, sans visée stérilisatrice, mais de sorte que les déchets histolytiques atteignent une concentration plasmatique freinatrice de la cytopoïèse. Ce qui requiert un étalement et un dosage convenables des doses.

Prenons un exemple.

Angèle L, 47 ans, présente une néoplasie mammaire droite à évolutivité intense. On intègre le facteur sus-défini à la procédure ; ce qui est aisé car, au cours de l'évolution, l'essaimage métastatique intéresse les secteurs cranio-rachi-costo-pelvi-fémoraux. Quoique le procédé ne soit évidemment pas utilisé isolément, il participe à obtenir une survie de 10 ans (Janvier 1950 - exitus décembre 1959) qui dépasse notablement les moyennes statistiques (cf. p. 7).

Le mécanisme biologique utilisé étant en contradiction avec une notion admise comme fondamentale, il convient de s'en expliquer.

- En effet, à la suite d'une cytolyse par radiations, " les cellules tumorales survivantes se multiplient à un rythme nettement supérieur à celui des tumeurs non irradiées. Il n'est pas impossible que 2, voire 3 paramètres de la cinétique soient concernés par cette brusque accélération de la croissance des cellules survivantes " (DenoiX).

" On s'est évidemment interrogé sur l'origine de la **stimulation** elle-même. Il semble bien que ce sont les cellules stérilisées qui, avant de disparaître, sont capables de stimuler les cellules survivantes. A priori, il n'est pas inconcevable qu'un agent agressif autre que les radiations ionisantes, par exemple une substance chimiothérapique, puisse à la fois tuer une fraction de la population cellulaire et indirectement stimuler la fraction suivante. C'est une hypothèse de travail qu'il appartiendra aux chercheurs de vérifier ". (DenoiX).

- Gageons qu'ils ne trouveront rien. Parce que cette stimulation secondaire est une nécessité biologique, dépendant du couple **anabolisme-réceptivité**. Elle répond à une règle générale et, une fois de plus, on attribue à la néoplasie une singularité biologique qu'elle ne détient pas.

Ce problème est loin d'être accessoire, car, très logiquement, on arrive à "se poser la question essentielle : dans le cas de cancer conventionnellement opérable et curable par radiothérapie, convient-il de faire suivre l'intervention chirurgicale ou la radiothérapie d'une chimiothérapie complémentaire ?" Et, tout aussi logiquement, la réponse est de plus en plus négative et l'on réduit le quantum éradicateur : mais les résultats statistiques n'obéissent pas à la même logique (cf p. 10)

La radiation inhibe t-elle ou stimule t-elle le cancer ?

- Tout d'abord, et à l'évidence, si la cytolyse radiothérapique stimule la pullulation cancéreuse, il faut interdire immédiatement la radiothérapie.

Mais le chirurgien s'y opposera, parce que son **expérience** lui prouve que, loin de stimuler le cancer, elle lui permet de "refroidir" les formes évolutives et qu'elle provoque une quiescence indispensable pour éviter le "coup de fouet" post-opératoire.

En fait, l'observation de la dynamique cancéreuse éclaire cette apparente contradiction entre le phénomène expérimental et l'expérience thérapeutique.

- Un cancer localisé est en cytopoièse active, et donc en phase évolutive, tant que la masse cellulaire totale, ortho et dysplasique, n'a pas atteint un potentiel de réceptivité suffisant pour **équilibrer l'apport anabolique**. Lorsque le couple anabolisme-réceptivité est équilibré, un stade de quiescence survient.

Lorsque l'on procède à l'amputation d'une masse cellulaire réceptrice dont la cytopoièse active témoigne de la recherche de cet équilibre, on stimule, ce faisant, la végétation de la fraction cellulaire résiduelle en accentuant le déséquilibre, l'apport anabolique étant supposé constant ; et cela, quel que soit l'agent destructeur : exérèse ou radiations. C'est le cas général en expérimentation, où l'induction cancéreuse est récente et la stimulation anabolique parfois maintenue au cours de l'observation.

On comprend que la cytolyse soit alors stimulatrice : la masse réceptrice doit se reconstituer au plus vite pour équilibrer le couple anabolisme-réceptivité. C'est le phénomène reconnu par Ehrlich il y a bien longtemps et qui fut à l'origine d'un principe

néfaste de thérapeutique : " Les rayons favorisent le développement des métastases ; c'est là un fait d'observation clinique qui trouve sa confirmation dans ce que l'on sait du cancer des souris ; lorsqu'on détruit une tumeur principale, les noyaux secondaires se développent rapidement de telle façon que le volume total du tissu cancéreux soit toujours le même dans l'organisme souris " (Besançon - Philibert 1935). " Ce principe ne résista pas à l'expérience. Pourquoi ?

- Parce qu'on ne peut comparer le statut du cancer mammaire induit par une stimulation oestrogénique chez la souris à celui de la femme dont l'induction cancéreuse remonte à 6 ou 8 ans, s'est organisée parfois à l'occasion d'une phase stimulatrice transitoire, éteinte depuis longtemps, et chez laquelle est survenue entre temps, par exemple, la ménopause.

L'équilibre du couple anabolisme-réceptivité n'est plus du tout le même ; l'anabolisme s'est d'ailleurs parfois tellement réduit que la dysplasie en est frustrée et, pour poursuivre sa végétation, a recours aux précurseurs stéroïdes, dans une boulimie de moins en moins sélective.

De sorte que, dans un tel cas, une destruction partielle n'est plus du tout stimulatrice, à telle enseigne qu'on observe fréquemment une stabilisation des foyers métastatiques lors d'une irradiation pourtant limitée à la tumeur primitive. Corollairement, Coutard avait fini par procéder à des irradiations péri-focales en réservant celle du foyer primitif. Ce qui explique aussi la tendance anglo-saxonne actuelle à étaler dans le temps la distribution d'une même dose, en constatant que les effets inhibiteurs sont plus prolongés.

C'est à des conclusions similaires qu'aboutissent des thérapeutes constatant que la survie moyenne d'un groupe de cancers bronchiques privilégié par deux séries d'irradiations successives " s'est révélée beaucoup plus longue que celle que l'on obtient habituellement par une seule série d'irradiations, puisqu'elle a été de 24 mois au lieu de 12 ". (Amalric, Clément, Lieutaud. J.R. 3.3.68).

En réalité, lorsque la cinétique cancéreuse n'est plus dominée par le rapport anabolisme-réceptivité parce que la réceptivité finit, avec la végétation dysplasique, par être excédentaire, elle est régie par l'équilibre homéostatique spécifique du clone dysplasique végétant. L'excès d'apport anabolique - maintenu temporairement mais suffisamment longtemps - a été initiateur de la promotion et de la fixation de la néogénèse. Puis, quand la prolifération dysplasique a abouti à une réceptivité excédentaire, dépassant l'apport anabolique, celui-ci n'intervient plus que pour modifier le niveau de l'équilibre homéostatique et la fonction de la courbe de Collins.

- C'est pourquoi la métastase, surtout quand elle est isolée anatomiquement et biologiquement, ne peut se comparer qu'avec une culture cellulaire in vitro. Elle végète comme telle, sans la finalité biologique qui fut responsable, des années auparavant, de son éclosion, et qui n'est généralement plus qu'un lointain souvenir. Le cancer mammaire de la femme sénescence n'est que le stigmate d'un déséquilibre oestrogénique mammothèque très ancien et depuis bien longtemps corrigé.

Dans ces conditions, qui correspondent au cas général, l'anabolite n'intervient plus que pour stimuler la végétation dysplasique. Si la réceptivité de cette dernière excède cet apport, une cytolysse partielle ne stimule plus la cytopoïèse de la fraction résiduelle (Doljanski, Trillat, Lecomte du Nouy, Spear).

Cette considération éclaire les contradictions et les incohérences qui opposent les auteurs dont l'opposition des conclusions procède du **stade où ils observent le statut cancéreux** : phase de déséquilibre anabolisme-réceptivité ou phase de réceptivité exclusive et excédentaire atteinte par la néoplasie.

Autrement dit, toute action cytolitique, quel que soit son agent, est immédiatement suivie d'une réaction hyperplasique tant que la réceptivité n'équilibre pas l'anabolisme. Mais cette action disparaît lorsque la masse cellulaire effectrice a dépassé l'apport anabolique qui, in vivo, est nécessairement limité.

Or l'élévation du niveau du couple anabolisme-réceptivité est nécessairement limitée parce que l'apport anabolique l'est lui-même. Au-delà d'un seuil, c'est la réceptivité de la néoplasie qui domine puisque sa végétation est indéfinie. Au-delà de ce seuil, sauf apport anabolique artificiel excédentaire, ou cytolysse telle que la masse cellulaire effectrice deviendrait défailante dans son potentiel de réponse, aucune action cytolitique n'est plus stimulatrice.

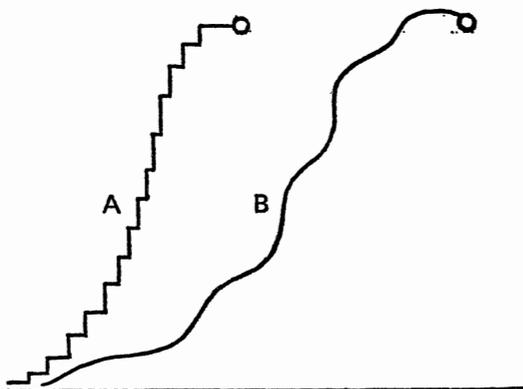
- Revenons à notre exemple. La masse réceptrice était surabondante, la formation de nécro-histolytes par radiations n'était plus stimulatrice mais freinatrice parce qu'induisant un feed-back artificiel.

Même mécanisme, même résultat lorsqu'on agit suivant un protocole plus général. Si l'on injecte le plasma d'un mammifère irradié à un autre animal que l'on soumet par la suite à une irradiation qui serait normalement létale, cette injection préalable le protège (Ann. Inst. Past. janvier 69). Les histolytes injectés agissent en cyto-nécro-hormones et freinent la cytopoïèse des colonies les plus actives du receveur en instaurant un **feed-back artificiel**. Cette minoration de cytopoïèse de l'animal transfusé récepteur le protège de l'action destructrice, dont le quantum doit être augmenté pour obtenir l'effet létal.

L'effet de ce feed-back artificiel induit par la radiolyse n'est évidemment que temporaire, le jeu des émonctoires étant immédiat et la concentration humorale en histolytes diminuant, mais moins qu'il n'apparaît à première vue.

Car, "l'aspect histologique d'une culture à un moment donné après son exposition (aux radiations) est la résultante de l'action des radiations, qui d'une part retardent la division de certaines cellules, et d'autre part en altèrent d'autres au point qu'elles dégènèrent même après s'être divisées de façon anormale une ou plusieurs fois" (May). L'action nécrotique est donc **étalée dans le temps**; elle s'éteint proportionnellement à la durée du turn-over des dernières cellules qui mourront en raison de l'agression dont elles ont été victimes.

- C'est encore ce mécanisme qui explique un phénomène qui n'échappe pas à l'observateur attentif. Plus une forme est évolutive (A), plus le nombre de **paliers de Foulds** dans le rythme évolutif de la courbe de Collins est abondant. Ils sont évidemment réduits dans leur durée, en raison de la fonction très ascensionnelle de l'exponentielle, mais les alternances de quiescence et d'activité sont plus rapides et, en fin de compte, plus nombreuses que dans l'évolution de la même forme traitée. Dans ce dernier cas, le feed-back provoqué par la cytolyse thérapeutique non seulement ralentit le rythme évolutif, mais intègre plusieurs paliers aboutissant à une modulation sinusoïdale.



- 3° - Le procédé de radiolyse pour obtenir une inhibition temporaire du rythme évolutif est évidemment un "petit moyen".

Utile quand le biotope thérapeutique du moment ne permet pas une action plus spécifique sur le biotope cellulaire, il permet d'ébaucher un discontinuité de la chimiothérapie avec laquelle il est d'ailleurs antagoniste

car en éliminant la fraction cellulaire en cours d'activité mitotique, la chimiothérapie diminue le nombre d'objectifs disponibles pour la radiation, c'est-à-dire de cellules au stade de reconstitution de leur garniture chromatinique.

Le thérapeute est toujours surpris, au début, de l'action qu'il exerce sur la courbe de Collins en alternant simplement d'une manière biologiquement rationnelle, deux quanta d'action généralement utilisés successivement.

Mais il est d'autres procédés non spécifiques de modération ou de stabilisation de la cinétique cancéreuse.

C'est ainsi que l'hormone thyroïdienne intervient comme un stimulant de l'activité cellulaire. Comme "la cellule constitue l'unité anatomique en même temps que l'unité physiologique", en stimulant le métabolisme cellulaire on précipite le turn-over ou l'on mobilise plus de cellules.

Cet effet est net : In vivo, "l'un des effets les plus nets des injections de cette substance aux vertébrés supérieurs est une stimulation de l'activité métabolique générale des tissus". (Abeloos). Il en est de même in vitro, statut correspondant à celui de la métastase biologiquement isolée : "cette influence se manifeste même sur des cellules en culture in vitro" (id).

Négativons l'action de ce stimulant, la cinétique cellulaire se ralentit et cette quiescence diminue le nombre de cellules accédant à la phase mitotique. On en a la confirmation expérimentale si on les agresse par radiations : moins il existe de garnitures chromatiques reconstituées pour la mitose, moins le rayonnement trouve de cibles, moindre est son effet cytolytique : "Braun a pu démontrer que l'administration à l'animal, avant son irradiation de produits qui ralentissent le fonctionnement thyroïdien, augmente considérablement ses chances de survie. L'hibernation ou refroidissement contrôlé de la température du corps, dans des bains de glace par exemple, offre les mêmes avantages de radioprotection relative que les drogues thyrostatiques. Toutes ces techniques ralentissent le métabolisme basal. Au contraire, une stimulation du métabolisme accroît les risques de radiotoxicose." (Peeters).

Les **antithyroïdiens** constituent un procédé de modération métabolique et cinétique (en excluant évidemment le cancer thyroïdien pour lequel la minoration de réceptivité qu'ils provoquent induit une stimulation compensatrice de la cytopoïèse, responsable des explosions évolutives que l'on sait.)

4° - La liste des procédés non spécifiques de stabilisation de la cinétique n'est pas limitative. Ils peuvent procéder d'un déterminisme polymorphe : carence d'un complexe, d'un acide aminé, d'un catalyseur essentiels ; action toxique cytoplasmique ; blocage fusorial (colchicine) ; etc...

En réalité, si les données sont abondantes, elles sont actuellement inutilisables, car le critère d'action retenu ne fait pas le discrimen entre l'action toxique et l'action inhibitrice sur la mitose. Le contrôle est quantitatif et non qualitatif.

Et pourtant il y a là une mine riche en filons biologiques.

Par exemple, en ce qui concerne les métaux, "Chévremont et Firket (1952) ont dévoilé, par l'étude approfondie de l'un de ces métaux, le beryllium, des faits intéressants pour l'interprétation de la vie cellulaire. Le beryllium inhibe nettement (concentrations de N/400 à N/10.000) la croissance de fibro-blastes et de myoblastes. Il provoque un trouble particulier de la mitose dans la moitié des cellules observées; après un arrêt plus ou moins long en métaphase se reconstitue une seule cellule à noyau unique, sans qu'il y ait eu d'anaphase ni de télophase. Ces effets du beryllium sont différents de ceux des autres poisons mitotiques, il bloque la synthèse de la chromatine."

Nous ne citerons ici encore que quelques expériences typiques.

Verne et Sannié (1933) ont étudié systématiquement l'action des sels métalliques sur les fibroblastes, essayant surtout celle de leurs chlorures. Les résultats obtenus sur les cultures en milieu plasmatique permettent de classer les métaux en plusieurs grands groupes.

1. MÉTAUX DÉPOURVUS DE TOUTE TOXICITÉ: alcalins, (à l'exception de la molécule ammonium), calcium, magnésium, dont les chlorures peuvent remplacer équimoléculairement le chlorure de sodium du liquide de Ringer.

2. MÉTAUX FAIBLEMENT TOXIQUES: ammonium, strontium, baryum, manganèse, empêchant la croissance des cultures à des concentrations comprises entre Normalité $\frac{1}{120}$ et N/150.

3. MÉTAUX MOYENNEMENT TOXIQUES (de N/200 à N/1000). Ce sont, par ordre d'activité croissante: fer, plomb, aluminium, oxyde d'uranium, beryllium, yttrium, prasodyme, lanthane, dysprosium, thorium.

4. MÉTAUX TOXIQUES (de N/1000 à N/5000): cérium, thallium, nickel, cobalt, or, platine, cuivre, zinc.

5. MÉTAUX TRÈS TOXIQUES (au-dessus de N/10 000): cadmium et mercure. Mais le composé insoluble formé par les métaux lourds, tels le plomb, le cuivre, le platine, en présence des protéines du plasma et du jus embryonnaire protège la culture contre leur action très toxique qui est révélée en milieu salin seul.

L'action toxique sur les fibroblastes se fait en deux étapes. On observe d'abord la diminution du nombre des mitoses, puis leur disparition, les cellules gardant leur pouvoir d'émigration. A des concentrations plus fortes du sel métallique l'émigration cesse à son tour. Pour les métaux très peu toxiques on voit apparaître aux fortes doses une dégénérescence graisseuse précoce, qui traduit à elle seule la toxicité du sel employé.

Ainsi, grâce à un agent chimique dont l'action toxique est faible, on peut envisager une action sélective de blocage de la synthèse de la chromatine pour ces colonies.

Autre exemple de composé susceptible de ralentir les cinèses: "l'hydrate de chloral, toxique mitotique le plus anciennement connu (Wasielewski 1902)". Möllendorff (1939) a étudié son action sur des cultures de fibroblastes de lapin au moyen du microscope à contraste de phase. Il a précisé, dans ces conditions, la durée relative et l'évolution des différents temps de la mitose. Aux faibles concentrations (0,01%) il y a ralentissement des caryocinèses, mais non arrêt complet; l'hydrate de chloral rend difficile la fin des mitoses sans léser les éléments essentiels: fuseau et reconstitution des parois. Aux fortes concentrations (0,03 pour cent) l'hydrate de chloral arrête le départ des cellules normalement prêtes pour entrer en division." May et Proubet en 1954, sur une même culture fibroblastique de coeur embryonnaire de poulet, précisent "la gamme variée des résultats dus à l'action du chloral, non seulement sur les cellules quiescentes, mais encore lorsqu'elles entrent en division": étranglements de noyaux, irrégularités dans la répartition de chromatine, pycnoses, condensations extranucléaires de chromatine; bref, des altérations variables des cellules dont certaines sont telles "que l'évolution ultérieure semble bien ne pouvoir conduire qu'à leur mort. Ces résultats sont donc parallèles à ceux que l'on obtient avec des radiations" (May).

Ici encore, l'inhibition passe par le caractère antimitotique. On ne peut donc la retenir, mais son observation est intéressante pour tenter de résoudre le problème peut-être le plus mystérieux de l'écologie du cancer.

Il y a une corrélation négative entre la cancérisation et l'aliénation mentale. Les asiles psychiatriques procurent un faible recrutement de cancéreux, ce qui a toujours laissé l'observateur perplexe. On a bien entendu émis de multiples explications sur les rapports psycho-pathogéniques ; on est allé jusqu'à entrevoir des ouvertures thérapeutiques.

En fait, chez la majorité de ces malades, on ne décèle aucun substratum organique précis. Il est vain de retenir des facteurs affectifs ou d'émotivité ; s'ils agissent sur le biotope cellulaire, c'est dans les deux sens et le psychasthénique voisine avec l'hyperémotif qui réagit au moindre stimulus mental - et même à son absence. En ce qui concerne la motricité neurale, elle ne présente rien de particulier.

On peut penser que la large utilisation des composés de la famille de l'hydrate de chloral constitue en fait une antimithérapie, permanente ou itérative, qui aboutit involontairement à l'élément essentiel de la procédure préventive (Carcinogénèse p. 139). D'autres conditions accessoires, comme la déplétion alimentaire, participent à favoriser la dominance de la lignée orthoplasique. Cette large utilisation est susceptible de constituer des procédures préventives répétées expliquant la nette minoration de l'incidence cancéreuse dans les asiles par rapport à l'incidence moyenne.

*
**

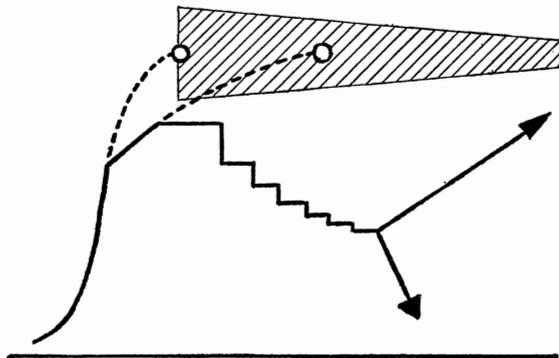
L'observation des facteurs susceptibles d'influer, sans cytolysse, sur la cinétique néoplasique excède les limites de cette étude.

Nous en avons considéré plusieurs allant dans le sens de la modération dans Carcinogénèse. Les documents sont innombrables mais le discrimen n'est pas fait entre cytolysse et inhibition, en dehors des agents que nous avons considérés. Et pourtant l'intérêt des facteurs modérateurs ou stimulateurs généraux n'est pas négligeable. C'est ainsi qu'il apparaît actuellement, et une pointe d'inquiétude émerge, que l'antibiothérapie au long cours, associée fréquemment à la thérapeutique anti-cancéreuse, est susceptible d'influer défavorablement sur l'évolution du cancer. Il n'y a pas là nature à étonnement. Il suffit d'observer à quel point l'extrait de levures constitue un adjuvant à la pullulation cancéreuse (cf. p. 97).

Les agents de stabilisation, spécifiques ou non, permettent de modifier le rythme de la courbe de Collins. On peut les associer, les conjuguer, les utiliser successivement.

Ils permettent surtout, en alternant les actions de stabilisation et de chimiothérapie éradicatrice, de maintenir cette dernière pendant le délai nécessaire à l'extinction du clône, ou tout au moins d'y tendre.

Il est pourtant indispensable de contrôler plus totalement la cinétique cancéreuse en disposant d'une action stimulatrice, ce qui peut paraître paradoxal.



Observons-en les raisons et les moyens.

3° Stimulation

Pourquoi stimuler le cancer ?

Le cavalier qui veut contrôler sa monture lui pose d'abord un mors freinateur mais il sait que l'éperon ou la cravache sont indispensables s'il doit franchir un obstacle.

Le biologiste qui a isolé biologiquement le cancer et s'est procuré les moyens de freiner son rythme doit s'assurer de possibilités de stimulation pour en contrôler complètement la cinétique et pouvoir franchir un obstacle.

Et l'obstacle c'est l'épuisement progressif de l'action chimiothérapique.

1° - Est-il dû essentiellement à l'**adaptation** de la cellule à l'agent toxique ?
" Les cellules tumorales peuvent développer des voies métaboliques nouvelles qui leur permettent de résister à l'action d'un agent chimique administré de façon continue à faible dose " (Adenis).

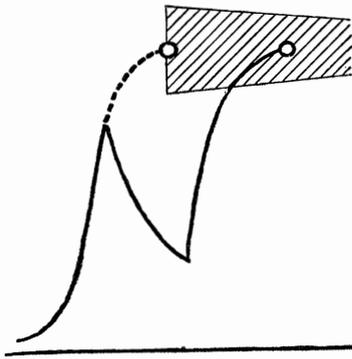
- Mais le renouvellement de l'arsenal médicamenteux est permanent et cet enrichissement permet de varier les agents, " d'utiliser la dernière drogue chimique pour les malades résistant aux précédentes ". Or " les nouveaux produits anti-carcinogènes forment actuellement une vague montante. Dans une seule livraison de Nature (26-4-69), trois séries de drogues sont l'objet de recherches assidues ".

2° - Puisque l'éventail des composés disponibles s'élargit constamment, l'épuisement de l'action chimiothérapique procède-t-il du caractère de **proportionalité de l'action éradicatrice**, " ce qui signifie que la chimiothérapie ne peut détruire entièrement une population de cellules tumorales " ?

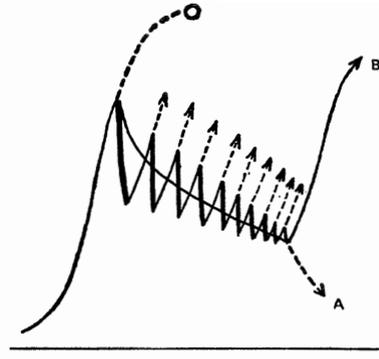
- Nullement. Certes, la cytolyse étant proportionnelle à la masse cellulaire active, plus cette dernière se réduit, plus la fraction cellulaire résiduelle détruite chaque agression diminue. Mais on devrait normalement atteindre une raréfaction telle que le clône s'éteigne, aboutir sinon à la " dernière cellule " que vise Mathé, tout au moins à une masse tellement paucicellulaire qu'elle soit inviable si le biotope cellulaire s'y prête. (p. 107 fig. 2 - A).

Et l'on n'y arrive pas. (p. 107 - fig. 2 - B).

Que la procédure chimiothérapique soit continue, suivant le schéma 1 ou discontinue, suivant le schéma 2, la pullulation reprend, parallèlement à l'exponentielle qu'elle avait quittée, lorsque l'on est acculé à suspendre la chimiothérapie, et la masse néoplasique accède au cône de léthalité. En effet, " après irradiation ou chimiothérapie, le temps de doublement de la métastase revient au taux initial " (Marquès).

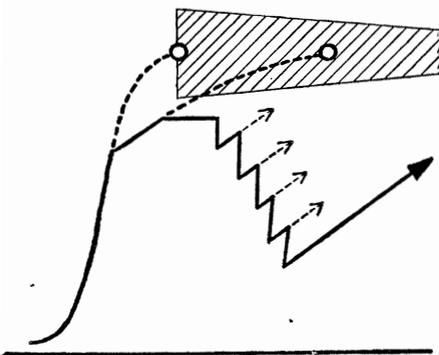


1

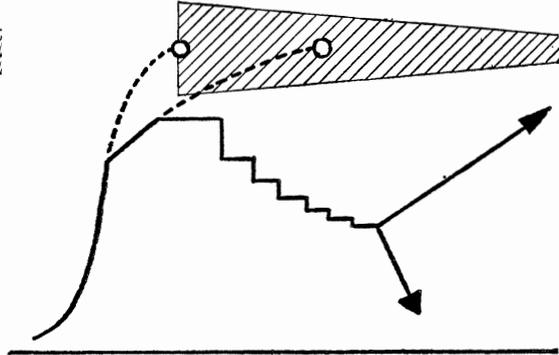


2

Dans les meilleures conditions, c'est-à-dire si l'isolement biologique et une stabilisation initiale ont été pratiqués (3), ou mieux encore si l'on procède à une stabilisation répétée de la cinétique cancéreuse entre chaque action chimiothérapique (4), on peut allonger le délai de survie et diminuer les chances statistiques de la dysplasie d'accéder à la léthalité, mais on allonge aussi le délai nécessaire de la procédure, les périodes d'inhibition n'intervenant pas dans l'épuisement du potentiel cinétique du clone.



3



4

Le temps de doublement reprenant son taux initial entre chaque action cytolytique, on peut assimiler la procédure chimiothérapique à l'analogie qui consisterait à comprimer un ressort d'une manière répétée en espérant réduire sa longueur en deçà d'un seuil. Le résultat est aléatoire si le quantum disponible de compressions est limité. Ce qui est le cas pour le quantum chimiothérapique qui affecte des colonies somatiques essentielles à la survie, dont le potentiel cellulaire n'est pas indéfini, et dont l'appauvrissement progressif finit par interdire la poursuite de l'agression chimiotoxique ; telle la lignée blanche.

3° - L'épuisement de l'action chimiothérapique est-il dû à une **particularité du cycle mitotique de la cellule cancéreuse** ?

Nullement. Et "chez l'homme comme chez l'animal, la durée du cycle des cellules cancéreuses est à peu près la même que celle des tissus normaux ou à peine plus longue" (Frindel, Tubiana, Malaise) ; l'autoradiographie avec traceur tritié vient de prouver "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. 12-10-68).

Quel est donc le facteur qui permet au cancer végétant in vivo d'échapper à la destruction chimiothérapique, alors qu'in vitro l'éradication est la règle ?

- En culture, la cellule est nécessairement vulnérable à l'action du toxique, tandis qu'in vivo une fraction du clone peut y échapper et cette fraction est proportionnelle au développement massif de la néoplasie.

En effet, les conditions de végétation cellulaire sont différentes en culture et in vivo.

4° - En culture, l'évolution clonale interne favorise la dominance des cellules les plus cinétiques et c'est l'élément le plus prolifique qui finit par imposer sa masse. Les individus qui d'habitude seraient inféconds ou quiescents sont progressivement éliminés par le jeu des repiquages, parce que chaque fractionnement ou magma cellulaire s'effectue sans sélectivité.

Or les clones les plus actifs sont aussi les plus fragiles à l'agression ; la cible que constitue la garniture chromatique, se reconstituant plus souvent, s'offre plus fréquemment à l'action destructrice du rayonnement ou du toxique. Ainsi, plus la cinétique cellulaire est rapide, autrement dit plus le temps de doublement est court, plus la sensibilité à l'agression est élevée et plus le clone est vulnérable : "la radiosensibilité d'une métastase pulmonaire est inversement proportionnelle à son temps de doublement ; la chimio-sensibilité d'une métastase est inversement proportionnelle au temps de doublement" (Marquès).

De sorte que les conditions de culture finissent nécessairement par imposer l'extinction du clone agressé puisqu'elles favorisent la cytolysse des cellules les plus végétantes, qui sont dominantes.

B - Par contre, in vivo, les conditions sont toutes différentes. On observe bien entendu la sensibilité particulière des cellules les plus actives et le thérapeute sait bien qu'il est toujours plus facile de nettoyer une lymphangite néoplasique ou une miliaire métastatique extrêmement évolutives que de réduire une localisation ganglionnaire torpide ou un infiltrat massif, que "les cancers bourgeonnants ont un pronostic meilleur que les cancers infiltrants" (Ducuing). Mais les conditions in vivo de végétation de la néoplasie, qu'elle soit constituée d'un magma unique ou d'une polynésie d'îlots métastatiques, permettent aux éléments les moins cinétiques du

clône, les plus quiescents, de végéter à bas bruit, avec des cycles rares, et de se terrer dans la phase Go qui les protège. Ils échappent ainsi à l'action éradicatrice, surtout si elle est discontinue, et finissent par constituer une fraction cellulaire de plus en plus importante du clône néoplasique. Cette fraction augmente proportionnellement au développement de la néoplasie jusqu'à ce que la masse intolérée et léthale de 10^{12} cellules soit atteinte. C'est la progression de cette fraction qui porte la responsabilité essentielle du caractère inéluctable de la léthalité du cancer évolué.

Observons-en le mécanisme de développement et les raisons qui font de sa résistance "l'apanage mystérieux de la végétation in vivo".

Autrement dit, **comment le cancer pullulant in vivo devient-il moins vulnérable qu'in vitro ?**

- A - En raison, tout d'abord, de **l'évolution de la métastase vers la différenciation**. Ce processus est bien défini : "Quand on compare une tumeur primitive à une de ses métastases, on constate que les cellules métastatiques montrent un plus haut degré de spécificité d'organe que les cellules de la tumeur principale", de sorte que "les foyers métastatiques se composent habituellement d'éléments cellulaires moins différenciés que la tumeur principale ; ils sont souvent plus proches, non seulement morphologiquement mais physiologiquement de l'organe au niveau duquel a pris naissance la tumeur principale" (Denoix). Ce qui est naturel, car la fonction homéostasique spécifique de la colonie est progressivement prise en charge par la métastase et cette dernière acquiert les stigmates de sa fonction, "la différenciation étant l'aboutissement d'un acte fréquemment répété".

Or, "depuis les premiers travaux des pionniers de la culture de tissus, on s'est aperçu qu'il existait une sorte de contradiction, d'incompatibilité entre la multiplication et la différenciation" (Le Douarin) et "l'exercice de l'activité fonctionnelle spécifique est consécutif à la suspension de la multiplication cellulaire active".

De sorte que la différenciation favorise la quiescence mitotique. Cette dernière constituant un état de résistance à l'agression cytotolytique, la vulnérabilité des clônes métastatiques tend à se réduire.

- B - Ce facteur de résistance est renforcé par une autre particularité de la végétation in vivo.

En effet, tant que le clône néoplasique est paucicellulaire, toutes ses cellules jouissent du même potentiel de vascularisation, c'est-à-dire d'apports nutritifs ou d'oxygénation similaires. Elles sont donc cinétiquement actives et fragiles à l'agression.

C'est toujours le cas en culture car le magma végétant est réduit. Mais in vivo, au fur et à mesure du **développement anatomique de la métastase**, certaines cellules sont plus favorisées, "celles qui sont le plus au contact des capillaires nutritifs" (Malaise). Les autres, non seulement sont affectées d'une hypoxie qui réduit leur cinétique (et qui va jusqu'à l'anoxie dans les métastases "nécrotiques" ou "creuses"), mais encore échappent, proportionnellement à leur isolement vasculaire, au toxique véhiculé par voie sanguine.

De sorte qu'au cours du développement in vivo, la mosaïque cellulaire devient progressivement inhomogène, comportant des cellules cinétiques et d'autres quiescentes et le polymorphisme de la cinétique de ses éléments constitutifs ne fait que s'accroître. Le résultat en est la constitution d'îlots hypoxiques de plus en plus nombreux, et de plus en plus riches en cellules de faible cinétique, donc moins vulnérables à l'agresseur chimique, à l'action duquel, au surplus, elles échappent par leur isolement vasculaire.

Ce qui éclaire d'ailleurs divers phénomènes de déterminisme restés obscurs :

— "Le temps de doublement de la métastase dépend de l'organe receveur" (Marquès).
On le comprend si l'on considère que la richesse de vascularisation de l'organe récepteur, sa structure anatomique, son hétérogénéité qui favorise ou non les cryptes avascularisées, sa résistance ou son élasticité variables qui s'adaptent ou s'opposent au développement massif de la métastase, constituent des facteurs favorables ou opposés à la cinétique du clone néoplasique qui s'y fixe.

— L'hypoxie d'un tissu où s'implante la métastase rend cette dernière résistante en diminuant sa cinétique.

Tel le semis métastatique cutané para-cicatriciel de mastectomie, dont le thérapeute connaît la particulière radio-résistance ; telle encore la métastase se développant dans un derme préalablement irradié, fibrosé et hypovascularisé, dont la chimio-radio-résistance est de loin supérieure à celle d'une métastase contemporaine implantée dans une aire moins hypoxique.

— Mêmes constatations sur le plan expérimental. Il y a longtemps que Schwarz a montré qu'en ce qui concerne la peau, "l'ischémie par compression au cours de l'irradiation diminuait les effets des rayons X ou du radium sur les téguments" (Lacassagne) et que Jolly a montré que la radio-sensibilité diminue si la ligature préalable des vaisseaux entrave l'afflux sanguin pendant l'irradiation.

En fait, parmi tous les facteurs du biotope cellulaire, susceptibles d'intervenir sur la cinétique, l'oxygène est le plus indispensable à la mitose qui ne peut s'effectuer qu'en sa présence, même pour la cellule dysplasique, et toute hypoxie est freinatrice de la cinétique.

Ainsi, progressivement et proportionnellement au développement de la masse néoplasique, une fraction cellulaire acquiert une quiescence, équivalente d'une hibernation, qui la protège de l'action éradicatrice.

Ces cellules constituent, en dépit de leur faible activité, les éléments les plus dangereux. Elles sont génératrices de dynasties de progressivité lente, mais rebelles à l'action thérapeutique. C'est le développement quasi-irréversible de cette fraction qui aboutit à la masse léthale de 10^{12} cellules.

Il est évident que la stimulation mitotique est indispensable pour contraindre ces cellules à la mitose, phase à laquelle elles sont vulnérables. La stimulation les extirpe de leur quiescence, les expulse de leur état sommeillant, les extrait de la phase Go.

Certains observateurs commencent, sinon à entrevoir la nécessité d'une stimulation, tout au moins à douter de l'intérêt d'une attaque éradicatrice à la phase de quiescence. "On peut légitimement se demander si une métastase en phase de quiescence mérite d'être traitée. En effet, des cellules au stade Go ne sont guère accessibles, et peut-être se privera-t-on par la suite de l'action des médicaments lorsque la multiplication cellulaire les rendra nécessaires" (Gorins).

Par contre, si l'on stimule la cytopoïèse, la vulnérabilité à l'action chimio-toxique augmente. C'est ce que réalise la méthode de Stehlin.

Elle consiste en une perfusion artérielle dans un tronc irriguant la zone tumorale avec du sang dont la température est portée à 46°, élevant la température cutanée jusqu'à 42°, pendant des périodes de 2 heures 1/2. Cette méthode provoque des rémissions dépassant le double de celles qui sont obtenues par les techniques conventionnelles de perfusion artérielle tumorale. Par quel mécanisme ?

- En élevant la température à 46°, et tenu-compte de la rapide déperdition calorifique due au mélange circulatoire, on approche au niveau capillaire de la température optimale pour la mitose qui est de 41°. Cette hyperthermie focale accélère les mitoses et augmente de ce fait le nombre de cellules sortant de l'interphase et accédant à la période de leur cycle pendant laquelle elles sont sensibles au toxique.

Cette stimulation électivement focalisée à la tumeur, associant une condition optimale pour la mitose et une congestion oxyphorique, aboutit à augmenter l'action éradicatrice du toxique en lui soumettant plus d'éléments cellulaires aptes à y être sensibles.

- C - Un troisième facteur intervient pour renforcer progressivement la résistance de la métastase à l'action éradicatrice. C'est la **diminution de son potentiel mitotique et donc de sa vulnérabilité.**

Cette notion apparaissant de prime abord paradoxale, puisque la pullulation passe pour indéfinie, requiert que l'on s'en explique.

La cellule saine, orthoplasique, détient un potentiel cinétique intrinsèque qui est limité. C'est-à-dire qu'elle est incapable de se diviser indéfiniment, tant in vivo qu'en culture. Son potentiel de division est épuisé après 30 à 50 mitoses en moyenne ; la structure du génome se disloque alors dans une aneuploïdie terminale.

- La cellule dysplasique détient de la cellule saine originelle un potentiel mitotique, déjà partiellement épuisé, et qu'elle transmet à sa descendance. La mutation ne la nantit pas d'un surcroît de potentiel intrinsèque, elle ne fait que dysréguler la division et précipiter le rythme des mitoses : c'est l'horloge qui sonne sans interruption et qui épuise d'autant plus rapidement la course encore disponible de la chaîne du poids. "Ainsi il existe un potentiel mitotique intrinsèque de la cellule qui persiste même en cas de mutation dysplasique".

C'est pourquoi la pérennité d'une cellule est un destin exceptionnel, possible en culture où la sélection s'effectue uniquement en fonction du potentiel cinétique, en dehors de toute contrainte métabolique, et qui peut aboutir à la promotion d'un clone méritant d'entrer dans un "repository", une collection.

Mais in vivo la sélection cellulaire s'effectue suivant d'autres conditions qui associent la réceptivité et la contrainte métabolique au potentiel cinétique. Nous venons d'observer la traduction de cette contrainte pour la métastase, qui tend à la différenciation. La pérennité est in vivo un destin encore plus exceptionnel qu'en culture, hormis au stade de rupture complète de tout équilibre homéostatique, quand l'économie n'est plus qu'un milieu de culture dont l'équilibre interne est totalement disloqué. Au demeurant, ce destin est impossible lorsqu'une procédure éradicatrice est en jeu, éliminant au fur et à mesure les cellules les plus cinétiques et ne leur permettant pas d'établir leur courbe de pullulation.

- Ce n'est donc pas en raison d'une filiation indéfinie qu'existe une pullulation néoplasique, mais en raison du fait que "chaque cellule néoplasique donne naissance à deux cellules-filles qui sont elles-mêmes génératrices" et l'on est toujours surpris du résultat qu'implique une progression arithmétique. (On sait que la cellule orthoplasique donne naissance à deux cellules-filles dont une seule sera génératrice).
- De sorte que le potentiel cinétique de la cellule métastatique est directement fonction de celui de la cellule primitive initiatrice du clône : "il existe une relation entre le temps de doublement de la métastase et le temps de doublement de la tumeur primitive ou même malade" (Marquès).

C'est pourquoi :

- chaque clône métastatique a une évolution identique : "Deux métastases de taille voisine chez le même malade exhibent des temps de doublement identiques" (id).
- cette progression s'effectue suivant le même profil, qui est exponentiel comme celui qui caractérise le clône tumoral primitif : "La croissance des métastases pulmonaires humaines s'effectue, pendant la période d'observation, selon un mode exponentiel" (id).
- le potentiel cinétique dont dispose la cellule orthoplasique mutée mère de la dysplasie est transmis héréditairement à ses filles et l'on comprend que "le temps de doublement de la métastase dépend de l'âge du malade" (Marquès), donc de l'âge de la cellule initiatrice.
- on comprend aussi pourquoi l'extinction de la néoplasie - et la guérison - survient généralement (90 à 95% des cas) lorsque la néoplasie n'a pu atteindre le seuil léthal de 10^{12} cellules dans un délai limité, qui est celui de l'épuisement du potentiel cinétique intrinsèque tel que l'en a nantie la cellule primitive. Si ce potentiel a déjà été largement entamé, la cinétique résiduelle en est minorée ; ce qui est observé dans le cancer survenant chez le vieillard, dont la végétation cancéreuse est comparativement faible.
- quand une métastase a été active et a épuisé son potentiel cinétique intrinsèque, le relais homéostatique est repris par une autre cellule jusqu'alors quiescente, qui instaure sa propre pullulation exponentielle et substitue sa réceptivité à celle qu'abandonne sa congénère épuisée.

Il n'est donc pas surprenant que le développement cancéreux s'effectue par la promotion successive et itérative de nouveaux îlots plutôt que par l'hyperplasie indéfinie d'une masse unique.

Les termes d'essaimage, de dissémination sont peu évocateurs de la réalité ; ceux de relais, de succession seraient plus adéquats et plus figuratifs du déterminisme de la promotion métastatique qui, à partir de la diffusion générale que constitue la carcinémie extrêmement précoce, va se traduire par la végétation successive de divers clônes et non par la dissémination des individus constitutifs d'un seul lorsque son potentiel cinétique est tari.

Les paliers qui caractérisent la courbe de Collins traduisent ces relais, ces arrêts successifs dans la progression du niveau homéostatique.

- lorsqu'un clône métastatique aboutit à l'aneuploïdie terminale qui traduit la dislocation du génome, il présente une mosaïque cellulaire très polymorphe. Les cellules les plus quiescentes subsistent, les plus cinétiques et les plus vulnérables disparaissent si la procédure éradicatrice est maintenue. Cela est clair lorsque l'on observe le clône le plus ancien qui est la tumeur primitive, "composée d'éléments souvent disparates ayant chacun leur rythme propre, d'où le polymorphisme de certaines tumeurs" (DenoiX).

L'évolution clonale interne participe ainsi à multiplier les îlots quiescents qui s'amoncellent et à augmenter progressivement la fraction invulnérable de la néoplasie.

Progressivement avec le temps, les îlots quiescents se multiplient ; leur masse globale, totalisée, augmente et, inéluctablement en raison de leur invulnérabilité, fait accéder la néoplasie à la masse intolérée par l'hôte et léthale à 10^{12} cellules.

*
**

La conjugaison de ces trois facteurs rend nécessaire une stimulation, mobilisant à la cinèse et sensibilisant aux agents éradicateurs les éléments torpides qui végètent à bas bruit, terrés dans leurs cryptes hypovascularisées, conservant un potentiel mitotique intact ou résiduel dangereux.

Il est indispensable de stimuler leur cinétique pour les rendre vulnérables.

A - Mais, tout d'abord, **cette stimulation des fractions cellulaires torpides est-elle possible ?** En exaltant la pullulation cancéreuse, ne va-t-on pas mobiliser simplement la fraction cellulaire déjà active sans stimuler les éléments torpides ?

- Cette stimulation est possible.

En effet, la fraction active ne peut répondre à une stimulation brusque, parce que le cycle de la mitose, même de la cellule cancéreuse, ne peut être raccourci, comme en témoigne l'auto-radiographie après inclusion tritiée. Ce cycle mitotique est identique pour toute cellule, qu'elle soit ortho ou dysplasique et la vitesse de division cellulaire ne peut donc intervenir pour répondre à une stimulation. Une stimulation brusque et importante ne pouvant provoquer une réponse qui soit une accélération du cycle, elle aboutit à mobiliser un plus grand nombre de cellules et à faire sortir de leur phase en G_0 des éléments qui y resteraient normalement. Ces éléments sommeillant sont ainsi sortis de leur quiescence, et acculés à la mitose qui les rend vulnérables.

B - **Cette mobilisation est-elle dangereuse ?**

- Non si elle est associée à une action éradicatrice simultanée. Faire sortir l'ennemi de ses retranchements n'est pas nuisible s'il s'agit de le placer en rase-campagne, sur un terrain préparé à cet effet pour le détruire.

C - **Comment procéder à cette stimulation ?**

Les moyens en sont multiples, spécifiques ou généraux.

a - Le moyen le plus électif est évidemment l'utilisation de l'**anabolite spécifique** de la colonie, quand il est défini. Pour la colonie mammaire par exemple, " Deshpande a étudié la captation de 17 bêta-oestradiol marqué par le tissu mammaire normal et néoplasique chez les femmes sur le point de subir une mastectomie. Les résultats suggèrent que les quantités

d'oestrogènes fixés par le tissu mammaire néoplasique sont approximativement trois fois plus élevées que celles que retient le tissu mammaire normal". "Altman a par ailleurs démontré que, dans les cultures tissulaires, les oestrogènes sont essentiels pour une biosynthèse convenable du tissu cancéreux et la croissance qui en découle". La réceptivité est donc bien établie et "le tissu mammaire néoplasique consomme des oestrogènes à un plus fort degré que le tissu mammaire normal". C'est d'ailleurs pourquoi, dans l'hormonothérapie du cancer mammaire, "les oestrogènes ne peuvent être donnés qu'à la période post-ménopausique, en principe pas avant 5 ans après les dernières règles" (Zara).

Il est clair que si l'on stimule la végétation de la néoplasie, son temps de doublement est raccourci. De sorte que l'on augmente, ce faisant, l'effet destructeur des agents radio-chimiothérapeutiques puisque "la radio-sensibilité et la chimio-sensibilité d'une métastase sont inversement proportionnelles au temps de doublement".

Mais l'anabolite spécifique n'est pas toujours disponible, ni même défini. Si l'on peut, par exemple, stimuler la dysplasie thyroïdienne par les antithyroïdiens - c'est au moins un acquêt utile d'une expérience malheureuse -, comment disposer d'une stimuline mélanophorotrope active, c'est à dire d'origine humaine ou simienne, pour exalter le *noevo-carcinomæ* ?

- b - On est amené à avoir recours à des **procédés non spécifiques** de stimulation. Ils sont divers et mettent en jeu des mécanismes biologiques différents, biochimiques, physiques et biologiques.

Biochimiques -

- Le plus direct est l'utilisation de la **stimuline hypophysaire**. Tant in vivo qu'in vitro, elle stimule la prolifération de toute néoplasie.

Sa spécificité zoologique étant stricte, son administration chez l'homme est limitée à l'utilisation de l'hormone simienne.

Chez l'animal, la source n'en est pas limitée et, au surplus, on peut spécifier le sécrétat hypophysaire sur la modulation stimulatrice recherchée en amputant partiellement l'animal donneur de la colonie cellulaire concernée.

- La **thyroxine** est un agent stimulateur du métabolisme cellulaire et de la cytopoïèse. "L'un des effets les plus nets des injections de cette substance aux vertébrés supérieurs est une stimulation de l'activité métabolique générale des tissus" (Abeloos); "cette influence se manifeste même sur des cellules en culture in vitro" (id.). L'augmentation du métabolisme de base est le reflet de cette action que supporte une accélération de la cytopoïèse.

L'effet "freinateur" des extraits thyroïdiens à hautes doses sur l'évolution du cancer du sein métastasé n'est paradoxal qu'en apparence. Il procède de la potentialisation qu'il apporte à la chimiothérapie.

- L'action stimulatrice peut avoir recours à de multiples agents et être diversifiée et conjuguée, depuis le dinitrophénol "qui est un puissant stimulant du métabolisme", jusqu'aux **corticoïdes** dont l'action stimulatrice est telle qu'elle aboutit, si elle se prolonge, à des signes d'épuisement des colonies somatiques.

L'action stimulatrice des corticoïdes utilisés isolément favorise la diffusion métastatique (Hartman, Sherlock). Toutefois, si l'on n'y a recours que pour obtenir des stimulations brèves et profondes et sous couverture chimiothérapique associée, cette exaltation de la néoplasie n'est plus un danger.

En outre, les corticoïdes présentent l'intérêt de déprimer certaines colonies comme la leucoblastique. Cet effet, connu depuis Sturm et Murphy, reconnu par Oberling : "chez le rat, les hormones stéroïdes et notamment celles de la surrénale ont une influence inhibitrice sur le tissu lymphoïde", étudié par Dougherty et White, peut être utilisé dans le sens de la protection de la lignée blanche au cours de la chimiothérapie et minorant l'impact des agents chimiques par la quiescence induite au niveau de la colonie leucopoïétique.

- La **colchicine** est un stimulant cinétique puissant : "les cellules, principalement celles qui ont une activité mitotique importante, vont subir sous l'effet de la colchicine une forte poussée mitotique précédant une intense crise caryoclasique".

On peut adapter la posologie et l'administration au simple blocage des caryocinèses en métaphase, en plein cycle mitotique, empêchant ainsi la montée des chromosomes aux pôles (Dustin). "A des doses usuellement tolérées, qui ne provoquent qu'une élévation de l'index caryocinétique, on peut obtenir une sensibilisation des tumeurs aux radiations, la radio-sensibilité étant généralement en rapport avec l'activité de division", ainsi que la chimiosensibilité.

Lecamus démontre que l'injection intraveineuse de colchicine 10 à 12 jours avant l'irradiation correspond au délai nécessaire pour obtenir le maximum de cinèses et la plus grande radiosensibilité.

On dispose là d'un stimulateur cinétique dont l'utilisation peut être alternée avec celle d'autres alcaloïdes végétaux : podophylotoxine (Kelly, Hartwell), extraits de pervenche catharentha rosea (vincoleucoblastine, leurocristine) qui ne semblent pas différer dans leur action de la colchicine. (Mathé).

Certes l'effet est général et "on pourra retrouver, au cours d'autopsies, ces cellules anormales dans presque tous les organes, principalement ceux qui possèdent un haut niveau de métabolisme et de division". Mais il faut "se résoudre à utiliser, dans la chimiothérapie des cancers, des substances nocives aussi bien sur les cellules normales que sur les cellules néoplasiques. On limite les dégats en n'utilisant que des substances qui s'opposent à la prolifération cellulaire. Ainsi, les effets nocifs ne concernent-ils que les tissus normaux dont les cellules se divisent continuellement, en particulier le tissu germinal et les tissus hématopoïétiques". Nous verrons comment réquiere encore plus ces dégats en protégeant cette dernière colonie.

b - physiques -

A ces procédés chimiques, on peut associer le procédé physique de stimulation des îlots quiescents que constitue l'**oxygénothérapie hyperbare**.

Elle permet une oxygénation tissulaire générale, atteignant les foyers les plus hypoxiques par un mécanisme purement physique, et en dehors de tout vecteur vasculaire.

On comprend que des cellules néoplasiques devenues quiescentes parce que privées de l'oxygénation indispensable à la mitose soient stimulées par cette hyperoxygénation tissulaire indépendante de toute structure anatomique. Les îlots les plus exclus des apports vasculaires et les plus cryptiques deviennent cinétiques et sont mobilisés à la mitose.

Il n'y a pas lieu d'être déconcerté par la double constatation qui rend perplexes les thérapeutes que l'oxygénothérapie hyperbare est adjuvante de la radiothérapie et stimulante de la métastase. Ce double effet n'a rien de paradoxal, et il procède du même mécanisme. Point n'est besoin de rechercher des déterminismes complexes, d'invoquer un effet freinateur additionnel de la radiothérapie dû à l'oxygénotoxicité (2ème congrès international de Glasgow). L'oxygénation tissulaire n'intervient pas sur la cinétique des cellules normalement oxygénées, elle ne fait que permettre à la fraction cellulaire qui en est dépourvue d'accéder à la mitose et donc de devenir sensible. Elle agit donc par mobilisation cellulaire et non par action directe.

C'est donc un procédé précieux pour sensibiliser à l'action éradicatrice les foyers que l'on désire précisément atteindre. Ses effets favorisant lors d'une agression focalisée sont bien définis : " 72% des adénopathies cervicales traitées sous oxygénation hyperbare sont stérilisées, contre 20% de celles qui sont traitées conventionnellement " (St Thomas's Hospital).

L'oxygénothérapie hyperbare, par la généralité de son action stimulatrice sur les clones les plus torpides et les plus cachés, constitue un procédé électif au stade métastatique sous réserve bien entendu qu'elle soit associée à une action cytolytique. Isolée, elle ne peut que stimuler inutilement les métastases, ce que l'on constate lorsque cette procédure est tentée suivant une modalité exclusive.

- **L'hyperthermie** provoquée constitue un autre procédé physique de stimulation.

En amenant le biotope cellulaire à la température optimale de mitose, c'est-à-dire 41°, on favorise la cinèse de toutes les cellules. Celles qui sont déjà douées d'une cinétique active en tirent un faible bénéfice ; le temps de leur cycle n'en est pas modifié, et leur rythme de division n'est pratiquement pas accéléré si l'hyperthermie est fugace ou de durée limitée. Par contre, les cellules les plus quiescentes y trouvent un facteur de stimulation.

Il est naturel que l'état fébrile soit aggravant de l'évolution cancéreuse ; stimulant toute cytopoïèse, elle stimule le cancer en en mobilisant plus particulièrement la fraction quiescente.

Il peut paraître déconcertant à première vue que les observations de guérison spontanée du cancer (1 cas sur 90.000) surviennent à la suite d'une fièvre élevée et prolongée, quel que soit le germe responsable.

Or ces guérisons surviennent toujours chez le sujet âgé (Fauvet), c'est-à-dire pour des cancers dont le potentiel cinétique intrinsèque est réduit puisque la cellule initiatrice le détient d'une cellule-mère sénescence dont le potentiel est déjà largement amputé.

En stimulant la cytopoïèse, en précipitant le rythme cinétique, la pyrexie épuise le potentiel encore disponible. L'hyperthermie provoque simultanément une flexion acidotique qui modifie le biotope cellulaire dans le sens favorable à la lignée orthoplasique. Cette dernière, dans des cas frontières exceptionnels, y trouve l'occasion d'une reprise de dominance par la conjugaison de sa propre stimulation, d'un biotope cellulaire favorable et de l'épuisement du clone dysplasique en compétition.

c - biologiques -

On peut alterner les procédés chimiques et physiques de stimulation avec un procédé purement biologique, d'action rapide, et qui présente l'intérêt de ne pas concerner les lignées les plus importantes à protéger que sont les colonies hémopoïétiques. C'est le **lavage plasmatique**.

En substituant au plasma une solution saline isotonique, on stimule brusquement la cytopoïèse générale dans une exaltation cellulaire dont la finalité est de rétablir l'équilibre homéostatique de toutes les colonies, hormis celles qui sont génératrices des éléments figurés et qu'il convient de protéger.

C'est le mécanisme bien défini par Binet, observé tant pour une colonie particulière (Néopostulats p. 38) que pour l'ensemble du soma (Carcinogénèse p. 174).

Cette stimulation est immédiate, maximale à la 36^{ème} heure, mais brève et la "juvénalisation" obtenue est éphémère. Son effet fugace n'est pas un écueil, au contraire. La stimulation de la néoplasie n'a pas besoin d'être prolongée ; elle a pour but d'amener à la cinèse des cellules quiescentes en obligeant à leur mobilisation.

La méthode des perfusions permet ce lavage du plasma en lui substituant une solution isotonique sans perte d'éléments figurés. Elle permet aussi la simultanéité de l'action chimiotoxique. C'est, pour la métastase, l'équivalent d'un lavage de milieu d'une culture artificielle, action stimulatrice à laquelle on adjoindrait une chimio-intoxication.

L'hémodialyse périodique constitue une modalité de stimulation plasmatique. En participant à réduire la concentration du plasma en électrolytes et protéines, elle influe sur les facteurs d'équilibre homéostatique véhiculés par voie sérique, ce qui est le cas pour la colonie polynésienne qu'est la métastase. En minorant la concentration plasmatique, elle est stimulatrice de cytopoïèse. La corrélation négative entre la cancérose et la néphrite chronique en est une preuve a contrario.

On peut gager que ce recours élargira les indications de l'hémodialyse, car celle-ci permettrait en outre, par sa répétition périodique, de reculer le seuil d'intolérance à la toxicose cancéreuse au-delà de la masse léthale de 10^{12} cellules, en renforçant le potentiel des émonctoires, et sous réserve que son effet stimulateur soit intégré dans une procédure éradicatrice.

*
**

La stimulation permet la réalisation du **rêve du thérapeute**, qui est " la synchronisation chimiothérapique avec les cellules en phase S " (Mathé, Israel).

- Non seulement elle mobilise et draine les cellules néoplasiques en phase G₀, mais elle les potentialise aux composés les plus actifs qui n'interviennent pas à l'interphase.
- Par sa répétition, l'action stimulatrice extirpe progressivement les cellules les plus quiescentes ou leurs cryptes avasculaires où elles se terrent, invulnérables à l'action éradicatrice en raison de leur torpidité.
- En précipitant le rythme mitotique de toutes les cellules, elle réduit le délai de l'épuisement du potentiel cinétique intrinsèque détenu par le clone dysplasique. Elle diminue, ce faisant, le délai nécessaire de la procédure.
- Elle est d'ailleurs indispensable pour négativer les périodes de stabilisation et de modération cinétiques, induites par les actions inhibitrices, qui auraient pour effet d'allonger l'axe du cône de léthalité.
- Le thérapeute sera acculé à y avoir recours parce qu'il n'y a biologiquement aucun autre moyen d'extirper de leur quiescence les cellules terrées dans les structures métastatiques solides où elles trouvent les conditions d'une véritable " hibernation " ou " sporulation " protectrices qui les exclut de l'action chimiotoxique. " C'est dans les leucémies et les hématosarcomes, cancers disséminés, que la chimiothérapie trouve ses plus fréquentes indications ; celles-ci sont plus rares dans les tumeurs solides " (Mathé).
- C'est pourquoi, " il n'y a souvent intérêt à ne traiter les patients que devant une progression objectivement constatée des lésions, car il n'est pas prouvé que les formes quiescentes tirent bénéfice d'une thérapeutique même active " (Mathé).

Puisqu'il en est ainsi, et plutôt que d'intervenir en suivant la cinétique cancéreuse, avec un retard qui ne fait que permettre à la néoplasie d'accéder à un palier plus proche de la masse léthale, le thérapeute doit provoquer cette cinétique, extraire les cellules de leur quiescence, en y associant une action éradicatrice simultanée.

- Cette notion éclaire par ailleurs l'extrême confusion qui réside dans les résultats et les indications de l'hormonothérapie. Si, par exemple en ce qui concerne le cancer mammaire, les statistiques générales font ressortir la nécessité d'exclure l'antagoniste oestrogénique jusqu'à 5 à 10 ans après la ménopause, on comprend très bien les résultats obtenus dans certaines statistiques où l'hormonothérapie oestrogénique chez la femme hormono-active est couplée avec la chimiothérapie. En notant à cet égard qu'une hormonothérapie antagoniste, dérivatrice de la réceptivité cellulaire, n'interdit pas des impulsions stimulatrices pour lesquelles la cellule dysplasique conserve son effectivité.

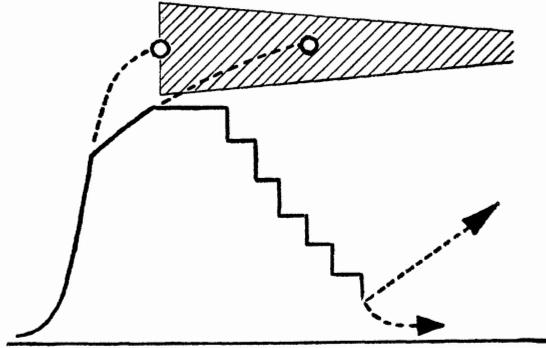
*
**

*
**

A ce stade de la procédure, les moyens mis en oeuvre aboutissent à modifier la courbe de Collins dans le sens de

- un étalement de la courbe sur l'abscisse du temps visant à dépasser la longévité du clone cancéreux.
- une réduction massive, avec mobilisation des individus les moins cinétiques et les plus dangereux, visant à un appauvrissement du clone néoplasique incompatible avec sa survie.

Il reste que le quantum éradicateur disponible est limité. Et "la résistance aux produits chimiothérapeutiques est considérée par beaucoup de chercheurs comme la seule raison, ou tout au moins la raison majeure de l'échec du traitement des cancers..." (Mathé).



Pour compléter la descension de la courbe jusqu'à un seuil de réduction assurant l'extinction du clone dysplasique, il conviendrait de disposer :

- A - Soit d'un agent chimiothérapeutique spécifique de la colonie cancérisée, n'agressant que ses cellules et respectant les autres colonies, au moins les sanguiformatrices.

Cet agent n'existe pas, pour aucune colonie : aucun toxique chimique n'est exclusif et spécifique d'une lignée cellulaire.

Le découvrirait-on que le problème ne serait pas résolu pour autant. Car son administration prolongée pourrait se heurter à l'instauration d'une résistance de la cellule néoplasique suivant une des modalités définies par Burchenal, nécessitant l'utilisation d'un autre agent. L'éventail chimiotoxique doit donc rester large et renouvelable.

Puisqu'on ne peut disposer d'un agent spécifique et exclusif, il convient de spécifier et de particulariser l'action de ceux que l'on utilise.

- B - Soit d'un procédé permettant d'exclure la lignée blanche, première colonie dont la défaillance implique l'abandon de la chimiothérapie, de l'action des agresseurs chimiques.

En agissant soit dans le sens d'une spécification de l'action chimiotoxique, soit dans celui d'une exclusion de la lignée blanche vis-à-vis des effets chimiotoxiques, ou mieux en combinant et en conjuguant les deux actions, on augmente au maximum le potentiel d'éradication pour accéder à l'une de ces modalités :

- l'extinction du clone cancéreux par un appauvrissement incompatible avec sa survie.
- la poursuite d'une action éradicatrice pendant un délai assez prolongé pour épuiser le potentiel végétatif du clone dysplasique en lui interdisant l'accès à la masse de léthalité.

Considérons successivement la spécification de l'action chimiotoxique, puis la protection de la lignée blanche.

Spécification de l'Action Chimiothérapique

Toutes les colonies cellulaires ont une fraction souche génératrice finie, limitée. Les hématopoïétiques n'échappent pas à la règle. La destruction d'une seule cellule génératrice est irréversible. Certes, en raison d'un patrimoine génétique surabondant, la compensation s'effectue par la suractivité des cellules-mères résiduelles. Et cette suppléance est rapide. Si l'on procède à une cytolysse par irradiation totale du lapin, la leucopénie "atteint son maximum au 3ème jour et coïncide avec le dépeuplement et l'arrêt de fonctionnement des centres leuco-formateurs"; elle est suivie "d'une augmentation progressive des leucocytes, à partir du 4ème jour, avec retour à la normale vers le 8ème jour" (Lacassagne).

"Chez l'homme, après des irradiations thérapeutiques d'une certaine importance et ayant porté sur une région plus ou moins étendue du corps, on observe les mêmes modifications de la formule leucocytaire que chez les animaux d'expérience: la leucocytose initiale est suivie d'une leucopénie, dont la réparation demande de quelques semaines à plusieurs mois" (Lacassagne). L'accumulation et la répétition des doses finissent par détruire la colonie leucopoïétique avec hypoplasie qui atteint un seuil incompatible avec la survie ou donne naissance à une prolifération supplétive dysplasique que constitue la leucémie.

C'est le même tableau de fond qu'on observe avec tout agresseur. Et c'est pourquoi le toxique chimique, quels que soient sa modalité et son rythme d'administration, permet une utilisation limitée par un quantum qu'on ne peut dépasser, et qui est défini par la leucopénie irréversible, celle qui s'institue avec l'appauvrissement progressif de la fraction génératrice de la colonie leucopoïétique.

L'altération des autres colonies a une traduction physiologique plus accessoire, en tout cas plus longuement supportable. "Les cellules néoplasiques sont considérées comme sensibles lorsque leur prolifération est inhibée par l'agent chimiothérapique à des concentrations qui n'altèrent pas de façon notable les tissus normaux indispensables à la vie. Elles sont résistantes lorsque leur prolifération n'est inhibée qu'à des taux toxiques pour ces tissus normaux: parmi ceux-ci s'inscrivent, en premier, la moelle osseuse, l'épithélium intestinal et les tissus nerveux" (Mathé).

Donc, "l'essentiel c'est d'éviter une réduction irréversible du capital de cellules-souches" (Mathé), une aplasie terminale succédant aux phases de granulopénie.

Comment y parvenir? En agissant soit sur le toxique soit sur la lignée blanche. Considérons la première possibilité.

Il est évident, puisqu'on ne dispose pas d'agent chimiotoxique spécifique de la cellule cancéreuse, que le problème du choix de l'agent est primordial..

- a) Il convient qu'il soit le plus adapté possible à la cellule-cible, de sorte que le quantum limité dont on dispose soit le plus efficace possible.
- b) Au surplus, il convient de disposer de plusieurs agents, en raison de la fréquente chimio-résistance que provoque une administration prolongée. C'est cette variabilité du comportement cellulaire vis-à-vis du toxique qui gêne la détermination rigoureuse et définitive des agents suivant les formes et les localisations. Les indications " ne résultent d'aucun motif physiologique ou pharmacologique, mais des seules connaissances des effets observés empiriquement des différents produits sur les divers cancers " (Mathé). Et ces indications sont en renouvellement permanent, en raison des apports constants de nouveaux produits. " Aux Etats-Unis, sur 50.000 produits essayés chaque année, un produit chimique sur 1000 a une action antitumorale certaine, alors que, pour la même quantité, il y en a 3000 qui soient carcinogènes ".

Comment donc spécifier, pour la cellule et le porteur concernés, l'action chimiotoxique ? Comment préciser la nature des divers toxiques dont l'utilisation devra être conjuguée ou alternée au cours de la procédure ?

A - Antimitogramme

La voie la plus élective serait de définir les agents les plus actifs par un antimitogramme préalable à la procédure, analogue à l'antibiogramme préalable à l'éradication des germes infectieux.

Cet antimitogramme répondrait à l'exigence définie par Denoix : " Le cancer est une maladie générale liée à la présence de cellules ayant des caractères particuliers qui ne pourront être atteintes que si nous disposons d'une méthode à la fois générale et spécifique ".

La réalisation d'un antimitogramme est-elle possible ?

- Son principe est simple. Il consiste à pratiquer ces cultures à partir de minimes fragments de la tumeur, primitive ou métastatique, et à observer quels sont les antimitotiques les plus actifs en les incorporant au milieu de culture.

Le problème de l'équivalence des actions lytiques sur la lignée leucopoïétique peut être aisément résolu. Les solutions incorporées aux fragments de culture doivent avoir une concentration nantie du même coefficient leucolytique. Il est d'ailleurs facile de définir statistiquement une fois pour toutes l'indice leucolytique de chaque produit, caractérisé par son coefficient moyen d'action.

Les méthodes actuelles de culture histiotypiques, en goutte pendante, ou organotypiques suivant méthode de Wolff, se prêtent à la réalisation d'un tel antimitogramme. " Par la facilité du passage à la vie in vitro au cours de la primo-culture et des premiers repiquages, la cellule cancéreuse ne se distingue pas de la cellule normale " (Le Douarin). Les cultures déjà entreprises au cours de la procédure pour se procurer les moyens d'une stabilisation cinétique facilitent l'exécution de ce test.

Issekutz San vient d'aboutir à une telle conclusion, sur un plan général (The chemotherapy of cancer). " Il aboutit à cette notion de sélectivité qui doit être exigée des produits retenus et, dans un but prophylactique, il suggère de tester toute substance cytotatique sur des cellules de tumeurs humaines fraîchement prélevées dans le but d'assurer surtout une véritable prophylaxie post-opératoire " (Pestel). Pourquoi cette limitation ? Est-ce parce que " une telle entreprise suppose un vaste programme qui déborde même des possibilités d'une nation et réponde à un impératif international " ?

En réalité la réalisation d'un test, même individuel, n'en paraît pas si difficile. Elle n'exige a priori aucune particularité technique autre que d'avoir déterminé préalablement les équivalences leucolytiques de la table des composés choisis. Toute organisation comportant un service de culture peut y procéder dès demain. L'interprétation des résultats ne peut être plus complexe que celle d'un antibiogramme ou de test allergologiques.

Au surplus, l'établissement d'un test général ne pourrait offrir des renseignements présentant la spécificité rigoureuse qui est recherchée. Peut-on se baser sur l'analyse histologique de la tumeur concernée, aussi précise soit-elle, pour en inférer que la cellule intéressée répondra électivement à un test général. Tant de facteurs de variabilité biologique, d'un sujet à l'autre, peuvent interférer !

L'action des agents cytolytiques sur les cellules de la tumeur réelle que l'on doit agresser est celle qu'il faut déterminer avec précision pour spécifier au maximum la procédure.

Et, même ainsi ajustée au mieux, cette détermination n'est pas absolue. Car certains composés se comportent différemment in vivo et in vitro. Telle la cyclophosphamide " dont la molécule, inactive, doit être scindée par des enzymes hépatiques pour livrer sa partie active ". Et, de plus, le milieu de culture peut favoriser la sélection artificielle de certains clones, dégagés de la contrainte métabolique de l'ethnie.

De sorte que, même individualisé, le test ne peut qu'être une approche.

B - Radioantimitogramme

Pour diversifier et enrichir la gamme des produits cytolytiques présentant une affinité pour la cellule cancéreuse concernée, et échapper à la chimio-résistance progressive, on dispose d'une autre voie qui est complémentaire.

Elle consiste à porter au sein de la cellule même une irradiation destructrice hautement sélective, quoique pas nécessairement exclusive. Comment ?

- En substituant à la drogue chimique, dans l'antimitogramme, un isotope à vie courte et en déterminant celui ou ceux que fixe électivement la cellule cancéreuse.

Ainsi définis, on peut les incorporer dans la panoplie qui sera utilisée au cours de la procédure, sous forme de composés radio-actifs dont le tropisme cellulaire est bien précisé et qui répondent à ces **critères** :

a - Le fait qu'ils soient susceptibles d'altérer, même plus électivement, la cellule saine homologue dont le métabolisme est plus rigoureux, n'a aucune importance. Au stade métastatique où nous nous situons, l'espoir d'une récupération par la lignée orthoplasique - si elle n'a pas d'ailleurs été

amputée - d'une dominance de réceptivité est abandonné. Au contraire, une action cytolytique ne peut que favoriser l'isolement anatomique souhaité de la dysplasie.

- b - Il faut que leur émission gamma soit suffisamment intense pour que leur action soit efficace.

C'est une simple question de choix.

- c - Il convient que leur toxicité chimique soit nulle ou réduite. Tout au moins pour la colonie que l'on désire protéger avant toute autre, la leucopoïétique.

Il est possible de ne retenir que les produits auxquels elle n'est pas sensible.

En ce qui concerne les autres colonies somatiques, la toxicité de chaque produit peut être d'un tropisme très différent de celui des toxiques chimiques associés dans la procédure. Ce qui permet une variabilité des atteintes qui favorisent la tolérance somatique.

- d - La neutralité immunologique doit être complète, pour éviter une intolérance rapide et surtout la stimulation de la colonie immunocytaire dont on doit induire à tout prix la quiescence pour éviter de la potentialiser aux agents chimiotoxiques.

- e - La vie de l'isotope doit être courte pour que l'agression radioactive s'éteigne d'elle-même après avoir été efficace ; de sorte qu'elle ne puisse se prolonger et affecter d'autres cellules somatiques qui deviendraient effectrices au cours de la cascade des assimilations successives.

● **La fixation radio-isotopique est-elle un phénomène général ?**

- La captation des sels métalliques par les tissus est un phénomène général. Elle s'effectue in vitro comme in vivo et leur effet toxique possible, même en dehors de toute radio-activité, est bien défini. " Verne et Sanié ont étendu l'étude de l'action des sels métalliques à toute une série de tissus en culture et notamment du foie, du rein et des organes nerveux. Ils ont ainsi constaté que pour chaque tissu il existe une sensibilité spécifique à l'action toxique des divers métaux. Ainsi l'épithélium rénal est dix fois plus sensible au plomb que les fibroblastes ".

C'est d'ailleurs la voie qui est actuellement empruntée par la recherche chimiothérapeutique (Barnett, Rosenberg, Univ. de Michigan), reprenant celle ouverte il y a 40 ans par Collier, Kraus, Taylor et les auteurs français.

● **Dispose-t-on de produits radio-actifs répondant aux critères ?**

- Ils sont commercialisés et la gamme en est large. Observons-en une nomenclature limitée à des substances de vie courte définie par leur période.

Notons qu'un choix préalable peut-être réduit aux produits que l'expérience démontre avoir une affinité histologique particulière. Notons aussi que, pour ceux dont la période est la plus longue, l'utilisation peut être limitée à un segment terminal de cette période.

Antimoine	122	2,74 jours	Etain	121	28 h.	Or	198	2,7 j.	Ruthenium	105	4,5 h.
Argent	111	7,5 heures	Europium	152	9,35 h.	Or	199	3,1 j.	Rhodium	106	30 sec.
Arsenic	76	26,5 h.	Gadolinium	159	18 h.	Osmium	191	14 h.	Samarium	153	47 h.
Arsenic	77	39 h.	Gallium	72	14 h.	Osmium	193	31 h.	Silicium	31	2,64 h.
Bismuth	210	5 j.	Holmium	168	27 h.	Palladium	109	13,5 h.	Sodium	24	15 h.
Brome	80	4,4 h.	Indium	114	72 sec.	Platine	197	18 h.	Strontium	87	2,8 h.
brome	82	36 h.	Indium	115	4,5 h.	Potassium	42	12,5 h.	Yttrium	90	64 h.
Cadmium	112	2,3 j.	Iode	132	2,3 h.	Praseodyme	142	19,2 h.	Technétium	99	6 h.
Cerium	143	33,4 h.	Iridium	194	19,7 h.	Prometheum	149	54 h.	Tellure	132	78 h.
Cesium	131	9,9 j.	Lanthane	110	40,2 h.	Protactinium	233	27 j.	Tungstène	187	24 h.
Cuivre	64	12,8 h.	Manganèse	56	2,6 h.	Rhenium	186	90 h.	Ytterbium	175	4,1 j.
Dysprosium	165	2,35 h.	Mercuré	197	23 h.	Rhenium	18	17 h.	Zinc	69 (1)	13,9 j.
Erbium	169	9,5 j.	Molybdène	99	67 h.	Rhodium	105	35,6 h.	Zinc	69 (2)	55 min.
Erbium	171	7,5 h.	Nickel	65	2,6 h.	Ruthenium	97	2,9 j.			

● **La cellule cancéreuse présente-t-elle des affinités particulières utilisables ?**

Ce ne sont pas nécessairement les mêmes métaux ou métalloïdes que fixent le clone dysplasique et la lignée orthoplasique.

En particulier en ce qui concerne les ions catalyseurs nécessaires à la synthèse des acides nucléiques. C'est ainsi qu'on connaît la haute teneur en zinc (Carcinogénèse p. 307) de nombreuses tumeurs. Il en est de même pour le manganèse : les résultats obtenus par Hahn et Sheppard dans la maladie de Hodgkin par un dioxyde colloïdal de manganèse contenant deux isotopes radio-actifs (Mn^{52} de période 6,5 jours et Mn^{54} de période 310 jours) témoignent de la boulimie de la néoplasie pour les catalyseurs substitutifs lorsque, en cytopoïèse active, elle doit assurer ses syntèses nucléiques. Cette absence de sélectivité s'étend au cuivre (id. p. 107).

On peut mettre à profit cette absence de sélectivité pour offrir à la cellule dysplasique des ions substitutifs radio-activés après les avoir définis. Leur période se prête d'ailleurs à une telle action.

L'importance de la fixation radio-active par la cellule dysplasique ne constitue pas nécessairement un critère d'activité. Elle peut être pondéralement faible, échappant au contrôle scintigraphique tout en étant très élective et suffisante pour altérer la synthèse des acides nucléiques. De sorte que l'indice pycnotique en constitue un test d'activité plus que l'auto-radiographie ou la scintigraphie.

● **Les véhicules de l'isotope sont-ils connus ?**

La scintigraphie diagnostique apporte régulièrement une moisson de renseignements sur la fixation et le support qui véhicule l'isotope.

Produits radioactifs employés en scintigraphie
(le radioélément est souligné)

ORGANES A SCINTIGRAPHIER	PRODUITS	MÉCANISME DE LA LOCALISATION	AUTRES LOCALISATIONS A CONNAÎTRE
Cerveau	$Tc^{99m}O_4^-Na^+$	Diffuse dans l'espace extra-cellulaire de la tumeur.	Voir ci-dessous à propos de la thyroïde.
Foie	Colloïde d' Au^{198} ou marqué au Tc^{99m}	Micelles captées par le système réticulo-endothélial si elles ont des dimensions convenables.	Rate, moelle osseuse.
Os	$(NO_3)_2Sr^{87m+}$	Retenu au niveau des foyers de remaniement osseux.	
Pancréas	Méthionine marquée au Sr^{87}	Captée par les cellules des acini. Entre dans la composition des enzymes.	Foie, anses jéjunales.
Placenta	Hématies marquées au Tc^{99m}		
Poumons	Magroaggrégats de sérumalbumine marqués à l' I^{131} ou au Tc^{99m}	Arrêtés à leur passage dans les capillaires du poumon pour peu qu'ils aient des dimensions convenables.	
Rate	Hématies marquées au Tc^{99m}	Séquestrées par la rate à condition d'être prétraitées.	
Reins	Diurétique marqué au Hg^{203}	Concentré par les cellules tubulaires.	Foie, rate.
Thyroïde	$I^{131}Na^+$ et $Tc^{99m}O_4^-Na^+$	Concentrés par les cellules vésiculaires. L' I^{131} entre dans la composition des hormones.	Glandes salivaires et gastriques, plexus choroïdés.

● **La voie thérapeutique est-elle utilisée ?**

L'irradiation isotopique est une modalité séduisante d'intervention parce que " une fois introduit dans la circulation générale le produit va naturellement là où il doit aller... ce qui explique que la scintigraphie rende plutôt compte d'une fonction que de la morphologie d'un organe ", Proportionnelle à la réceptivité de la cellule, la fixation intéresse les cellules les plus actives, ce qui est le cas de la cellule cancéreuse stimulée.

La voie thérapeutique est ouverte. C'est ainsi qu'un dérivé de la chloroquine marqué à l'iode 125 (I 125 NM 113) se fixe électivement sur les mélanomes. Son injection chez l'homme délimite l'extension de la tumeur elle-même, fait la part des adénopathies cancéreuses et simplement inflammatoires, découvre les adénopathies profondes non palpables. Ainsi l'extension des mélanomes malins peut être délimitée par cette substance " (PM 69 n° 14).

A cette délimitation diagnostique est venue s'adjoindre la " radiothérapie endolymphatique " ou " lymphographie isotopique " suivant techniques de Wallace et Chiappa. Mais, limitée par le parcours des corpuscules bêta et de leur pouvoir ionisant, " l'irradiation endolymphatique ne peut prétendre qu'à traiter des métastases d'un diamètre égal ou inférieur à 3 mm. Il n'y a rien à attendre de cette irradiation sur une grosse et épaisse métastase " (Guérin, Roy, PM 13.12.69).

Protection Leucopoïétique

- 1° - La première des conditions est de maintenir le plus possible la colonie leucopoïétique en quiescence, d'éviter que sous l'influence d'une stimulation les cellules génératrices sortent en nombre de leur phase Go et deviennent ainsi vulnérables au chimio-toxique.

Ce qui implique qu'aucune **infection** ne vienne la solliciter. Celle-ci peut être connue, ou subintrante, ou sans traduction clinique et torpide, évoluant à bas-bruit et par décharges infectieuses asymptomatiques.

Une couverture antibiotique à large spectre est donc nécessaire préalablement et pendant les phases d'action antiméiotique.

Elle peut être suspendue pendant les phases d'inhibition de la cinétique, d'autant qu'il apparaît que l'antibiothérapie au long cours peut favoriser la dysplasie - probablement en raison des éléments nutritionnels qu'elle trouve dans les levures.

- 2° - La seconde condition est d'éviter un contre-sens biologique, actuellement généralisé, apparemment irréductible en dépit des objurgations de Mathé, qui consiste à mobiliser les cellules génératrices de la série blanche pour mieux les fusiller, en utilisant des **stimulateurs leucotropes**.

L'attention du thérapeute reste en effet fixée sur le bilan hématologique périphérique qu'il tente de maintenir à un niveau acceptable, tout en ignorant la souche génératrice qui seule importe. "Ce qui est important ce n'est pas d'éviter à tout prix une granulopénie. L'essentiel c'est d'éviter une réduction irréversible du capital de cellules-souches. Or, une partie de celles-ci est en Go, c'est-à-dire hors du cycle, dans un état quiescent" (Mathé). Il est pour le moins inopportun de la sortir de cette quiescence pour la détruire.

- 3° - C'est pour la même raison qu'il convient de proscrire une stimulation de l'hypersensibilité retardée. C'est une mode qui se généralise par l'utilisation de vaccin : B.C.G., vaccin antioquelucheux, antigonoocque, propidon.

Elle a pour fondement la vision suivant laquelle le cancer se développe parce que la défense immunitaire est "débordée" et qu'il convient donc de la stimuler. Elle est étayée par les résultats obtenus par "l'immunothérapie non spécifique" dans la leucémie lymphoblastique.

Le résultat en est que - hors le cas de la colonie immunocytaire pour laquelle cette stimulation est nécessairement favorable puisqu'elle potentialise l'action chimiothérapique - toute **stimulation antigénique** mobilise la lignée blanche, la rend plus vulnérable et accélère son hypoplasie en réduisant par le fait même le quantum éradicateur chimique disponible.

L'absence de résultat en matière de néogénèse générale ne changera rien à cette attitude, tant que l'on ne prendra pas conscience que l'immunothérapie est en fait une homéothérapie immunocytaire, qu'elle est donc active pour la colonie immunocytaire mais ne peut concerner qu'elle, quelles que soient ses modalités. Elle est l'application, limitative pour une colonie - et avec les résultats heureux que l'on sait - de la mise en oeuvre d'un mécanisme biologique généralisable à la totalité des colonies suivant un principe identique et des modalités adaptées à chacune.

- 4° - Dans un sens positif, on a évidemment tenté de **protéger** la colonie leucopoïétique contre l'effet chimio-toxique : androgènes, cystéine, thiosulfate de sodium, mercapto-amino-éthane et butane, viscum album, phyto-hémagglutinine, etc... Mais une cellule génératrice perdue est perdue. On peut évidemment stimuler la cytopoïèse des résiduelles, mais cela n'allonge pas le délai d'hypoplasie intolérée ou l'effondrement de la neutrocytose.

On a donc tenté de préserver la moelle osseuse par ces procédés mécaniques : garrot artériel aux racines des membres, occlusion endo-aortique par ballonnet, perfusions en circulation exclue permettant une chimiothérapie locale. Leur utilisation est évidemment limitée dans le temps et le renouvellement.

On en arrive naturellement à compenser ce qui est perdu par la greffe de moelle osseuse. Elle consiste, " une fois l'effet cytotoxique du produit chimique épuisé, à injecter au sujet, par voie veineuse, ses propres cellules médullaires prélevées avant l'administration de la substance et conservées à - 70°. Cette transfusion de cellules maintenues vivantes permet une véritable greffe autologue qui assure une restauration rapide de ce tissu et du sang." (Mathé). C'est une procédure qui reste d'exception parce que la chimiothérapie qui lui succède en négative l'effet, et parce que l'inanité - statistiquement fondée - de toute thérapeutique à visée curatrice du cancer métastasé décourage actuellement le thérapeute.

- 5° - Dans un sens encore positif, on tente de limiter l'utilisation des drogues à celles qui **respectent les cellules en interphase**. " Tandis que l'administration continue de composés actifs sur les cellules en G₀ ne peut être poursuivie pendant longtemps, l'administration intermittente de composés respectant les cellules en G₀ peut l'être pour des durées considérables " (Mathé).

Procédé utile, mais limitatif. Il interdit les conjugaisons potentialisatrices d'activité (Israël), ne permet pas surtout de compenser les accoutumances et la chimio-résistance progressive en variant les armes, et réduit l'arsenal à la vinblastine, au méthotrexate et son contre-poison acide folinique. En fait, c'est toujours la phase mitotique qui est la plus sensible et la quiescence totale constitue un écran protecteur, même en ce qui concerne l'importante famille de la moutarde à l'azote (cyclophosphamide).

- 6° - Reste la **transfusion** ? Elle constitue un apport numérique médiocre. " Si l'on veut corriger un déficit en globules blancs, les transfusions de sang total sont inefficaces : la raison en est que l'immense majorité des globules blancs vit

en dehors du sang". Les renouveler fréquemment ? Ce n'est pas d'une nocivité négligeable en raison de la fréquence des infestations virales dont le taux d'incidence hépatotrope est de 1,5%, s'élève à 8% lorsque 20 flacons ont été transfusés et que pour la plasmathérapie cette incidence varie de 1,5% à 12% (Cachin). C'est aussi aller à l'encontre du but recherché qui est d'éviter la mobilisation de la colonie immunocytaire.

Comment sortir de ce labyrinthe ?

Nous proposons d'observer un mécanisme biologique susceptible d'adaptation au problème. Il aboutit à la constitution et l'utilisation d'un POOL BLANC, c'est-à-dire d'une réserve de globules blancs, constituée préalablement à la procédure, avec les propres cellules du sujet, facilement conservée par congélation, et administrée au cours des phases de stimulation. Le but est d'induire la quiescence de la colonie leucopoïétique et, ce faisant, de diminuer sa cytopoïèse et sa vulnérabilité à l'agent cytolytique utilisé.

Quels sont les fondements d'une telle proposition et les moyens de réalisation ?

A - " Lorsqu'une neutropénie sanguine apparaît les cellules-souches en Go sont appelées dans le cycle par des mécanismes compensateurs " (Mathé). Lorsque la neutropénie disparaît, les cellules-souches sont ramenées en Go par les mêmes mécanismes compensateurs. Compenser la neutropénie, c'est favoriser le Go et la quiescence.

B - L'état qualitatif des cellules blanches circulantes fonctionnelles intervient-il ? Autrement dit, une altération des cellules circulantes influence-t-elle le mécanisme équilibrateur et la simultanéité d'une action éradicatrice peut-elle influencer ?

- Non, car la cellule fonctionnelle, non mitotique, est insensible.

Si l'on tente de l'altérer par une agression destructrice, elle y est indifférente. " Les leucocytes irradiés directement, in vitro, supportent sans être détruits ni modifiés de très fortes doses de rayons " (Lacassagne, Gricouff). Et les auteurs, " en mettant des leucocytes normaux dans du plasma prélevé après une forte irradiation, ont constaté que ces leucocytes avaient le même comportement qu'en plasma normal ". Dès 1923, Jolly et Lacassagne avaient démontré que " dans du sang irradié in vitro à des doses énormes, par rayons X ou gamma, on trouve des leucocytes vivants et mobiles pendant aussi longtemps que dans une goutte de sang témoin non irradiée ".

C - En fait, seule la fraction cellulaire-souche génératrice importe.

" On peut conclure que les variations numériques des éléments du sang s'expliquent surtout par les altérations des organes sanguiformateurs très radio-sensibles " (Lacassagne, Gricouff). De sorte que si l'on augmente progressivement l'agression des cellules-souches, on observe successivement une stimulation cytopoïétique passagère par compensation émanant des clones non altérés, puis une leucopénie dont la réparation requiert un délai de plus en plus prolongé avec l'appauvrissement du stock cellulaire-souche ; et enfin une hypoplasie ou aplasie irréversible lorsque le patrimoine cellulaire générateur est épuisé.

Quel est l'effet du sérum d'animal irradié sur les lymphocytes : " Murphy, Heng Liu et Sturm ont bien constaté une différence entre l'effet

du sérum de rats irradiés et celui du sérum normal sur les lymphocytes, mais nullement dans le sens d'une action nocive : on trouvait un plus grand nombre de mitoses en sérum d'animaux irradiés qu'en sérum normal". (id.) - Comme toujours, les mécanismes biologiques agissent dans le sens du maintien des équilibres particuliers qui aboutit à l'équilibre général du milieu intérieur.

D - Tentons une expérience.

Greffons à un sujet une cellule leucopoïétique douée d'un pouvoir de prolifération indéfini. Qu'advient-il, lorsque la pullulation de cette cellule est extrême, sur la lignée souche normale du sujet ? - Une quiescence cytopoïétique.

Bien entendu, on ne peut procéder à cette expérience mais la nature s'en charge. Dans la leucémie aiguë, caractérisée par la pullulation indéfinie d'une cellule privilégiée, "l'examen du sang permet de constater une leucocytose qui atteint 20.000 à 200.000 suivant les cas, mais qui peut également ne pas exister, toute l'altération pathologique se résumant dans l'apparition d'un élément anormal qui prédomine dans la formule sanguine où il peut atteindre 90 %, **alors que le nombre des autres globules blancs diminue parallèlement**" (Savy).

Mêmes constatations si l'on accentue la spécificité de cette expérience

- Dans la leucémie lymphoïde chronique "l'hyperleucocytose porte sur une seule variété de leucocyte, le lymphocyte vrai, dont le pourcentage atteint 90 à 95% au lieu de 30. Il n'y a pas de myélocytes, et si les polynucléaires s'observent encore, ils sont très diminués en nombre" (Savy).
- Pour la myéloïde, "quant aux éléments de la série lymphoïde, les lymphocytes ont gardé leur chiffre normal (1200 par mc avec un très faible pourcentage de 1%" (id.).
- De sorte que, "si on a affaire à une leucémie, on observera une leucocytose sanguine avec modification de la formule leucocytaire dans le sens leucémique", bien entendu (Cottenot, Cherigé). Mais la quiescence induite de la lignée orthoplasique peut finir par être associée à celle du clone dysplasique. "Dans quelques cas cependant, et en particulier dans des cas de leucémie lymphoïde ou de leucémie aiguë, la leucocytose est remplacée par la leucopénie, et la leucémie ne fait pas sa preuve par l'examen de l'hémogramme" (id.).

E - Les mécanismes compensateurs influent donc sur la cinétique cellulaire-souche quel que soit l'état de l'élément circulant, qu'il ait été agressé, altéré ou qu'il soit ortho ou dysplasique. On pouvait s'en douter depuis que Binet démontra que l'action inhibitrice sur la cinétique cellulaire des apports homologues n'impliquait pas de spécificité, qu'elle pouvait être obtenue par des protéines structurellement identiques allo ou même xénogéniques.

La démonstration la plus brillante en est le protocole thérapeutique actuel des "vaccinations" par cellules leucémiques dans la leucémie aiguë lymphoblastique. (Mathé).

De remarquables rémissions sont en effet induites en conjuguant une action chimio-cytologique et l'injection répétée et régulière de cellules leucémiques prélevées chez des malades par centrifugeuse IBM, mélangées, irradiées

in vitro à 4000 rads, ce qui les rend incapables de se diviser, et même en limitant la procédure à ces injections à l'exclusion de toute autre thérapeutique. La quiescence des lignées ortho et dysplasique a pu être maintenue pendant actuellement 4 ans. Il est même possible qu'elle puisse être tellement prolongée qu'elle aboutisse à la guérison en interdisant à la dysplasie l'accès au seuil massique de léthalité pendant un délai suffisamment prolongé.

Ces effets sont interprétés comme de déterminisme "vaccinal", en dépit du soin apporté à réduire les substances injectées à des broyats stériles, complètement abiotiques, constituant en fait de simples protéines spécifiques dont l'administration provoque la quiescence de la colonie homologue.

Le terme d'homéothérapie immunocytaire serait plus adapté car ces apports blancs constituent une modalité d'application à une colonie particulière d'un mécanisme général applicable à toute autre en utilisant les protéines cellulaires homologues adéquates.

*
**

On peut envisager d'utiliser les mécanismes régulateurs en recourant à un POOL BLANC de cellules autogéniques pour induire la quiescence de la souche leucopoïétique préalablement à chaque phase d'attaque chimiothérapique du cancer. Ce faisant, on diminue la cinétique leucopoïétique, on maintient ou l'on ramène à la phase G₀ le plus grand nombre de cellules-souches que la quiescence induite protège ou rend moins vulnérables.

On acquiert la possibilité de prolonger les actions chimiques dans le but d'atteindre le délai requis pour que la dysplasie s'éteigne, par minoration massique incompatible avec sa survie ou par épuisement de son potentiel cinétique.

Cette procédure serait élective pour rendre suffisant l'arsenal chimique actuel, non spécifique - dans l'attente que soient définis des agents plus spécifiques de chaque colonie cellulaire - en protégeant la colonie la plus sensible et la plus fragile, celle dont l'hypoplasie arrête la poursuite de l'action chimique avant le délai nécessaire pour que la courbe de Collins ne puisse plus accéder au cône de léthalité.

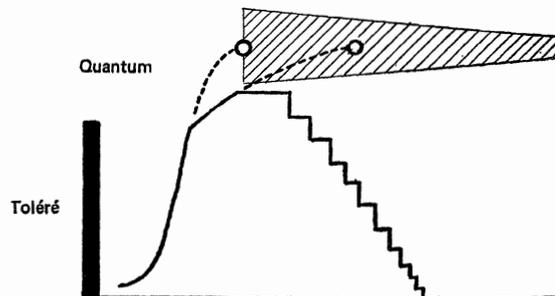
La centrifugeuse IBM permet de réaliser un tel pool blanc. Le sang, prélevé dans une veine, est centrifugé. L'appareil sépare les polynucléaires ou les lymphocytes, et réinjecte ce qui n'est pas prélevé dans une autre veine. " Dans une séance de 5 heures, il parvient ainsi à isoler 10 milliards de polynucléaires ou lymphocytes ".

- a - Le problème de conservation est résolu par congélation à -70°C
- b - Le risque d'ensemencement par quelques cellules néoplasiques est accessoire. A la période métastatique, on n'en est plus à quelques cellules près, et l'utilisation du pool étant contemporaine d'une action éradicatrice, ou immédiatement préalable, les chances qu'une cellule puisse se fixer et instaurer sa propre exponentielle de pullulation sont nulles. Une stérilisation in vitro à 4000 rads du pool peut d'ailleurs être effectuée.

- c - Quoique " la difficulté de réalisation que constitue la maladie allogénique semble suffisamment contrôlée par l'incubation à 37°C pendant 2 heures ou 1 heure des cellules " (Mathé), il convient de s'en tenir à des cellules strictement autogéniques pour éviter une stimulation de la colonie leucopoïétique qui, aussi faible soit-elle, irait à l'encontre du but recherché.
- d - De surcroît, " le sang ne contient pas que les granulocytes et les lymphocytes, il renferme aussi les monocytes et surtout des cellules-souches ". Ce qui offre la possibilité de mini-greffes de cellules autogéniques soit en fin de procédure soit au cours de celle-ci si l'hypoplasie leucopoïétique oblige à la suspendre d'une manière prolongée ; les éléments amitotiques injectés devant avoir le destin de leurs congénères et commencer à disparaître le 3ème jour, ils ne gênent pas la prise d'un mini-greffon, ce que provoquerait une quiescence induite trop prolongée.
- e - Le prélèvement peut être réalisé à plusieurs reprises, avant toute action chimiothérapique ; la constitution d'une telle réserve peut être préalable à toute affection cancéreuse et être réalisée ou renouvelée par exemple à l'occasion de la procédure préventive annuelle.

En conclusion, plutôt que d'intervenir après, avec une visée compensatrice ou restauratrice (" On peut, dans le cas de tumeur non myelotrope, prélever la moelle osseuse du sujet avant la chimiothérapie, la conserver à -70°C et la lui retransfuser après chimiothérapie en cas d'aplasie gravissime " (Mathé), **IL EST PREFERABLE D'INTERVENIR AVANT** ou pendant, en usant des possibilités qu'offrent les mécanismes régulateurs homéostatiques.

Par l'augmentation du quantum éradicateur, la procédure tend à compléter la transformation de la courbe exponentielle de Collins en courbe en cloche de Gauss, ce qui est l'objectif.



Procédure avec augmentation du quantum éradicateur

Systematisation

des Interventions

" Nous concluons en soulignant un fois encore que l'essentiel de la carcinologie est le choix d'un plan thérapeutique coordonné utilisant au mieux les procédés à notre disposition et recherchant toujours la solution la plus simple tout en étant la plus efficace " (Denoix).

La solution la plus simple consiste à coordonner les actions dans un plan ayant pour objectif de transformer la courbe exponentielle de Collins en courbe en cloche de Gauss.

Ce qui implique qu'on abandonne une vision purement éradicatrice et cela pour une raison qui la condamne : l'action éradicatrice ne porte que sur la cellule active et c'est la fraction quiescente qui tue, parce que c'est elle qui, invulnérable, aboutit progressivement à la masse de létalité de 10^{12} cellules qui est intolérée par l'organisme.

Il importe donc moins, au stade métastatique, d'obtenir une cytolyse maximale qui n'offre qu'un sursis que d'épuiser le potentiel cinétique des clones déjà organisés et d'interdire la fixation de nouveaux clones.

Ce qui aboutit à une procédure devant être efficace, prolongée, tolérée et continue.

1° - Efficace -

La cytolyse doit être au moins équivalente à la pullulation. Elle doit même tendre, pour éviter une visée trop basse, à être réductrice de la masse dysplasique par des actions répétées de stimulation de la fraction quiescente.

C'est pourquoi il ne convient pas " d'empêcher l'émergence des clones résiduels ". Bien au contraire, il est nécessaire d'aller les chercher dans leurs bas-fonds cryptiques, de les stimuler aux fins de les sensibiliser et d'épuiser plus rapidement, du même coup, leur potentiel cinétique résiduel. C'est en draguant régulièrement le sédiment cellulaire inactif qu'on peut l'empêcher d'atteindre la masse létale de 10^{12} cellules.

Les agents modérateurs de la cinétique ne font que doter la dysplasie d'une hibernation biologique qui reporte l'émergence ou la pullulation active à une période ultérieure. Ils doivent être couplés à la stimulation qui " mûrit " l'abcès dysplasique. Leur rôle est de réduire la carcinémie interphasaire et de permettre les pauses nécessaires dans la procédure active.

2° - Prolongée -

La procédure doit être maintenue au-delà du délai de longévité du clone dysplasique, c'est-à-dire 6 ans pour la grande majorité des cas.

" Cela veut dire que parmi les malades qui ont atteint, en parfait état, la cinquième année, il y en aura bien peu chez lesquels une nouvelle manifestation du cancer pourra survenir. La probabilité d'un tel événement est en moyenne de l'ordre de 5 à 10% et le délai de survenue très variable " (Denoix).

Quand l'observateur n'assiste pas à l'extinction du clone dysplasique, c'est que ce dernier a tué le porteur avant cette échéance. Il est donc nécessaire pour le thérapeute de coordonner son action pour franchir ce cap. Et il doit y parvenir sans être démuné de moyens d'action.

Il doit en effet rester armé parce que l'extinction du clone est précédée d'une explosion d'aneuploïdies.

- Cela n'a rien de singulier car l'aneuploïdie constitue le mode normal d'extinction d'une lignée cellulaire, même orthoplasique. Aucune n'y échappe, et la lignée dysplasique, dont le génome est déjà instable, obéit plus qu'une autre à la règle.

Cette aneuploïdie terminale se traduit cliniquement par l'explosion d'évolutivité terminale que présentent même des néoplasies naturellement torpides et à temps de doublement élevé, comme les formes parotidiennes. La loi de Foulds rend compte de ce feu d'artifice de désintégration et de dislocation du génome lorsque la fusée clonale a épuisé sa poudre, c'est-à-dire son potentiel cinétique intrinsèque: "l'évolution interne de la tumeur se fait vers la dé-différenciation et vers une plus grande capacité d'agression". La tumeur primitive étant le clone le plus ancien est donc celui dont l'observateur a le plus de chances de pouvoir assister, du vivant du porteur, à cette aneuploïdie richement polymorphe, alors que les clones métastatiques qui en dérivent en sont encore au stade de la différenciation.

Le thérapeute doit rester armé parce qu'au sein de cette mosaïque multiforme, ce poudroïement terminal d'aneuploïdies, peut se trouver un mutant privilégié par une cinétique indéfinie. Chaque clone qui arrive à la fin de son potentiel cinétique présente cette aneuploïdie. La plus fréquemment observée est naturellement celle de la tumeur primitive qui, étant le clone le plus ancien, présente en vieillissant une dédifférenciation alors que les clones métastatiques, qui ont pris le relais homéostatique, en sont encore au stade de la différenciation.

L'apparition d'un tel mutant hypercinétique n'a aucune importance pratique si la procédure est maintenue et l'empêche de se fixer, car elle ratisse et élimine facilement les cellules les plus actives, qui sont aussi les plus vulnérables.

3° - Tolérée -

Cette nécessité de conserver jusqu'au bout une possibilité d'action implique que la procédure soit assez tolérée pour que les colonies somatiques essentielles les plus sensibles, c'est-à-dire les hématopoïétiques, n'atteignent pas une hypoplasie acculant à l'abandon prématuré du traitement.

4° - Continue -

Tout hiatus dans l'action cytolytique ou inhibitrice de la cinétique se traduit par une reprise automatique de la végétation. "Après la chimiothérapie les cellules qui ont survécu prolifèrent selon la même cinétique qu'avant la chimiothérapie" (Mathé).

De sorte que la procédure doit être permanente pour interdire à de nouveaux clones de se fixer à l'occasion d'une césure dans le contrôle de la cinétique cancéreuse.

Happer au passage la fraction cellulaire active n'est donc pas suffisant pour arrêter la pullulation: "actuellement, nous nous inspirons de la cinétique cellulaire dans l'administration de certaines drogues. Après une période d'induction intensive, la chimiothérapie est administrée à intervalles réguliers pendant de courtes périodes. Nous espérons ainsi saisir chaque cellule pendant la phase concernée" (Denoi). Comme toutes les cellules ne sont pas simultanément au même stade de leur cycle, ne serait-ce qu'en raison "de la variabilité très vraisemblable de la vitesse de multiplication des diverses cellules d'une tumeur"

(Kreis) et que de surcroît la période mitotique est très brève par rapport à l'interphase, il n'est pas possible à des actions chimiothérapeutiques itératives d'inhiber la pullulation de la fraction cellulaire active et encore moins de réduire la fraction quiescente et sa progression. Elles doivent donc être couplées avec des actions inhibitrices de la cinétique intercalées entre chaque agression chimique ; ce qui permet en outre les pauses nécessaires à la restauration des colonies somatiques atteintes par la procédure chimique.

Extrayons la **ligne directrice** du système biologiquement capable de rompre le profil de la courbe de Collins.

La néoplasie a et aura toujours, quoiqu'on fasse, une végétation de mode exponentiel. Cela procède du fait que chaque cellule-fille est génératrice.

Mais la fonction de la courbe exponentielle est variable suivant les formes : " Le temps de doublement de la leucémie aiguë lymphoblastique est de 4 jours " (Mathé), celui du cancer bronchique épidermoïde est de 21 jours et celui du cancer bronchique anaplasique de 480 jours de sorte " qu'il est à peine une affection maligne " (Israel).

Le premier objectif est de modifier le rythme d'accroissement si la forme concernée ne présente pas une cinétique favorable telle qu'elle tende à devenir "à peine une affection maligne".

Ce préalable étant réalisé, la cytolyse est destinée à permettre la survie du porteur pendant le temps nécessaire à l'épuisement de la cinétique intrinsèque du clone. Elle doit viser moins la fraction active, fragile et vulnérable, que le sédiment cryptique et quiescent parce que c'est lui qui constitue la composante essentielle de la masse intolérée qui sera létale à 10^{12} cellules.

*

**

Pour **schématiser** la procédure, reprenons l'exemple du cancer mammaire dont nous avons observé la dynamique.

Considérons et figurons (p. 139) un cas évolué survenant chez une femme oestrogéno-active, avec métastases ganglionnaires régionales et viscérales n'ayant pas atteint un stade de pullulation situé à la limite de l'intolérance et interdisant toute tentative éradicatrice. (avec reports raisonnés à Carcinogénèse : C ou cancer : K).

A - L'action débute par une couverture anti-mitotique immédiate.

Elle est indispensable pour donner un coup d'arrêt à la pullulation qui approche dangereusement de la masse létale de 10^{12} cellules.

Elle suffit pour éradiquer les cellules actives et empêcher la fixation d'éléments cinétiques de la carcinémie capables d'instaurer de nouveaux clones métastatiques. Ce coup d'arrêt permet d'établir le bilan, de programmer la procédure et de préparer les actions futures.

Cette action cytolytique réduit la masse dysplasique d'une faible fraction.

Au cours du délai de grâce ainsi consenti par le " refroidissement " et qui ne peut être prolongé parce que l'épuisement de la colonie leucopoiétique s'instaure simultanément, le biotope cellulaire doit être conditionné par l'exclusion de tous les facteurs favorables à la végétation cancéreuse.

- Ce qui implique tout d'abord la réduction maximale des apports glucidiques pour lesquels on connaît la boulimie de la cellule cancéreuse. " Les tumeurs consomment

- d'autant plus de sucres qu'elles sont riches en cellules actives" (Mauriac, Bonnard, Braustein). (C 153) et l'on comprend l'influence aggravante des apports glucidiques (Moresti, Rondoni).
- L'excès d'ingestats, la suralimentation quantitative ou richement eutrophique est à bannir. A cet égard, l'anorexie du cancéreux évolutif, élective pour les substances riches en trophènes, traduit un mécanisme réflexe de finalité biologique de défense. (C 152). Elle est à respecter si elle n'aboutit pas à une hypoplasie rapide. Sa correction ressort plus de la réduction de la néoplasie que d'une surcharge diététique activant la cytopoïèse dysplasique, obérant les émonctoires et précipitant la toxicose.
 - L'insulinothérapie est un adjuvant (10 à 30 unités). Son effet a été interprété diversement (effet insulinique direct d'hyperoxygénation pour Koroljow, blocage de la polymérase activante de la croissance cancéreuse pour Heuson). Il est plus simple d'observer qu'elle frustre la dysplasie du support glycogénique que sa dynamique requiert. Il est indiscutable que l'association de l'insuline permet un traitement plus efficace (Reboul, Bellet, Lachaize) par l'augmentation des doses de l'antimitotique et la tolérance sanguine, et par l'étalement plus court du traitement.
 - Un pH acidotique du biotope cellulaire est "défavorable au développement de la cellule cancéreuse". Le fait est connu depuis que Warburg l'établit en 1926 et fut démontré par Reding. (C p. 109, 158, 159).
Il est souhaitable d'instituer une médication acidifiante maintenant abaissée la réserve alcaline, en suspendant d'abord les ingestats alcalins excessifs, en favorisant ceux d'acides fixés qui toutefois sont normalement rapidement compensés. La réduction anorexique des ingestats et celle des glucides vont dans le sens acidisant.
La flexion acidotique est renforcée par une thérapeutique magnésienne, acido-ascorbique, salicylique et pyretique. (C 163, 164).
 - Certains apports vitaminiques (B 6 favorisant le cancer expérimental, A et groupe B alcalosantes) et les stimulants leucotropes abusivement utilisés pour accélérer la correction de la leucopénie et sensibilisant la fraction cellulaire-souche sont à proscrire. (K. p. 129).

Pendant cette phase AB, l'irradiation de la tumeur primitive et des éléments métastatiques les plus massifs est instituée, sans visée ni dose éradicatrices mais dans le dessein d'un "refroidissement" focal préopératoire et d'une inhibition générale de la cytopoïèse néoplasique. (K. p. 99).

L'irradiation porte simultanément sur les ovaires, dont l'effet stérilisateur sera acquis après 3 ou 4 cycles. Elle n'est pas à négliger nonobstant l'hypophysiolyse qui lui succède, car l'absence de stimuline hypophysaire ne tarit pas immédiatement et totalement la sécrétion oestrogénique mais ne fait que la réduire à un taux incompatible avec les cycles.

En effet, le stroma ovarien a une activité; cette fonction thécale n'est pas liée aux follicules et résiste longtemps, même après la ménopause (PM. 1-XI-69). Quoique sous la dépendance de la LH, il reste qu'une masse stomale résiduelle même non activée constitue un reliquat qu'il convient de stériliser pour parfaire le tarissement de l'anabolite spécifique qui est alors réduit à l'oestrogéno-sécrétion surrénalienne de vicariance.

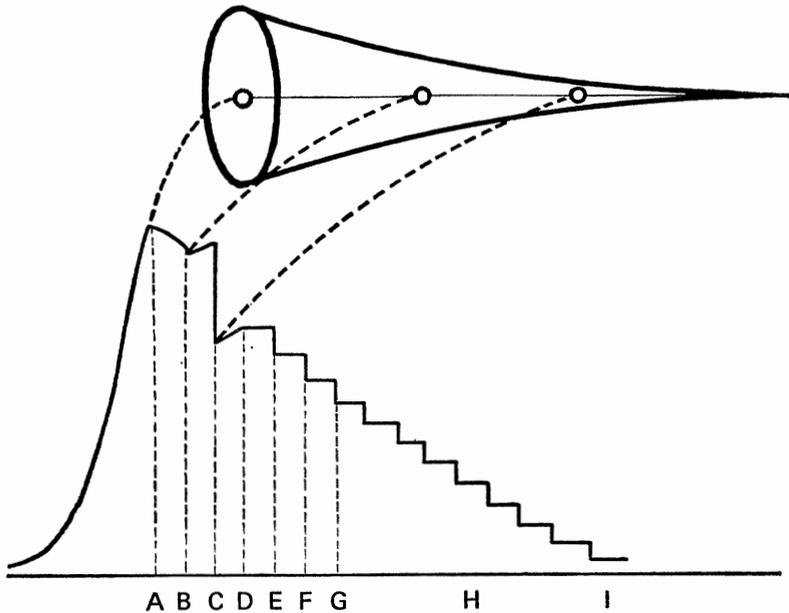
- B - L'isolement de la métastase doit être pratiqué dans les délais les plus rapides.

Dans l'exemple retenu, correspondant à une pullulation déjà très avancée sur la pente ascensionnelle de la courbe de Collins et susceptible d'accéder rapidement au cône de léthalité, le plus urgent est de modifier la fonction de l'exponentielle.

Ce qui est atteint par l'hypophysiolyse, intervention bénigne et rapide (K. p. 83), pratiquée sans discontinuité avec chimio-radiothérapie qui la précède.

La phase post-opératoire est mise à profit pour organiser le pool blanc par centrifugeuse (K. p. 133), sous couverture antibiotique. Cette der-

nière a pour but d'interdire la poussée évolutive d'une possible infection latente.



La ponction blanche requiert en outre que la chimiothérapie soit arrêtée depuis un délai suffisant pour qu'aucune action toxique rémanente n'atteigne la colonie leucopoïétique que la ponction va stimuler et donc sensibiliser à la croque.

- C - Lorsque la fonction de la courbe de Collins a été ainsi modifiée et l'isolement biologique complété par l'effet stérilisateur de l'irradiation ovarienne, l'isolement anatomique est pratiqué.

Il implique la mastectomie bilatérale (K. p. 75). Cette intervention élimine les effecteurs normaux de l'anabolite et la réceptivité se reporte alors exclusivement sur les îlots métastatiques. L'intervention est pratiquée sous thioepa (K. p. 23). Cette couverture antimittotique est indispensable pour éviter une stimulation compensatrice immédiate de la cytopoïèse néoplasique, un " coup de fouet " opératoire (K. p. 100 et 101) dont la finalité rééquilibratrice serait de rétablir le niveau homéostatique préexistant.

- Le résultat en est une réduction de la masse dysplasique.
- En outre, l'isolement anatomique complète l'isolement biologique et la métastase acquiert alors, totalement ou à l'optimum, le statut de culture cellulaire végétant in vivo comme une culture isolée placée dans des conditions nutritives et thermiques les meilleures. (K. p. 73). Elle conserve sa dynamique intrinsèque de pullulation qui est nécessairement du mode exponentiel - chaque cellule étant génératrice (C. p. 4) - mais son rythme de développement peut être influencé, fléchi dans le sens désiré de stimulation ou inhibition, ce qui substitue une cinétique artificielle et contrôlable à la cinétique naturelle.

- La masse cellulaire amputée est conservée, mise en cultures, préparée aux fins des actions ultérieures de thérapeutique tissulaire.
- D - Une première action inhibitrice de la cinétique est pratiquée par l'administration d'un broyat, stérilisé par radiations, d'un fragment de la masse cellulaire amputée.
- Elle inaugure la thérapeutique modératrice tissulaire. Elle prend le relais de la couverture chimiothérapique pratiquée pendant la phase opératoire et participe à inhiber la cytopoïèse réactionnelle post-opératoire. (K. p. 97).
- A son décaours, le pool blanc est constitué ou enrichi par une centrifugation sanguine. (K. p. 133).
- E - Lorsque la phase réactionnelle d'activité leucopoïétique qui succède à cette spoliation blanche périphérique est terminée, c'est-à-dire lorsqu'est rétabli l'équilibre entre la fraction fonctionnelle et l'activité de la fraction-souche de la lignée blanche, une action cytolitique est pratiquée par antimito-tiques.
- A cette phase, une partie de la néoplasie est encore active et la stimulation spécifique n'a pas d'indication. La corticothérapie, stimulatrice générale mais dépressive et protectrice de la lignée leucopoïétique, est suffisante. (K. p. 115).
- L'administration d'une fraction du pool blanc complète l'action recherchée de modération cinétique de la lignée blanche.
 - L'hormono-thérapie antagoniste, dérivatrice de réceptivité, est instituée. (K. p. 75).
- F - Une nouvelle phase de stabilisation succède, suivie d'une nouvelle action éradicatrice.
- G - Celle-ci va comporter une antimithérapie préparée et associée à une stimulation par agent oestrogénique radio-actif (K. p. 126). Cet agent offre le double intérêt d'être simultanément un anabolite stimulateur mammo-trope et de comporter une charge radio-active cytolitique.
- Au début de cette phase, et avant que l'antimitotique ne stérilise la plupart des cellules actives, l'attaque des foyers métastatiques les plus massifs est instituée après leur délimitation par radiographie, thermographie et scintigraphie pour les localisations profondes (K. p. 123). L'irradiation est mise en oeuvre pour cette attaque, sous oxygénothérapie hyperbare qui mordance l'effet cytolitique (K. p. 115). La dose est accessoire car elle n'a pas de visée éradicatrice totale ; elle doit être suffisante pour détruire les cellules en phase mitotique.
- H - Les phases inhibitrices et stimulatrices se succèdent alors, alternées suivant un mode itératif adapté à l'activité du clone et défini par son temps de doublement.
- Elles mettent en jeu les divers agents retenus, en sélectionnant les plus actifs, en les variant pour éviter accoutumances et résistances, en s'adaptant à l'évolution clinique.

Les foyers métastatiques les plus massifs, c'est-à-dire les plus aptes à renfermer des fractions quiescentes dangereuses font l'objet d'une agression focalisée répétée. (K. p. 126).

- I - La procédure est maintenue, la plus prolongée possible, sans discontinuité en tout cas pour éviter la flambée évolutive susceptible d'être induite à l'occasion de l'aneuploïdie terminale des clones épuisant leur potentiel cinétique intrinsèque. (K. p. 136).

La durée optimale de la procédure est de 5ans. Ce délai correspondant à celui qui, dans la procédure actuelle, couvre dans plus de 90% des cas l'épuisement du potentiel cinétique du clone néoplasique quand il est obtenu. (K. p. 48).

Considérons les **facteurs susceptibles d'intervenir sur la durée** nécessaire de la procédure.

a - Le temps de doublement.

Plus il est court, plus la néoplasie est active, plus elle atteint rapidement la masse léthale ; mais aussi plus elle épuise rapidement son potentiel cinétique.

De sorte qu'un temps de doublement court requiert moins d'actions stimulatrices et un délai de procédure plus réquie, mais interdit toute discontinuité dans l'action, plus que dans toute autre forme.

La leucémie lymphoblastique aiguë, au temps de doublement de 4 jours, implique une procédure pouvant être abrégée par rapport à celle qui convient à un cancer bronchique anaplasique dont le temps de doublement est de 480 jours, ou a une forme mixte parotidienne dont le caractère dégénératif ne fera sa preuve qu'après plus de 10 ans. Pour ce telles néoplasies à temps de doublement extrême, se situant parfois à la frontière de la malignité, les actions stimulatrices prévalent et modifier la fonction de l'exponentielle de pullulation ne présente pas d'intérêt avant l'explosion évolutive terminale ; à moins que le contexte et la schématisation graphique préalable du traitement ne permettent d'envisager un allongement de la courbe excédent la longévité prévisible du sujet.

b - L'âge du porteur.

Il conditionne le potentiel cinétique intrinsèque du clone.

En effet, ce potentiel dérive de celui de la cellule initiatrice de la néoplasie. Il est transmis par filiation de sorte que, dans des conditions identiques, deux clones métastatiques ont le même temps de doublement. (C. p. 144).

Mais le potentiel de la cellule initiatrice est lui-même détenu d'une cellule orthoplasique mutée qui ne peut transmettre que son potentiel résiduel, et ce dernier est fonction de l'âge.

L'évolution massive de la néoplasie du sujet âgé reflète cette différence : la végétation globale en est plus lente car le reliquat de potentiel des divers clones métastatiques est moindre que celui que détient la même dysplasie prenant naissance chez un porteur jeune.

Cette constatation (K. p. 51) - si l'on excepte le cancer gastrique qui tue plus rapidement le sujet âgé (C. p. 35) - est à première vue paradoxale du point de vue biologique.

En effet les émonctoires du sujet âgé sont moins aptes à résister à la toxicose cancéreuse et la léthalité devrait survenir plus rapidement.

En outre, les lignées orthoplasiques sont soumises à une accélération du turn-over de leurs cellules-souches, dont la finalité est de compenser la raréfaction cellulaire pour assurer les constantes métaboliques, ce qui devrait avoir pour conséquence de favoriser la réceptivité supplétive de la dysplasie et, partant, sa végétation.

Certes, la stimulation anabolique est minorée chez le sujet âgé, mais ce facteur n'intervient pas, et le statut du sujet jeune est équivalent, lorsque l'anabolisme spécifique a été tari.

En fait, l'épuisement du potentiel cinétique des clones métastatiques est plus rapide lorsque la cellule initiatrice ne peut transmettre à ses filles qu'un potentiel déjà réduit.

De sorte que la procédure peut être réduite chez le sujet âgé avec des actions stimulatrices plus brèves et plus répétées.

*
**

Comme toujours, on ne peut commander à la nature qu'en lui obéissant.

L'éradication du cancer évolué implique de se conformer aux lois de la cinétique cancéreuse (Foulds) et à l'observation des règles de l'évolution clonale interne telle que la précise la discipline caryotypique définie par Turpin et son école depuis 1963 (Lejeune, Berger).

La systématisation de la procédure met en jeu les lois de biologie fondamentale en vue d'infléchir la végétation cancéreuse dans le sens souhaité.

Conclusions

Au terme de ces exposés qui, partant de la proposition de néo-postulats, aboutissent à celle d'une procédure d'éradication de la néoplasie, quelques considérations se dégagent.

*

**

Le cancer a abusé l'observateur. Il est ce leurre, cette "IRONIE DE LA NATURE" que suspectait Oberling dès 1933.

L'observateur a été abusé parce que, influencé par l'aboutissement léthal du stade avancé du processus - le seul qui lui soit proposé par la pathologie et accessible à son examen - il l'a considéré d'emblée et tout naturellement comme résultant d'une agression exogène.

Il en a donc recherché tous les agents causaux et les a définis. Il n'en a pas découvert le mécanisme parce que tel n'était pas son objectif.

C'est le résultat de la confusion habituelle entre étiologies et pathogénie. Préciser les pourquoi n'éclucide pas le comment.

*

**

La cancérisation met nécessairement en jeu un MECANISME BIOLOGIQUE. Et celui-ci obéit, comme tous les autres, au principe fondamental défini par Cl. Bernard. "Tous les mécanismes vitaux, **quelque variés qu'ils soient**, n'ont toujours qu'un but, celui de maintenir l'unité des conditions de vie dans le milieu intérieur". En termes plus modernes, la cancérisation n'a qu'un but, participer à maintenir l'équilibre du couple anabolisme-réceptivité, conditionnant le maintien de l'équilibre homéostatique de la colonie cellulaire concernée.

Elle constitue une simple variété de l'hyperplasie compensatrice, mécanisme biologique simple, naturel, orthodoxe dans sa finalité. Cette modalité prévaut dans le cas où la colonie cellulaire ne peut assurer sa réceptivité par sa fraction cellulaire orthoplasique et utilise son sédiment dysplasique. C'est l'hyperplasie compensatrice du pauvre.

Est cancérigène tout agent, tout facteur, tout état qui provoque un déséquilibre du couple anabolisme-réceptivité suffisamment prolongé pour que l'hyperplasie compensatrice dysplasique accède à la masse d'irréversibilité de 10^8 cellules.

*

**

La carcinogénèse est permanente, la cancérisation est exceptionnelle. A chaque instant naissent des mutants dysplasiques, ils n'émergent à la constatation clinique que rarement. En fait, le processus n'y parvient, en France, que dans 160.000 traductions annuelles, alors qu'un seul individu est quotidiennement l'objet d'un plus grand nombre d'aneuploïdies abortives ou qui n'atteindront jamais le stade d'émergence de 10^9 cellules.

Son ABOUTISSEMENT LETHAL est exceptionnel ; il procède du caractère excessif qu'il peut adopter. Comme cet aboutissement est inéluctable au stade où le processus peut être décelé, qui est le seul où le saisisse le pathologiste, on conçoit aisément que celui-ci n'ait jamais pensé à l'assimiler aux autres mécanismes fondamentaux et ne lui ait jamais reconnu son statut.

En réalité, la végétation dysplasique tue par son excès, comme tue la sécrétion bronchique quand elle devient bronchorrhée asphyxiante, l'hyperthermie aseptique quand elle excède 41°, la contraction auriculaire quand elle dépasse un rythme-minute de 500 et aboutit à une fibrillation. Le seuil d'intolérance de l'organisme pour la dysplasie est défini : 10^{12} cellules.

Ce caractère de possible viciation par excès d'un mécanisme par ailleurs fondamental fut bien pressenti par Oberling : "Le fait que cette maladie se retrouve identique chez la plupart des espèces animales et même chez les plantes prouve que ses causes doivent être liées à la viciation d'un des mécanismes fondamentaux de la vie".

C'est pourquoi la perplexité de l'observateur est sans fondement lorsque, à la faveur des procédés modernes de détection précoce, il est le témoin déconcerté de l'extinction de clones paucicellulaires.

Prenons un exemple :

"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. (Denoix - 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 ?

*
**

Dans le désarroi qui résulte de la faillite à ordonner dans un système naturel et cohérent la somme des données cliniques et expérimentales on en vient, dans une tentative de sortir de la confusion actuelle, à proposer une dissociation du processus : Il n'y aurait plus le cancer, mais "les cancers", chacun répondant à un déterminisme particulier, voire à un facteur personnel du porteur.

C'est tomber, par désespérance, dans le piège signalé par Oberling : "Chacune de ces théories incrimine un facteur responsable du cancer, mais en y regardant de près on voit que ce facteur n'entraîne la production du cancer

que dans un nombre très limité de cas. Là où une cause seule s'affirme insuffisante on en cherche une deuxième et une troisième s'il le faut".

Sans conviction certes, la recherche s'aventure néanmoins dans un nouveau cul de sac qui est la DISSOCIATION PATHOGENIQUE. Cette déviation prolongera l'errance parce que c'est aller à l'encontre de ce " que la plupart des pathologistes qui ont passé leur vie à étudier les tumeurs sentent d'une manière presque instinctive " (Oberling) et que définit le principe de Borst 1913) : " 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 ".

Aucun observateur - quelle que soit sa discipline - ne met sérieusement en doute ce principe qu'impose l'identité totale et permanente des caractères végétatifs de toutes les néoplasies. Reformulé par Oberling, il en constitue le critère pathogénique. " Quel est le facteur déterminant ? - Il devra, pour jouer ce rôle, répondre aux deux postulats suivants - 1° Pouvoir être incriminé dans la genèse de chaque tumeur maligne. 2° Etre compatible avec tous les autres facteurs reconnus cancérogènes et expliquer leur action ".

En réalité, il convient de considérer le mécanisme avec simplicité et clarté.

Avec simplicité, parce que " le cancer, de toute évidence, fait partie de l'organisme sur lequel il pousse. Ses protéines se confondent avec celles de son hôte " (Oberling).

Avec clarté, parce que " tout ce qui est clair est vrai " (Descartes) et qu'il est clair que le cancer met en jeu un mécanisme biologique, et que ce mécanisme obéit nécessairement, comme tous les autres, aux lois de la biologie générale. Il n'est que de le définir. Une polarisation trop exclusive sur les agents cancéreux, les facteurs étiologiques, obscurcit la vision pathogénique : " Vous voulez travailler le cancer expérimental ; n'y pensez pas. J'y ai perdu quinze ans de ma vie. Tant que des découvertes fondamentales ne seront pas venues éclaircir le mystère même de la vie, nos connaissances sur le cancer n'avanceront pas d'un pas " (Ehrlich).

*
**

Ces découvertes fondamentales ont été faites depuis longtemps, ce sont les lois de la biologie générale. On en a exclu le cancer et on s'est perdu.

Par une sorte d'ironie, c'est en effet le cancer qui " participe à éclaircir le mystère de la vie ", en éclairant une MODALITE DU MECANISME D'HYPERTROPHIE COMPENSATRICE de la colonie cellulaire lorsque celle-ci mobilise plus ses individus dysplasiques que les orthoplasiques pour la simple raison qu'elle est appauvrie de ces derniers ou qu'ils sont insuffisants pour répondre à l'anabolisme. " Ce sera peut-être comme une ironie de la nature de voir un jour cette maladie qui a causé tant de morts, être si intimement liée au mécanisme de la vie et avoir contribué à en dévoiler au moins partiellement le mystère " (Oberling). A cette objectivité, l'observateur doit associer le réalisme.

Il doit reconnaître qu'il a été mystifié par cette " ironie de la nature ". S'il n'en prend conscience, si de berné il devient borné et se complait dans une

attitude de cocu magnifique, il ne remettra pas de l'ordre dans son ménage et n'empêchera pas l'aboutissement léthal du processus.

*
**

Ce réalisme implique une pause dans la recherche analytique. Son excès n'aboutit qu'à embrouiller la situation. Il est illusoire de penser que l'apport de nouvelles données soit capable d'éclairer le mécanisme si la montagne de celles qui sont déjà disponibles ne le permet pas.

La débauche conceptuelle que représente plus de 700.000 publications annuelles, parmi lesquelles on ne relève pas 100 tentatives de synthèse, serait plus féconde si elle était polarisée sur la détermination, même approchée, du lien pathogénique qui unit tous les phénomènes expérimentaux et d'observation connus.

En fait, la recherche anti-cancéreuse souffre d'une occlusion et est incapable d'assimiler les apports les plus substantiels qui resteront inutilisés tant que les données déjà accumulées n'auront pas été ordonnées dans un système de SYNTHÈSE cohérent respectant les lois de la biologie fondamentale. Sinon, on continuera à constater, comme au Congrès de Tokyo, que le jeu des plus brillants virtuoses aboutit à une cacophonie lorsque chacun joue indépendamment sa partition sans thème unificateur, se laissant aller à la tendance naturelle de la recherche qui est l'analyse.

Il est clair que toute adjonction finit par excéder le potentiel de synthèse de l'observateur, pérennise la confusion, devient inhibitrice et participe à renforcer ce sentiment d'inanité qui sévit à tous les niveaux et aboutit à la résignation. "Ce siècle ne verra pas la guérison du cancer".

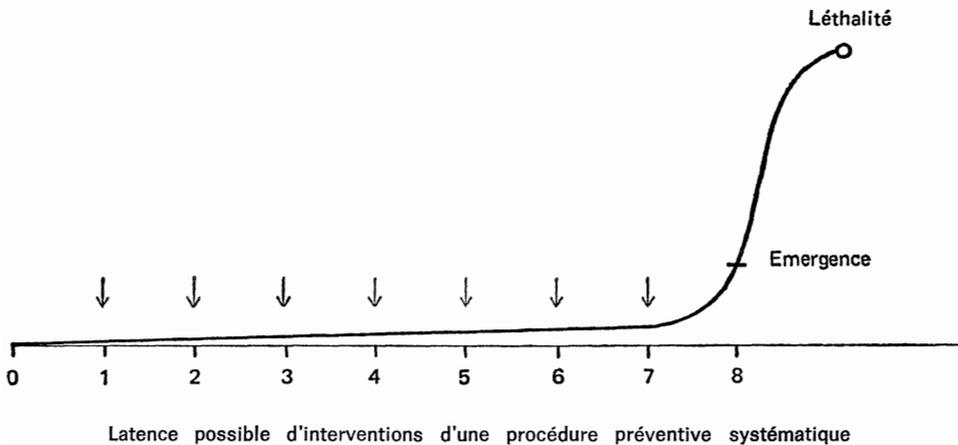
Il est devenu inutile d'augmenter encore le nombre des pièces du puzzle ; Il est largement suffisant pour tenter d'ébaucher le dessin qui les coordonne, qui est d'ailleurs simple comme le sont tous les mécanismes biologiques fondamentaux ou toutes les formulations mathématiques des lois essentielles de la mécanique.

*
**

Comme est simple le problème de la PREVENTION ANTI - CANCEREUSE.

Observons-en l'évidence.

Figurons la dynamique du cancer du sein : "Le diamètre de 1 cm correspond à peu près au volume d'une tumeur où elle devient perceptible cliniquement. En conséquence, et dans l'état actuel de nos moyens, la détection clinique d'un cancer du sein ne se situe en moyenne que 8 ans après le début réel" (Denoix). Ce long délai de la courbe de Collins pour accéder à son segment ascensionnel est généralisable. "Le temps nécessaire pour passer d'une cellule à 2 cm de diamètre est de 8 années en moyenne pour des cancers malpighiens, et de 15 années pour des adeno-carcinomes" (Garland). Observons la figuration de la végétation néoplasique.



Il est clair que l'attaque doit s'effectuer avant l'émergence clinique. En effet, "quand on constate que pour une tumeur du sein au bout d'un an il n'y a encore en moyenne que 16 cellules, résultat de quatre couplages, on conçoit qu'il soit impossible, avec nos moyens actuels, de reconnaître un cancer à cette période" (Denoix), mais on conçoit aussi qu'une femme qui procéderait à l'éradication systématique et annuelle de ces 16 cellules serait garantie de ne pas contracter le cancer le plus fréquent de son sexe.

Il ressort du simple sens commun que la prévention doit intervenir sur le long segment initial de la courbe de Collins. (Carcinogénèse p. 139). C'est une évidence... mais nous avons vu en préambule qu'une évidence peut requérir des millénaires avant d'être reconnue.

La période correspondant au segment initial de la courbe de Collins est pourtant élective à tous égards :

- 1 - Le taux d'éradication de la néoplasie est inversement proportionnel à son développement. Au stade paucicellulaire, il approche donc le taux absolu.
- 2 - Le quantum éradicateur est inversement proportionnel au développement de la néoplasie. A ce stade, il est donc faible et ne requiert qu'une procédure légère.

A une époque où la prise d'une pilule quotidienne se généralise, la femme aurait intérêt à la prise annuelle de quelques pilules supplémentaires qui pallierait, au surplus, l'augmentation des chances de cancérisation à long terme de ses colonies oestrogénotropes, c'est-à-dire préviendraient les localisations mammaire et utérine.

- 3 - La procédure préventive peut être renouvelée alors que la courbe de Collins reste sur son segment initial paucicellulaire. Ce qui veut dire que si le renouvellement est annuel, la néoplasie court 8 fois le risque d'être éradiquée.

- 4 - Le stade paucicellulaire est électif pour la sensibilité de la néoplasie aux agents éradicateurs. Le faible développement ne permet pas l'existence de cellules quiescentes, réfugiées dans des cryptes hypoxiques qui s'organisent avec le développement massif. De surcroît, et pour la même raison, la vascularisation focale n'est pas encore minorée et garde tout son potentiel de véhicule de l'agent toxique.
- 5 - Au stade paucicellulaire, les quatre modalités d'action de la dynamique de guérison peuvent jouer, alors qu'il n'en restera que deux au stade évolué de la végétation. La néoplasie est donc alors particulièrement vulnérable.
- 6 - Les agents hormonaux et chimiques dont nous disposons sont suffisants pour obtenir cette éradication - ce sont d'ailleurs les seuls dont nous disposons au stade évolué du cancer et ils sont efficaces.

Leur absence de spécificité n'est plus un inconvénient dans une action préventive mais devient un avantage lorsqu'ils sont inclus dans une procédure générale, dans laquelle ils sont conjugués.

En fait, il suffit de prendre conscience que

- il n'y a aucune colonie cellulaire qui, à l'état normal, ne comporte une lignée orthoplasique et un sédiment dysplasique permanent, c'est-à-dire qui ne soit cancérisée.
- à chaque instant des milliers de clones dysplasiques mono ou paucicellulaires avortent ou s'éteignent parce que leur promotion et leur fixation requièrent des conditions favorisantes du biotope cellulaire qui doivent être prolongées pour que soit atteinte la masse critique de 10⁶ cellules qui constitue le seuil d'irréversibilité, le "point de non retour".
- tout hiatus dans ces conditions favorisantes restitue à ces clones leur destin naturel qui est l'extinction.
- modifier ces conditions dans le sens souhaité ne requiert ni précipitation ni permanence de l'action. L'échec éventuel d'une procédure n'a rien d'irréversible puisqu'elle peut être reprise à un stade pratiquement similaire du développement de la néoplasie.

*
**

Cette prise de conscience amènera à l'abandon de la voie dans laquelle est engagée la PROPHYLAXIE ACTUELLE qui procède d'un abus de langage et n'a pas d'aboutissement possible.

Abus de langage, parce que déceler à grands frais des formations néoplasiques qui ont dépassé le stade d'émergence ne constitue pas une action prophylactique. Aussi précoce que soit la détection, elle concerne le stade clinique et requiert une procédure curative lourde.

Sans aboutissement parce que, pour un seul appareil, il faut examiner 1.860.200 radiographies pulmonaires pour retenir 3.500 suspects et déceler 215 cancers (Los Angeles), "effort considérable pour aboutir à un petit nombre de cancers" (Denoix). L'appareil pulmonaire se prête à une détection précoce. Mais quel est le résultat au dépistage systématique entrepris par la Sécurité Sociale pour 1965 ? 8 cancers oto-rhino-laryngologiques, 1 cancer du rein, 15 cancers digestifs...

Quel rendement aurait un tel effort dirigé dans un sens préventif réel, accédant d'emblée au stade actif, visant la destruction systématique et régulière de tous les clones paucicellulaires par une procédure annuelle de cure orthoplasante cellulaire aux fins de négativer tout embryon de pullulation. La vaccination n'attend pas les premiers symptômes de l'affection pour protéger l'individu et interdire l'épidémie.

*
**

Peut-on estimer LE DELAI nécessaire à cette prise de conscience ?

- Le délai qui existe entre la proposition d'un mécanisme biologique qui modifie la vision d'un problème et sa reconnaissance et exploitation se situe à environ 15 ans.

Si l'on porte en ordonnée diverses propositions, l'axe de la sinusoïde qui figure la reconnaissance se situe sur l'abscisse du temps à cette période.

L'époque ne paraît pas influencer ce délai, la rapidité des échanges étant compensée et équilibrée par l'encombrement des sujets d'intérêt.

Ce qui se traduit ainsi : " Le cancer arrive actuellement au second rang comme cause de mort dans les pays industrialisés. Il constitue également un problème préoccupant dans les pays en voie de développement. Il y a environ 15 millions de cancéreux de par le monde et à peu près 5 millions de nouveaux cas sont diagnostiqués chaque année. Si les statistiques en provenance des pays en voie de développement étaient plus complètes, ces chiffres seraient certainement plus élevés " (OMS, MM, juillet 69).

En pondérant le calcul par un minimum prévisible d'accroissement de la population, il est arbitraire mais raisonnable de considérer que 100 millions d'individus mourront avant la fin de ce délai sans connaître le déterminisme de leur trépas et sans avoir rien fait pour y échapper.

Mais, les oscillations sont larges ; la définition de la transmission des caractères héréditaires du pois requit 70 ans pour être admise. L'angoisse devant la progression régulière de la mortalité cancéreuse (p. 10) est susceptible de réduire le délai moyen.

*
**

D'ici là, les condamnés peuvent-ils au moins escompter un recours, avec la VISION ACTUELLE du problème ?

- " Les études statistiques de ces dernières années montrent que si nous pouvons approcher les 50% on ne peut attendre ni de nouvelles améliorations techniques de la chirurgie et de la radiothérapie, ni d'une plus grande précocité dans le diagnostic des tumeurs, précocité de toute manière très relative, une amélioration substantielle de ce pourcentage " (Denoux).

Ainsi, en intégrant au mieux les agents éradicateurs dans le système actuel, on peut espérer faire passer le taux global de guérison de 1/3 à 1/2.

- En ce qui concerne le cancer métastasé, il n'y a aucune chance prévisible de guérison.

- L'éducation du public, le conditionnement de son biotope qui requerrait une transformation drastique sur la voie de laquelle on n'est certes pas,

ne sont pas capables d'influer fondamentalement sur ces perspectives. " Chez l'homme 54% des cancers ont une relation causale avec des événements sur lesquels nous pouvons peut-être agir, et chez la femme 24% seulement " (Denoix).

L'horizon est donc borné.

*
**

En réalité, il faut un esprit simple pour constater les évidences, et une déduction simple pour les exploiter.

Le " MOUILLEZ LES CORDES " qui sauva l'obélisque lors de son érection émanait d'une expérience et d'une réflexion élémentaires, et contrastait avec le déploiement de technique mis en oeuvre pour l'amener sur son site.

Le taux de 50% de curabilité qui constitue l'objectif actuellement visé peut être dépassé dès demain.

Il faut, pour ce faire,

- cesser de considérer le cancer comme une maladie loco-régionale lorsqu'il accède au stade clinique, mais lui reconnaître d'emblée son statut de dissémination générale.
- porter plus l'attention sur sa dynamique que sur le bilan statique de son développement visible qui est toujours inférieur à la réalité.
- abandonner une stratégie séquentielle qui est l'acceptation d'une défaite et ne pas tenter, par ailleurs, de prolonger une procédure efficace à un stade initial de la végétation cancéreuse mais inadaptée à une phase ultérieure. C'est-à-dire viser une autre modalité de la dynamique de guérison lorsque le point atteint sur la courbe de Collins rend inaccessible et inapplicable la modalité qui était élective au stade précédent.
- pécher par excès et non par insuffisance, la dynamique de Collins n'offrant pas de recours à un premier échec, et l'extension étant toujours supérieure à celle que l'on décèle.
- schématiser graphiquement la procédure préalablement à toute action, en intégrant âge, évolutivité, statut anabolique, potentiel de réceptivité de la lignée orthoplasique, biotope cellulaire général, caractères histologiques.
Puis viser une des modalités accessibles de la dynamique de guérison et s'y maintenir sans tenir compte des trompeuses améliorations cliniques.
- " Le meilleur moyen de réaliser l'impossible c'est de commencer " et lorsque le thérapeute s'impose cette schématisation du cas qu'il aborde, il aboutit toujours, sans exception, à un résultat rémissif ou éradicateur supérieur aux constats statistiques généraux. Bien entendu, et jusqu'à présent, son action est nécessairement partielle et fragmentaire ; mais même en modulant simplement l'intégration des actes dans le biotope thérapeutique corrélatif du moment, la flexion statistique est nette. Certes, une hirondelle ne fait pas le printemps. Elle l'annonce souvent.

Lorsque l'on considère, dans une statistique large, une procédure qui fasse intervenir même sans coordination, sans systématisation, quelques actions fondamentales de la procédure proposée, il apparaît un résultat rémissif qui tranche sur ceux des autres statistiques (p. 7). Ce délai rémissif constitue déjà une grande partie de celui qui est nécessaire à l'extinction de la végétation néoplasique. Quel serait-il s'il était intégré dans une action biologiquement cohérente visant à rompre la courbe de Collins.

*
**

La THEORIE IMMUNOLOGIQUE constitue le dernier recours au concept d'agressivité, et un obstacle à une révision de la vision pathogénique et des implications thérapeutiques qui en découlent.

D'emblée, elle apparaît suspecte.

Car on voit mal comment le cancer pourrait présenter une telle prédilection pour la voie lympho-ganglionnaire qui est précisément celle qui devrait le plus s'opposer à sa progression en raison de sa richesse en éléments de défense immunitaires. En fait, la voie lymphatique apparaît bien plus consentante à ce viol que réactif.

Au surplus, si l'on considère que les seules affections capables de provoquer la guérison spontanée du cancer sont précisément les rares infections qui se caractérisent par une leucopénie : typhoïde, érysipèle, paludisme, on voit mal comment intégrer cette simple constatation dans un concept pathogénique qui doit nécessairement avoir une portée générale s'il est exact.

Observée de plus près, la théorie immunologique se heurte à des évidences dirimantes. Elles portent sur les trois conditions nécessaires pour admettre une "tolérance immunitaire" de l'hôte à la "tumeur-greffe" : l'état immunologique du porteur, la traduction immunitaire du cancer et l'antigénicité tumorale. Nous les avons considérées (Carcinogénèse p. 127)

On ne peut retenir un concept pathogénique qui non seulement n'a pas de portée générale, est défailant dans tous ses fondements, mais encore est inapte à se conformer à des constatations dont certaines ressortent du sens commun.

Et pourtant, paradoxalement, il est à l'origine de remarquables résultats en ce qui concerne le cancer lymphoblastique. Pourquoi ces résultats et pourquoi cette colonie ?

- Parce que - quelles que soient les prémisses invoquées - "l'immunothérapie" aboutit en fait à une procédure thérapeutique tissulaire d'inhibition prolongée. L'injection de protéines homologues que constituent le broyat de cellules lymphoïdes stérilisées, irradiées, mortes, autologues ou allogènes, voire xénogènes, induit un équilibre homéostatique artificiel, inhibiteur de cytopoïèse, de la colonie lymphoïde. L'effet est nécessairement spécifique et ne se produit plus dès que l'on tente d'obtenir le même résultat avec les mêmes protéines sur une autre colonie. Extrapoler aux autres colonies, étant biologiquement illicite, aboutit à un échec.

C'est, en fait, l'application à une seule colonie d'une procédure qui est applicable à toutes sous réserve de spécificité. L'effet y est d'autant

plus remarquable que le caractère labile des cellules s'y prête plus que pour les tumeurs solides.

Les tenants de la théorie immunologique en ressentent les lacunes. Au problème qui s'énonce ainsi : la dépression immunitaire est-elle la cause ou la conséquence de la cancérisation ? La solution proposée est que "la tumeur elle-même pourrait être la cause recherchée", ce qui est étayé par la "repositivation" des tests cutanés, négatifs avant et positifs après l'exérèse de la tumeur (45,8%). De sorte que, "en d'autres termes, la défaillance immunitaire, dans ces cas repositivés, est un syndrome paranéoplasique lié à une sécrétion tumorale" (Entretien Bichat. Oct. 69. CM. 7067).

Ce qui revient à admettre que le cancer, étant responsable de cette défaillance immunitaire "dans au moins la moitié des cas" ne peut naître à l'occasion d'un état qu'il provoque lui-même et qui ne lui est pas préalable.

En réalité, le caractère antigénique du cancer humain n'a pu être défini que dans 3 formes, l'hépatome, le lympho-sarcome de Burkitt et la leucémie qui sont précisément les plus suspectes d'une induction virale.

*
**

Ce qui nous amène à considérer le RETOUR ACTUEL DE LA RECHERCHE A LA THEORIE VIRALE.

Il s'est effectué avec l'éclat que permettent les moyens modernes de diffusion. Il relance l'espoir de lendemains qui chantent, c'est-à-dire celui d'une solution sérologique au problème du cancer.

Quels sont les faits ? Eilber et Old ajoutant le jus filtré d'une culture de sarcome à une culture de cellules humaines normales constatent que ces dernières sont devenues cancéreuses, portent les mêmes antigènes que les cellules sarcomateuses et observent des particules virales.. Ainsi, les expérimentateurs ont "réalisé un bio-essai qui prouverait qu'un agent viral est capable de contaminer des cellules humaines normales et de les cancériser. " Nous avons fait la preuve qu'une forme de cancer humain - et il n'y a aucune raison pour que cela ne s'applique pas à tous les cancers - est d'origine infectieuse ". " Et c'est bien le premier virus capable de "transformer" (comprenez "cancériser") les cellules humaines normales ". Ces résultats "rendent certaine l'existence du virus cancérigène chez l'homme'.

LE PLUS FORT TIRAGE DES QUOTIDIENS FRANÇAIS DU MATIN

Immense espoir **CANCER: UN VIRUS REPERE**

par 2 savants américains (Morton et Eilbert) au microscope

Ils ont annoncé la nouvelle au congrès de Villejuif

" C'EST LA PLUS GRANDE DÉCOUVERTE DE CES 10 DERNIÈRES ANNÉES "

40 FRANÇAIS

D'où, bien entendu, solution vaccinale du problème du cancer dans un délai et sous des modalités assez peu définis.

Ce brillant et bruyant retour à la théorie virale va-t-il ramener la recherche où elle était il y a plus d'un demi-siècle, quand Borrel l'inaugurait ?

Va-t-on retrouver les mêmes espérances enthousiastes : " Grâce à la souris, les plus belles espérances peuvent être permises, et le Comité International du Cancer devrait adopter, semble-t-il, comme emblème et en signe de gratitude, une souris à tumeur " (Borrel) ?

Sortira-t-on un jour de ce labyrinthe ou est-on condamné à y cheminer sans fin.

Va-t-on, à cette occasion, reprendre la recherche de la pierre philosophale que constitue le " vaccin " qu'un siècle de tentatives n'a pu définir pour aucun mammifère animal, alors que ne s'y oppose pourtant aucune des limitations de l'expérimentation humaine ?

1° - La théorie virale ne requerrait pas le " huis-clos " pour être réintroduite sur scène. Elle n'a rien du délinquant juvénile.

Elle n'est pas délinquante parce qu'elle a doté la carcinogénèse expérimentale de l'apport le plus riche de moyens d'incidence, allant de la cancérisation la plus active et la plus pure que constitue le sarcome de Rous où elle affecte la forme aiguë, à la forme la plus sélective que représente le cancer mammaire de Bittner.

Elle n'est pas juvénile parce qu'elle naît avec la leucose aviaire au début du siècle.

2° - **Le fait surprenant n'est pas de découvrir un virus dans le cancer humain, mais de n'en pas découvrir plus souvent.**

Rien ne différencie en effet le mammifère humain de ses congénères phylogéniques. Il a la même structure histologique, le même métabolisme, les mêmes constantes biologiques.

L'identité des structures biologiques essentielles devrait avoir pour corollaire une induction virale équivalente.

Tel n'est pas le cas et la cancérisation virale expérimentale est l'apanage des petits mammifères - non pas pour des raisons économiques - mais parce que plus on gravit l'échelle pondérale des espèces, plus elle devient difficile et aléatoire.

Ce mystérieux phénomène requiert d'être élucidé, ce qui éclairera par la même occasion le fait qu'on n'ait jamais eu la preuve qu'un cancer humain soit d'origine virale, alors qu'en fait personne ne doute de sa causalité ne serait-ce qu'en ce qui concerne la leucémie.

3° - Il convient préalablement de considérer les limitations du protocole expérimental qui vient d'être proposé.

- Dans une même procédure, on ne peut considérer comme causal que ce qui est constant. Or " sur 11 tumeurs dont les cellules ont été examinées au microscope électronique, une seule fois un agent qui ressemblerait au virus du sarcome de la souris aurait été vu par le Docteur Fred Eilber ".
- La cancérisation spontanée d'une culture lorsqu'elle est prolongée est un phénomène banal, qui est la traduction de la dominance d'un mutant dysplasique né à la faveur de l'aneuploïdie terminale de tout clone. Cette cancérisation spontanée ne requiert aucun inducteur, viral ou autre. Cette éventualité fréquente, constatée pour la première fois par Earle en 1934, ne peut être exclue. (Note p. 57).
- Tout aussi banale est l'infestation virale d'une masse cancéreuse primitive - et sa transmission par le jus de sa culture à la culture testée. Cette infestation de la tumeur

primitive n'implique pas nécessairement une responsabilité d'induction et au niveau de la culture testée elle évoque l'auberge espagnole.

La présence d'un virus, inducteur ou coexistant, ne constitue pas une novation, comme en témoigne sa constance dans la tumeur de Burkitt.

- Passons néanmoins sur le fait qu'une concomitance, surtout unique, de deux phénomènes n'implique pas nécessairement une causalité et considérons que le virus a été inducteur de la cancérisation in vitro.

4° - Il reste à savoir pourquoi une telle constatation est si exceptionnelle chez l'homme qu'elle constitue un cas unique après des millions d'observations dirigées dans ce sens et à comprendre pourquoi le virus se révèle si banal lorsqu'on le décèle (T. de Burkitt).

Le virus est cytolitique : il ne survit qu'en parasitant la cellule et en l'**altérant**. Son action appauvrissante sur la colonie cellulaire procède du fait que parasitant le génome, se substituant à un locus, il parasite électivement les cellules génératrices dont la garniture chromatique se reconstitue à chaque mitose. Cette cytolise de la lignée orthoplasique diminue son potentiel de réceptivité et favorise la promotion de la fraction dysplasique de la colonie que le virus peut d'ailleurs contribuer à enrichir par les mutants qu'il induit. (Carcinogénèse p. 115).

On comprend que plus la colonie est parasitée à des stades précoces d'organogénèse plus cet effet appauvrissant est marqué, même s'il est dissimulé par un turn-over plus rapide des cellules génératrices rescapées résiduelles. C'est pourquoi le stade néonatal constitue la période élective d'induction de la carcinogénèse virale pour la double raison que l'immaturation de la colonie immunocytaire livre la colonie sans défense au parasitisme réducteur et que la perte d'une cellule encore dotée de potentiel organogénétique, immature ou même embryonnaire, implique par sa disparition celle de toute sa descendance.

On comprend aussi que toute cytolise additionnelle (radiations, chimio-cytolyse) favorise ou précipite la cancérisation. Elle n'a rien de "révélateur" d'un virus latent, mais agit par une action identique complémentaire. L'infestation peut être élective au point que toute cellule accédant à la phase mitotique est parasitée, ce qui effondre la lignée orthoplasique, et si le parasitisme porte sur l'ARN de la cinétide comme dans le sarcome de Rous, on obtient une prolifération dysplasique pure de type infectieux.

- a) Plus la colonie cellulaire comporte de cellules génératrices, c'est-à-dire plus l'animal est massivement développé, moins la cytolise virale est proportionnellement réductrice de la lignée orthoplasique.

Et cela en raison d'une règle de biologie définie par Hovasse "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".

De sorte que le turn-over étant proportionnellement moindres pour une colonie riche en cellules, la réserve quiescente que constituent ses cellules en interphase non vulnérables est plus grande. La cytolise est donc proportionnellement moindre, pour une infestation identique, pour une colonie abondante en individus cellulaires que pour une colonie moins nantie. La défaillance de réceptivité de la fraction orthoplasique, inductrice de la suppléance dysplasique, ou n'est pas provoquée ou est reportée dans le temps et son délai est fonction de la masse cellulaire de la colonie.

- b) Ce déterminisme procède d'un simple coefficient de potentiel de réceptivité de la lignée orthoplasique. Il est indifférent à la nature de l'agent cytolitique.

"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 " (M. Marois). La longévité étant elle-même proportionnelle à la masse de l'espèce, pour la même raison (Note), il est normal que la latence d'apparition au cancer soit proportionnelle à cette masse.

- c) L'homme se situe, dans l'échelle massique des mammifères, à un échelon qui, en cas de cytolysse virale d'une de ses colonies, le privilégie par rapport aux petits mammifères tant dans son potentiel résiduel de réceptivité que dans la latence de cancérisation.
- d) Cet avantage, qu'il partage avec les grands mammifères, d'une relative protection de la réceptivité orthoplasique de ses colonies cellulaires constitutives, est renforcé par un privilège qui lui est exclusif. A savoir que la maturation adulte de l'organogénèse humaine est extrêmement tardive, ce qui la singularise de celle de tous les autres mammifères même plus ponocéraux. De sorte que la stimulation anabolique générale n'est totale que très tardivement.

Ce qui veut dire que la latence entre la cytolysse et le déséquilibre anabolisme-réceptivité inducteur du cancer est, pour l'ensemble des colonies, exceptionnellement longue chez le mammifère humain.

La conjugaison de ces deux composantes biologiques explique le privilège que détiennent les grands mammifères, et singulièrement l'homme, d'une grande latence entre l'induction virale et sa traduction cancéreuse.

5° - De ces simples constatations, on peut poser ou comprendre que

- " le phénomène malin 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) .
- la détection d'un virus responsable restera exceptionnelle chez l'homme, parce que la réaction immunologique aura éradiqué depuis longtemps l'agent inducteur lorsque le résultat de son action se traduit.

Il est évident en effet que si l'on compare une induction virale du cancer mammaire chez la souris et chez la femme, les chances de détection du responsable sont toutes différentes. Le virus mammothrope de Bittner, dont on infeste la souris à sa naissance, va provoquer une suppléance dysplasique lorsque l'anabolite oestrogénique sera sécrété, c'est à dire avant le 4ème mois.

Dans les mêmes conditions d'infestation néonatale, plusieurs décades seront nécessaires chez la femme dont la masse cellulaire mammaire est incomparablement plus abondante, dont la sécrétion oestrogénique n'apparaît que bien plus tardivement et dont le délai d'émergence de la néoplasie à la constatation clinique à partir de la première cellule requiert à lui seul 8 années.

La sommation de ces délais, pendant lesquels la colonie de défense immunocytaire ne reste pas inopérante, rend illusoire toute détection du virus responsable et inutile la recherche du "facteur lacté" transmis par l'allaitement maternel dont chacun se rappelle d'ailleurs combien était difficile sa reconnaissance anamnétique.

- la seule colonie où l'on ait des chances d'observer simultanément l'inducteur et sa traduction cancéreuse est la colonie immunocytaire, parce que l'antigène viral équivaut à un anabolite stimulateur. il est réactigène de cytopoïèse et participe à un possible déséquilibre entre la stimulation et le potentiel de réponse de cette colonie.

Note - Néopostulats biologiques et pathogéniques : Déterminisme de la longévité maximale des mammifères - p. 64.

- Dans ce cas, aucune spécificité de l'antigène viral n'est requise. Le dernier virus stimulateur ne fait que parachever une induction entreprise par un autre longtemps auparavant. Le polymorphisme variable, voire la banalité, des antigènes viraux régulièrement constatés dans le lymphome de Burkitt n'a en réalité rien qui devrait déconcerter.
- La foudroyante progression actuelle des leucémies n'est que la conséquence de l'explosion simultanée des infestations virales contemporaines, contre lesquelles la colonie immunocytaire reste la seule défense, sans aide chimique ou antibiotique. (Carcinogénèse p. 46 et 115).
Elle procède plus de la répétition des infestations, de la sommation de leurs effets cytolytiques, que d'une spécificité d'antigène. En fait, des virus communs, comme les adenovirus, provoquant des affections respiratoires ou digestives banales, susceptibles de parasiter d'autres espèces et d'y être carcinogènes, peuvent l'être aussi chez l'homme si leur action stimulatrice de la colonie immunocytaire est déclenchante. C'est pourquoi on les y découvre associés.

Le virus est un facteur causal, comme de multiples autres, en intervenant soit sur le potentiel de réceptivité qu'il amoindrit, soit sur la stimulation de la colonie. Son action cancérigène, comme pour tous les autres inducteurs, requiert une latence variable avec l'espèce, un déphasage entre l'induction et la cancérisation.

Cette seule constatation suffit à lui dénier un statut pathogénique, ce qui n'enlève rien à sa valeur étiologique. Il est une cause ; il ne représente pas un mécanisme.

Une inaction virale unique, in vitro, isolée dans un protocole, limitée dans ses implications même si l'on retient l'effet initiateur du virus, comble une lacune. Elle permet de conclure que le virus peut être carcinogène chez l'homme comme chez les animaux, ce qui confirme une étiologie dont chacun est convaincu de la réalité.

*
**

Le problème du cancer ne peut être résolu par l'analyse des facteurs étiologiques. "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).

La solution réside dans la reconnaissance du mécanisme naturel, simple, biologiquement orthodoxe, obéissant comme tous les autres aux lois fondamentales connues, que constitue la carcinogénèse.

L'observateur peut ne pas en saisir immédiatement le déterminisme : les tours de magie les plus simples peuvent être les plus difficiles à démontrer. Il ne doit pas en conclure que cette "ironie de la nature" (Oberling) "constitue un problème qui ne sera jamais résolu parce qu'il dépasse les capacités du cerveau humain" (Nicolle). S'il est désengagé, il constate que "l'homme n'est point né pour résoudre les problèmes du monde mais pour chercher où le problème commence, afin de le tenir dans les LIMITES DE L'INTELLIGIBILITE" (Goethe).

Le problème commence par le respect des lois de la biologie et la recherche permanente de l'équilibre homéostasique en est une, et définie depuis bien longtemps ; ce qui ramène dans les limites de l'intelligibilité tous les phénomènes d'observation et d'expérience.

Lorsque l'observateur aborde ainsi le problème, il est fasciné par la cohérence avec laquelle chaque pièce ou puzzle prend sa place. Toutes les données connues s'intègrent, naturellement et harmonieusement, et se coordonnent dans la biologie fondamentale.

Il en résulte un ordre et une clarté qui aboutissent à l'évidence.

*
**

" Il suffit de bien juger pour bien faire " (Descartes). Lorsqu'ayant reconnu le mécanisme pathogénique naturel que constitue la néogénèse, on conjugue les règles de biologie dans le but de son éradication, la combinaison la plus compatible et adaptée aboutit au système défini.

D'autres approches sont possibles, et le nombre n'en est pas potentiellement limitatif, mais plus on les multiplie, plus on se heurte rapidement à un hiatus ou plus le décrochement avec l'action nécessaire sur la dynamique de pullulation apparaît rapidement, aboutissant à un cul de sac.

Le système proposé paraît la seule voie susceptible d'être féconde. Les carences et insuffisances d'une ébauche sont accessoires si les fondements en sont réels, " en tant que j'ai appris que les sciences sont composées de choses, non de paroles " (Ambroise Paré).

Au moment où la recherche française est relancée sur la piste de l'insaisissable virus et de la mythique solution vaccinale qui mène à l'enlèvement, la recherche américaine avec objectivité et réalisme se prépare à explorer une voie féconde parce que biologiquement cohérente.

" Il existe notamment une théorie récente, qui sera prochainement expérimentée, mais pourrait être trop dangereuse pour l'homme, et qui consisterait à accélérer intentionnellement le développement des cancers dits solides de façon à les rendre plus vulnérables aux produits anticancéreux " (Gordon Zubrod. Institut national du Cancer américain. 29-12-69).

Dès avant que de connaître les protocoles expérimentaux qui seront définis, il est intéressant d'en considérer les données.

1° - Il y a danger où il y a risque. Et il n'y a pas risque où il y a fatalité.

Autrement dit, le stade métastatique clinique dont l'aboutissement léthal est inéluctable constitue une phase élective pour une application humaine de la stimulation.

L'extension des résultats à un stade inférieur de développement constitue un problème ultérieur. Qui peut le plus peut le moins.

2° - Il y a danger quand il y a cancer. Et il n'y a pas cancer quand la dysplasie n'atteint pas la masse liminaire d'irréversibilité de 10⁶ cellules.

En deçà de ce seuil, elle participe au fourmillement de mutations mono ou paucicellulaires dont sont le siège les colonies, à l'état permanent, au prorata de 1 mutation pour 1000 mitoses.

La stimulation qui clot la cure orthoplasante préventive (Carcinogène p. 174) n'intervient que pour potentialiser la chasse terminale des dysplasies paucicellulaires résiduelles.

En procédure unique, cette stimulation mobilise à la mitose des cellules dysplasiques préexistantes pour une action réductrice, mais est incapable d'en provoquer la végétation parce que le cycle de la cellule dysplasique ne diffère pas de celui de l'orthoplasique. De sorte qu'une stimulation dont la durée est inférieure à ce cycle est éteinte et sans effet lorsque l'action éradicatrice est terminée.

En ce qui concerne les clones ayant dépassé le seuil d'irréversibilité de 10^6 cellules et n'ayant pas encore atteint celui de l'émergence clinique de 10^9 cellules, leur émergence est fatale et fatalité exclut danger.

Une stimulation isolée peut, au plus, en accélérer la traduction clinique. Mais couplée à une action réductrice, la stimulation vise à les ramener à un statut massif se situant en deçà du seuil d'irréversibilité de sorte que les chasses incluses dans les procédures préventives ultérieures en provoquent l'éradication.

- 3° - L'expérimentation animale, nécessaire, ne peut équivaloir l'application humaine quand elle est sans danger. Elle n'est en effet pas directement transposable à certaines phases de la végétation dysplasique.

C'est ainsi que 10^3 cellules constituant la masse liminaire en deçà de laquelle la fixation - et la greffe - de tout clone est instable, la moindre nuance du biotope cellulaire intervient.

Infléchir ce biotope implique qu'il soit connu et transposable. Comment y procéder quand on constate que l'enzyme L-asparaginase est présente seulement dans le sérum de cobaye et de certains rongeurs alors qu'elle est immuno-dépressive chez l'homme, que le manganèse constitue un ion substitutif pour les synthèses nucléiques chez l'homme alors qu'il est ion orthoplasiant dans la lignée aviaire, que la moindre variation du pH infléchit le biotope cellulaire humain dans le sens de l'acidose ou de l'alcalose et qu'on ne dispose pas encore d'un procédé de détermination indiscuté, que la rapidité du turn-over intervient sur la définition du rythme nécessaire des interventions éradicatrices alors qu'il est variable avec l'âge, et encore plus avec l'espèce.

Ces constatations ne sont pas récusantes et inhibitrices mais sont à considérer. suivant les divers stades atteints sur la courbe de Collins, avant toute transposition.

- 4° - L'analogie est infidèle, mais évocatrice et permet la schématisation.

- De 1 à 10^3 cellules, la dysplasie est instable.

Un remaniement du biotope cellulaire qui lui supprime son support la fait chanceler dans la sélection cellulaire.

C'est l'unijambiste à qui l'on supprime sa canne avant de l'affronter à un apollon orthoplasique.

- De 10^3 à 10^6 cellules, le clone dysplasique est réversible, et stagne sur le long segment initial de la courbe de Collins.

Le stimuler pour l'agresser le déséquilibre et l'éradique.

C'est la poussée dans le dos d'un adversaire immobile, à laquelle est associé un croc en jambe. Cette action pugilistique est généralement efficace, surtout quand elle peut être répétée en cas de premier échec.

- De 10^6 cellules à 10^9 cellules, l'adversaire est devenu irréductible et mobile sur l'ébauche du segment ascensionnel de la courbe de Collins. L'action précédente est plus aléatoire. Sa mobilité permet à la dysplasie d'être moins

déséquilibrée par une poussée dorsale et de franchir plus facilement l'obstacle éradicateur si le niveau en est bas. Il l'est nécessairement en raison de l'ignorance où se trouve l'observateur des masses dysplasiques qu'il affronte et qui n'ont pas accédé à l'émergence clinique de 10^9 cellules.

Cette action peut être suffisante pour ralentir la course et réduire la dysplasie à un niveau massique inférieur. Si le temps de doublement s'y prête, l'effet obtenu permet la prise du relais de l'agression réductrice par une procédure ultérieure.

Si l'action échoue, l'émergence se produira avec délai. Il reste la ressource d'une détection précoce avec taux de curabilité élevé.

- A 10^9 cellules la détection clinique est possible et aux stades précoces d'intervention l'éradication est obtenue. Ce qui se produit dans 1 cas sur 3.

Cette phase a le privilège d'une action efficace. Modifier la procédure actuelle n'a pas d'objet si l'on excepte les formes incurables, c'est-à-dire n'atteignant pas le seuil de 5% de guérison.

- La végétation métastatique cliniquement décelable est une condamnation dont l'exécution se situe à 10^{12} cellules.

L'adversaire poursuit en accélération permanente la pente ascendante de la courbe de Collins pour arriver au but que représente 10^{12} cellules.

L'objectif est de l'y empêcher pendant un délai moyen de 5 ans qui, dans plus de 90% des cas, est celui de l'épuisement de son potentiel cinétique intrinsèque.

*
**

Il est devenu patent que le problème du cancer requiert une vision de synthèse de la montagne des données analytiques accumulées. A cet égard, les schématisations et les esquisses ont le mérite d'être claires.

Mais " lorsqu'on dit que, selon Descartes, toutes les idées claires sont vraies, il ne faut pas espérer qu'on s'en tirera à bon compte. Il n'y a communément qu'un court moment où l'on découvre ces choses ; et il est bien aisé de les oublier. Pour les hommes qui les devinent, il est encore plus vite fait de les **laisser en l'esprit**, et de ne point faire résonner là contre un monde antagoniste " (Alain).

Cette attitude procure certes à l'observateur une vision claire et apaisante de problèmes biologiques de déterminisme obscur.

Mais si elle est licite lorsqu'il s'agit de l'Extinction des espèces géantes ou de la Limitation de la longévité maximale, elle perd sa quiétude quand, au fil des ans, il s'avère avec le temps qu'il n'y a aucune raison apparente pour que soit reconsidérée dans un avenir prévisible la vision actuelle du problème et que ne se pérennise la stagnation actuelle qu'elle implique.

Nous avons cru devoir formuler ces exposés parce que l'évidence finit par s'imposer au silence et que la conviction porte en elle-même l'excuse de ses insuffisances.

Nous comprendra celui qui, ne serait-ce qu'une fois, a saisi dans les yeux d'un homme sa détresse indicible à la révélation d'une condamnation à mort imméritée, aussi irrévocable qu'injuste, sans appel, sans grâce, sans autre recours que la désespérance ou la sérénité, que constitue le cancer évolué.

Nous remercions tous ceux qui nous ont engagé et soutenu dans ce cheminement. Des sommets de l'érudition et de la connaissance où ils sont parvenus, leur intelligence du problème aboutira à une sentence objective sur le fond. En souhaitant qu' " instinct et intelligence représentent deux solutions divergentes, également élégantes, d'un seul et même problème " (Bergson).

Table des matières

I	Introduction	1
II	Bilan actuel	7
III	Perspectives	9
IV	La stratégie séquentielle	11
V	Causes de l'échec	13
VI	La dynamique cancéreuse	17
VII	La recherche opérationnelle	21
VIII	Le But	25
IX	Déterminisme de l'Eradication du Cancer curable ..	27
X	Les paramètres biologiques de la Dynamique de guérison	45
XI	La dynamique de la léthalité	59
XII	La Stratégie	71
	1 Isolement de la Néogénèse	73
	2 Stabilisation	89
	3 Stimulation	106
XIII	Spécification de l'action chimiothérapique	121
	Protection leucopoïétique	129
	Systématisation des interventions	135
	Conclusions	143