

A. GERNEZ

NÉO-POSTULATS
BIOLOGIQUES
ET PATHOGÉNIQUES

Editions de « La Vie Claire »

Périgny-sur-Yerres

94520 MANDRES-LES-ROSES

« 95 % des choses que je vous déclare sont des évidences. L'étonnant — et l'intéressant — est seulement de rapprocher des évidences de nature différente. »

Herman KAHN.

L'observateur désengagé des doctrines est surpris du fait que la solution de certains problèmes de biologie résiste à une extraordinaire somme de recherches. Il en est amené à suspecter l'exactitude de plusieurs prémisses fondamentales. Il constate que lorsque celles-ci sont incluses dans la formation de l'enseignement dogmatique elles résistent à la révision, même quand elles se heurtent à des évidences ou sont discordantes avec d'autres données de base. C'est ainsi que la simple numération des éléments de la garniture chromosomique humaine a pu rester fixée d'une manière erronée à 48 pendant un demi-siècle alors que dans le même temps l'analyse de la structure même de ces chromosomes progressait remarquablement, en ayant nécessité l'examen d'un nombre incommensurable de noyaux cellulaires.

Un exemple plus troublant est celui de la carcinogénèse qui constitue pourtant un processus banal, quotidien, aisément analysé, susceptible d'être provoqué, suivi, contrôlé, artificiellement induit, mis en culture, et dont le mécanisme fait encore l'objet de théories pathogéniques discordantes. Que ce mécanisme ne soit pas encore élucidé, que son explication résiste à une somme incommensurable de travaux qui se traduisent par 700.000 communications annuelles dans quelque 10.000 publications, que l'impasse soit telle que certain maître à penser en arrive à considérer que la recherche fondamentale en est stérile et inutile, suggère la nécessité de réexaminer plusieurs données biologiques fondamentales.

Cette étude vise :

- à dénoncer certains postulats qui constituent une véritable lithiase sténosant l'explication de divers problèmes de biologie générale et de biopathogénie ;
- à en proposer d'autres plus cohérents avec l'ensemble des phénomènes d'observation ;
- à apporter ainsi un éclairage nouveau sur des notions acquises en les coordonnant, et à en suggérer de nouvelles.

LE MYTHE DU DETERMINISME HUMORAL DE LA MULTIPLICATION CELLULAIRE DANS L'ONTOGENESE

La culture de cellules embryonnaires a démontré que ces cellules sont douées d'une possibilité cinétique indéfinie. Toutefois elle peut être modifiée dans le sens d'une accélération ou d'un ralentissement des divisions par de multiples facteurs, en particulier humoraux.

C'est ainsi que des cultures entretenues par du sérum d'animal jeune se développent plus rapidement que celles qui le sont par du sérum d'animal âgé. De plus, les propres déchets de la culture constituent une hormone freinatrice de la multiplication des cellules cultivées.

On a donc admis que la limitation d'une colonie cellulaire différenciée est, dans l'organisme, le résultat d'un équilibre entre substances activantes et substances inhibitrices. Ainsi un mécanisme humoral contrôlerait la multiplication cellulaire et, partant, la masse et la morphogénèse de chaque colonie différenciée (Simms). « L'évolution d'une culture comme d'un organisme est ainsi constamment le résultat d'un équilibre entre substances activantes et substances inhibitrices » (Branca-Verne).

Cette théorie classique se heurte à de nombreuses constatations et évidences.

Tout d'abord :

1° Aucune approche biochimique n'a été faite de ces substances cytopoïétiques qui disparaîtraient avec l'âge, et des substances inhibitrices qui apparaîtraient au fur et à mesure que l'animal vieillit. Et pourtant, ces substances devraient être constantes pour que les divisions cellulaires maintiennent la limitation indispensable à l'évidente stabilité morphologique. Depuis les cyto-nécro-hormones jusqu'aux anticorps anti-organes, aucune affection susceptible d'altérer leur existence ou leur rôle, n'a jamais influé sur la structure génotypique. La complète absence de leur définition biochimique, en dépit d'une considérable somme de recherches, rend leur existence hypothétique, voire improbable.

2° En aucun cas, la morphologie d'un métazoaire ne paraît résulter du jeu de deux composantes, être le compromis équi-

libré entre l'effet de substances antagonistes. Ni l'expérimentation, ni la pathologie ne peuvent influencer sur les rapports morphogénétiques ni sur les masses cellulaires corrélatives autrement que dans le sens d'une accumulation ou de la perte de réserves inertes ou dans les limites d'une hypertrophie sans néo-hyperplasie.

La morphogénèse est rigoureuse — et non pendulaire — autour d'un morphotype variable. La constance du génotype et son conditionnement héréditaire impliquent que ses constituants procèdent des mêmes attributs.

3° S'il existait de tels facteurs humoraux de contrôle de masse cellulaire, les cultures de cellules entretenues dans un milieu additionné de sérum d'animal adulte devraient présenter une immédiate limitation, ce qui n'est pas le cas.

4° La loi de l'indépendance de la morphogénèse d'E. Wolff démontre que « les organes entre lesquels se manifestent chez l'adulte les corrélations les plus étroites se développent indépendamment les uns des autres ». La tératologie expérimentale révèle leur autonomie et leur indifférence totale aux incitations humorales possibles émanant d'autres organes.

Une fois que les inducteurs ont exercé leur action, la différenciation d'une ethnie cellulaire s'effectue et se poursuit infailliblement, quels que soient les accidents qui puissent affecter les organes proches ou lointains.

5° Il y a plus. Non seulement les différentes parties du corps de l'embryon sont douées d'une grande autonomie et sans corrélations, mais Stoll a montré que le développement embryologique est indifférent aux hormones qui interviennent dans la croissance post-natale. Les embryons acéphales n'ont ni hypophyse, ni thyroïde, et se développent normalement jusqu'aux derniers jours de l'incubation : abstraction faite de la tête, ils sont parfaitement normaux. Cela montre combien est grande l'indépendance des parties de l'organisme au cours du développement : « la différenciation et la croissance des organes se poursuivent automatiquement, presque aveuglément » (Wolff).

6° Cette autonomie et indépendance de la morphogénèse sont telles qu'il suffit que les ébauches embryonnaires soient nourries normalement, soit par voie sanguine, soit par un milieu nutritif artificiel équivalent, pour qu'elles se complètent infailliblement. Dans le cas de milieu nutritif artificiel, on peut exclure l'action sur la morphogénèse de toute autre colonie différenciée ou organe coexistant.

Wolff, Fell, Demuth prélèvent des tibias alors qu'ils ne sont qu'à l'état de petites baguettes de cartilage, des yeux alors qu'ils ne sont que de minimes vésicules translucides, et ils voient s'éti-

rer le tibia qui se courbe et modèle ses épiphyses comme s'il s'articulait à un fémur et à un tarse fantômes ; ils voient le globe oculaire se renfler et se pigmenter.

Dans de telles conditions de milieu nutritif artificiel régulièrement renouvelé, aucun facteur humoral corrélatif autogène fœtal ou maternel ne peut être retenu.

7° Or on ne peut concevoir de dissocier la masse cellulaire de la morphogénèse. Cette dernière, en effet intrigue des clones cellulaires de différenciation diverse dans des rapports rigoureux. Les taux relatifs de ces cellules sont nécessairement dans des proportions strictement définies sous peine d'une variabilité ou d'une anarchie qui seraient contraires à la constante stabilité du génotype.

Cela est particulièrement évident dans le processus de développement du globe oculaire, où la vésicule oculaire primitive, évagination de la vésicule cérébrale, est séparée de l'épaississement ectodermique qui se déprime en fossette cristallinienne. La section expérimentale de ces ébauches montre que leur évolution est indépendante. Il est évident que, si les surfaces en rapport sont fonction directe des masses cellulaires qui les constituent, ces dernières sont, elles aussi, indépendantes de toutes connexions humorales « qui n'existent pas chez le jeune embryon ».

8° Si un facteur humoral dépendant du métabolisme même de la colonie cellulaire, par un processus analogue au feedback ou aux auto-anticorps, conditionnait la limitation de la masse cellulaire fondamentale, quel serait le sort des colonies différenciées dont les déchets métaboliques sont nuls comme le cristal lin, ou constitués de produits biologiquement fixés et stériles comme les phanères, ou encore dont le potentiel de division cellulaire est nul comme le tissu nerveux, excluant l'action de necro-hormones ou catabolytes inhibiteurs ?

9° La constance numérique des ethnies cellulaires s'impose, excluant tout conditionnement de la multiplication cellulaire par un jeu nécessairement variable de facteurs humoraux antagonistes.

C'est ainsi que chez les métazoaires dont la masse réduite permet le dénombrement cellulaire, la quantité de cellules à l'état adulte est fixe, constante. L'oxyure ne possède que soixante-cinq cellules musculaires capables d'hypertrophie mais non d'hyperplasie. Il est déjà reconnu que « chez les vertébrés supérieurs, les faits de cet ordre s'observent dans quelques tissus physiologiquement spécialisés, le tissu musculaire strié et le tissu nerveux » (Abeloos).

10° On peut étendre cette notion de constante limitative à toutes les colonies cellulaires. Toutes les cellules présentent une structure nucléaire et une architecture chromosomique identiques. Elles sont totipotentes et l'inducteur seul favorise la dominance du groupe d'allèles qui dans le génome détermine leur spécialisation et leur différenciation.

Cet organisateur commun est le champ chordo-mésodermique dorsal, « dont les cellules cessent de se diviser dès le milieu de la vie foétale et sont seulement capables alors d'hypertrophie ». Cette rigoureuse constante numérique de l'inducteur oblige l'induit à la même absolue fixité. Par analogie, le feuillage de l'arbre est numériquement conditionné par le développement de ses branches ; si la morphologie des rameaux est rigoureusement définie, la feuillaison ne peut excéder une masse numérique maximale quelle que soit la richesse de la sève.

On a pu dénombrer le patrimoine de follicules primitifs ovariens à 400.000. La même fixité peut être présumée pour les cellules de chaque colonie différenciée adulte et, partant, de chaque organe. Le nombre de cellules du cristallin, par exemple, est identique pour chaque individu, au même titre que le nombre même et la forme des cristallins.

Même lorsque la variance phénotypique est extrême, on s'aperçoit au fur et à mesure que la numération des cellules de chaque colonie est pratiquée, que celle-ci est non seulement constante mais identique. C'est ainsi que, contre toute attente, le sujet de race noire a exactement le même nombre de chromatocytes par millimètre carré de revêtement cutané que l'individu blanc.

11° Les formations anatomiques complexes (cochlée, canaux semi-circulaires, rétine...), requièrent une constance absolue dans le taux des individus cellulaires constitutifs pour maintenir la rigueur de leur morphologie.

L'organe de Corti du canal cochléaire avec les 6.000 piliers internes et ses 4.500 externes, les cônes et bâtonnets de la membrane rétinienne de Jacob ont des proportions rigoureusement définies conditionnant d'ailleurs leur fonction. Ils constituent des exemples de colonies cellulaires qui, amitotiques à maturité, sont de nombre aisément déterminé et invariable. Il s'impose à l'évidence que le taux de leurs cellules constitutives ne peut fluctuer autour d'un point d'équilibre, au gré de variations humorales, pathologiques ou expérimentales.

12° Si l'on augmente expérimentalement au maximum la multiplication cellulaire par une surabondance d'hormone somatotrope hypophysaire, qu'obtient-on ?

Cette question a fait l'objet de multiples recherches depuis Blount (1932-1935). Ce biologiste a greffé des ébauches d'hypo-

physes supplémentaires chez des embryons de la salamandre *amblystoma*. Ce tissu hypophysaire supplémentaire a provoqué la dilatation des mélanophores, mais non pas une augmentation de leur nombre (May). Nous verrons que chez les mammifères la même procédure n'induit qu'une variance limitée du phénotype sans effet sur la masse cellulaire fondamentale génotypique.

13° « Les cellules tumorales malignes peuvent être implantées chez un animal adulte de même espèce. Mais elles y continuent leur croissance anarchique et finissent par causer la mort du porte-greffe, tandis que les cellules embryonnaires normales, greffées, cessent leur croissance à un certain moment, jouent leur rôle physiologique, et peuvent même suppléer un organe homologue absent » (May). Ainsi le potentiel de développement d'une masse cellulaire orthoplasique embryonnaire est fini, limité (1).

S'il en était besoin, une confirmation directe du caractère fini de la multiplication cellulaire est apportée par la culture de cellules humaines. « Contrairement aux lignées de cellules hétéropléïdes, dont le potentiel de multiplication est considéré comme infini, les souches de cellules diploïdes humaines en culture de tissus ont une vie finie. L'évolution d'une souche cellulaire diploïde se fait en 3 phases : une d'établissement de culture (phase I), une phase de multiplication (phase II) et une troisième phase (phase III) 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. La longévité d'une souche de cellules diploïdes humaines *in vitro* dépend de l'âge de l'individu, à partir duquel elle a été établie. 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). Notons d'ailleurs que la survie maximale des cellules embryonnaires correspond exactement à la période d'organogénèse embryonnaire.

Ainsi, la culture confirme et précise la notion évidente de la mort obligatoire de la cellule souche et de l'appauvrissement

(1) « Les cellules embryonnaires normales, à la suite de leur croissance et de leur différenciation, perdent en peu de temps la possibilité d'être tolérées chez un porte-greffe jeune ou adulte. C'est ce qui explique que l'on ne peut obtenir, au mieux, qu'un nombre très restreint de greffes successives avec des tissus embryonnaires. »

Ne serait-ce pas plutôt parce que, de porte-greffe en porte-greffe, la masse des cellules génératrices se réduit et s'épuise. Car le caractère antigénique du tissu embryonnaire reste toujours identique et ne peut se modifier au gré des greffes successives.

consécutif des ethnies cellulaires après une période de vie limitée dans le temps. Le potentiel générateur est par le fait même aussi rigoureusement limité. On peut même penser que le nombre possible de mitoses d'une cellule souche est équivalent *in vivo* et en culture. Le fait fondamental est qu'il est fini, d'une manière absolue.

14° Chacune de ces constatations réfute la nature humorale du déterminisme de la multiplication cellulaire. On peut conclure avec B. Shaw que « Lorsque nous sommes amenés à ne plus croire à ce que nous avons cru jusqu'ici, nous nous apercevons que, non seulement nombre de raisons plaident contre ce que nous avons cru, mais encore que ces raisons depuis longtemps nous crevaient les yeux ».

Il en est ainsi au fur et à mesure des progrès de la biométrie. Ils imposent la nécessité d'un « changement radical de quelques postulats considérés comme fondamentaux » et « l'on doit admettre que la composante héréditaire de diverses variations quantitatives ne fait plus de doute » (Schreider).

15° Le pathologiste n'a pas attendu que soit formulé ce changement de conception. A chaque instant s'impose à lui le recours à la notion de réduction et d'épuisement des masses tissulaires actives, particulièrement parenchymateuses. Une remarquable confirmation de la limitation de masse cellulaire est apportée par les procédés isotopiques actuels de mesure. « Les expériences récentes à l'aide des isotopes radioactifs montrent que chez l'homme le déclin de la masse protoplasmique active commence à 20 ans dans le sexe mâle et plus tôt encore chez la femme » (Grmek). Nous verrons la cause de cette variance sexuelle, mais le phénomène fondamental est que la limitation de la masse cellulaire souche est si absolue que la déperdition s'effectue dès que la maturité de la colonie est atteinte.

Le facteur limitatif de la multiplication cellulaire de l'ontogénèse, déterminant la masse, le nombre d'individus cellulaires de chaque colonie, n'est pas de nature humorale. Il ne peut être que de conditionnement génétique et héréditaire.

DEFINITION DE LA COLONIE CELLULAIRE

Il n'est pas indifférent qu'une définition soit correctement évocatrice. C'est pourquoi l'usage du terme de colonie cellulaire est préférable à celui de tissu, qui ne satisfait d'ailleurs personne et que la disparition prématurée de son promoteur ne lui permit pas de modifier (Bichat : 1771-1802).

Le vocable de colonie est pris dans un sens analogue à celui de groupement ethnique bien défini d'une agglomération cosmopolite. Il est suggestif en même temps de la différenciation raciale des cellules, de leur unité spécifique, de leur fixité topographique, mais aussi de leur possibilité d'intrication avec d'autres groupements et de la mobilité de certains individus comme les hématies ou leucocytes.

Le qualificatif de tissulaire, moins évocateur et admis par l'usage, est maintenu faute de meilleur épithète.

CONSTANTE MASSIQUE DES COLONIES CELLULAIRES DANS L'ORGANOGENESE

La masse cellulaire de chaque groupement différencié est de conditionnement génétique. Elle présente de ce fait les caractères des facteurs génétiques : elle est de transmission héréditaire, de définition rigoureuse, absolue, et constitue une constante d'espèce.

Le nombre de cellules souches constitutives de chaque colonie cellulaire différenciée est donc identique pour chaque individu de l'espèce et est aussi rigoureusement défini que le nombre même des organes et la morphologie du génotype.

Si l'on admet l'évaluation habituelle de 60 trillions de cellules, il ne peut y avoir une seule excédentaire, hors cas tératologique.

Toute variation du nombre de cellules souches qui constitue le stock héréditaire de chaque colonie cellulaire ne peut qu'être privative, soustractive et non additionnelle. Chaque colonie, et donc chaque organe, comporte, dès sa maturation, un patrimoine héréditaire fixe, constant dans l'espèce, de cellules souches.

Alors que cette notion de limitation de la population de cellules n'est pas explicitée théoriquement, la biométrie et la pathologie y font appel ou se basent constamment sur ce véritable truisme.

Prenons l'exemple d'une colonie cellulaire facilement testable macroscopiquement parce que mesurable : la colonie chondrocytaire qui conditionne l'accroissement osseux en longueur.

1° Loi de Bessel-Hagen : lorsque le cartilage de conjugaison se développe anormalement en donnant naissance à une exostose, le stock cellulaire ainsi dérivé partiellement n'est pas compensé et l'os perd en longueur ce qu'il acquiert en épaisseur, ce qui implique à l'évidence la notion d'une limitation de la masse cellulaire productrice, et donc du caractère fini et limité des cellules génératrices.

2° C'est ce que E. Wolff reconstitue par une expérience saisissante : le péroné, chez tous les oiseaux, est un organe atrophié, rudimentaire, qui était plus volumineux chez leur ancêtre

l'Archeopteryx. Il existe une compétition entre le péroné et l'os voisin, le tibia, qui utilise la plus grande partie du matériel embryonnaire dont disposent au départ les deux pièces osseuses. Si l'on fournit au cours de la formation de la patte un supplément de matériel embryonné, on détermine un accroissement notable du péroné. Inversement, si l'on réduit la quantité de ce matériel, celui-ci est entièrement consommé par le tibia et plus rien ne reste pour le péroné qui s'efface tout à fait.

On ne peut plus remarquablement attester par la pathologie (loi de Bessel-Hagen) ou l'expérimentation (expérience de E. Wolff) du caractère massique limité, défini, des éléments constitutifs de l'ontogénèse.

3° Examinons les variations induites par l'hypophysostimulation :

a) Chez l'animal hypophysectomisé, l'injection d'hormone somatotrope fait reprendre la croissance et peut même entraîner une taille supérieure à la normale. Mais, les effets de STH diminuent avec le temps.

Pour expliquer cet épuisement de l'action cytopoïétique, on dut supposer l'élaboration d'anticorps à une hormone encore impure. Il est plus simple et plus convaincant d'admettre l'épuisement avec la maturation de la colonie et au prorata de l'âge d'un stock cellulaire défini et limité, plutôt qu'une hypothétique réaction immunologique qui n'aurait d'ailleurs aucune autre traduction associée et qui surviendrait en outre à l'utilisation de produits d'origine animale variée. D'ailleurs, dans la thèse d'Otto Westphal (Upsal) l'utilisation d'extraits préhypophysaires humains chez les adolescents présentant un nanisme provoque une croissance moyenne de 10,5 cm la première année, 7 cm la seconde année et 6 cm les deux années suivantes avant arrêt. Ce qui confirme la notion d'épuisement de stock cellulaire limité.

b) Chez l'animal normal, l'injection de STH stimule la croissance des cartilages de conjugaison tant qu'ils sont réceptifs. Elle peut entraîner le gigantisme si l'animal est jeune et si la masse cellulaire stimuable est abondante. Mais elle ne fait qu'accélérer la croissance, aboutissant à un adulte de taille normale, à des âges plus tardifs. Cette notion de masse cellulaire disponible pour la stimulation s'impose donc. Administrée après la période de croissance lorsque les cellules métaphysaires sont involuées, les déformations acromégaloïdes induites par la STH restent limitées suivant l'âge au reliquat quiescent ou à l'ossification périostotique.

c) De toute manière, la notion de réceptivité qui implique un caractère qualitatif doit faire place à celle de la masse cellulaire résiduelle disponible. A telle enseigne que le « tibia test »

qui constitue la base du dosage de STH implique une notion de temps : la rate doit être âgée de 28 à 30 jours et hypophysectomisée depuis 12 à 16 jours.

De même, lorsque des conditions de carence provoquent une diminution de la taille moyenne d'une ethnie (guerres, occupation 39-45), le retour à des conditions normales de saturation alimentaire ne corrige pas cette variance biométrique et le déficit de taille se maintient, sans qu'on puisse incriminer une variabilité qualitative de réceptivité. Tout se passe comme si les chondrocytes matures à une certaine période, n'ayant été ni multipliés, ni hypertrophiés, ont été exclus par involution sans récupération possible. « Pendant la 1^{re} guerre mondiale, on a constaté une diminution de la taille moyenne de 3 à 4 cm, une réduction pondérale de 10 à 12 % ; pendant la guerre 39-45 on a noté par comparaison aux moyennes de 1938 une diminution de taille de 1 à 5 cm ».

C'est pourquoi « la sensibilité à l'hormone de croissance diminue avec l'âge ». En réalité, cette sensibilité reste identique mais le nombre de cellules stimulables se réduit. Elle disparaît pour la quasi-totalité des os après la fin de la période de croissance ; certains toutefois gardant plus longtemps que d'autres une réserve quiescente d'involution plus lente qui permet quelques modifications acromégaliques.

d) S'il en était besoin, le fait que les enfants atteints de nanisme hypothalamo-hypophysaire, ou même d'aplasie antehypophysaire, ont une taille normale à la naissance et que leur croissance ne se ralentit qu'après 6 à 24 mois, permet d'exclure un vice de réceptivité. Tant qu'ils sont sous l'influence de stimulations maternelles, leur croissance est régulière, et donc leur réceptivité à la STH normale. Ce qui se traduit d'ailleurs chez les enfants atteints de progeria par la conservation d'une intelligence normale, la masse neuronale étant établie dès le 4^e mois de l'embryogénèse, contrastant avec un aspect de vieillesse de la totalité des autres colonies somatiques dont la maturation est plus tardive.

Est-ce à dire que l'action de STH soit exclusive ? Certes non et la thyroïde (hypotrophie staturale dysharmonieuse de l'hypothyroïdie), les gonades (haute stature des eunuques et des impubères, soudure précoce des cartilages par les androgènes), les cortico-surrénales (ralentissement de la croissance dans la maladie de Cushing ou après corticothérapie prolongée), le pancréas endocrine (insuffisance staturale du syndrome de Mauriac), peuvent mordancer, accélérer ou inhiber l'influence de STH sur la colonie chondrocytaire, mais toujours dans les limites d'une masse finie de déterminisme génétique rigoureux.

e) En ce qui concerne le « mécanisme mal connu de l'arrêt de la croissance », on admet actuellement qu'il est le fait « d'une résistance des tissus sous l'influence des fortes concentrations sanguines d'oestrogènes ou d'androgènes » et « d'une maturation des cartilages de conjugaison sous l'influence de la thyroxine ou des androgènes ».

Là encore, on est obligé d'admettre la notion de masse cellulaire souche limitée. Si le castrat présente une variance biométrique staturale élevée, elle n'est toutefois pas illimitée ; si l'administration d'extrait thyroïdien avance l'âge osseux et donc le stade de maturation des chondrocytes où leur réceptivité à STH apparaît, aucun gigantisme n'est créé par l'injection d'extraits thyroïdiens ; si l'administration d'androgènes comme d'oestrogènes provoque un arrêt prématuré de la croissance, elle ne fait que traduire, comme nous le verrons, un effet indirect de l'accélération de la maturation des colonies génitales qui, hautement réceptrices, dérivent à leur profit la sécrétion antehypophysaire nécessaire à leur hyperplasie et frustrant ainsi les colonies somatiques ; mais cet effet se traduit sans exclusive d'ailleurs, et intéresse toutes les colonies somatiques de l'organisme qui reste de ce fait harmonieux.

f) Bien plus, non seulement la masse cellulaire souche est finie, mais sa période de développement organogénétique est limitée. C'est pourquoi la diminution staturale, rigoureusement définie biométriquement, chez les enfants carencés pendant la dernière guerre, n'a pas été corrigée ultérieurement et ce stigmate involutionnel d'un conditionnement transitoire s'est maintenu.

Expérimentalement « la longévité d'une souche de cellules diploïdes humaines *in vitro* dépend de l'âge de l'individu à partir duquel elle a été établie ». Ces souches humaines sont toujours mortelles, elles ont une vie plus brève si elles émanent de tissu adulte (J. et A. Boué).

On savait d'ailleurs depuis une série d'expériences célèbres (Ollier) que « le périoste jeune transplanté en un point quelconque du corps continue à former du tissu osseux », mais pas d'une manière indéfinie (jusqu'à ce que son potentiel cytopoïétique soit épuisé, ce qui implique le caractère limité de ce dernier) et au prorata de l'âge du donneur.

L'exemple de la colonie chondrocytaire a été choisi parce qu'il est testable facilement et aisément mesurable. On peut le généraliser à toutes les colonies somatiques. Ce qui explique que le nanisme des hypopituitarismes de l'enfance et le gigantisme des hyperpituitarismes conservent un caractère fondamental, celui d'être harmonieux et donc d'intéresser l'ensemble des colonies constitutives du soma dans des proportions similaires.

La conséquence de cette limitation rigoureuse, constante d'espèce, des diverses masses cellulaires, conditionne l'évidente rigueur de la structure génotypique. Les diverses colonies cellulaires affectent ainsi entre elles des rapports numériques constants. On peut établir un parallèle entre les groupements d'individus unicellulaires différenciés qui constituent le soma et les groupements de pluricellulaires qui constituent certaines colonies de métazoaires, comme les termites, dont les taux d'individus de différenciation variée sont rigoureusement définis, ainsi que l'a établi récemment P. Grassé.

Confirmation de l'unité des processus d'organisation que l'on retrouve tout au long de la biologie.

« On ne doit jamais considérer la cellule à l'état statique ; il faut la voir en vie, c'est-à-dire à l'état dynamique. »

(A. POLICARD.)

LE MYTHE DE LA DEDIFFERENCIATION PREMITOTIQUE

De tous les poncifs biologiques non révisés parce qu'admis comme dogmes fondamentaux, le plus étonnant est que la numération des chromosomes de la cellule humaine soit restée erronée pendant un demi-siècle alors que l'analyse de leur structure était néanmoins extrêmement avancée. Mais le plus nocif est probablement celui de la dédifférenciation prémitotique, reliquat indiscuté de l'ère des constatations histologiques sur éléments figurés fixés.

Le schéma classique de l'organisation cellulaire se définit ainsi : « Il y a, dans la vie cellulaire, deux périodes qui s'opposent : mitose et repos cinétique. Une cellule en division ne travaille pas, elle perd provisoirement les caractères de sa race. Réciproquement une cellule qui travaille, qui manifeste ses potentialités, ne se divise pas » (Prenant, Peter, Branca, Verne).

Ce schéma interprète la constatation qu'il existe deux types de cellules :

- des cellules amitotiques, de différenciation marquée, assumant les fonctions spécifiques du groupement cellulaire ;
- des cellules mitotiques, moins différenciées, sans rôle fonctionnel. « Dans un organe, ce sont toujours des éléments très peu différenciés qui assurent le renouvellement de cet organe » (Branca-Verne).

On infère que ces cellules sont les mêmes saisies à des stades différents. On a été amené de ce fait à admettre une dédifférenciation provisoire. « La spécialisation modifie la constitution de la cellule au point de lui faire perdre toute faculté reproductrice. Aussi, lorsque l'activité mitotique d'une cellule stable va se réveiller sous l'influence d'une excitation appropriée, cette cellule va-t-elle se dédifférencier avant de se diviser : une cellule glandu-

laire doit, pour se multiplier, commencer par perdre ses caractères de cellule sécrétrice » (Beylot).

Il ne semble pas que l'on ait jugé nécessaire d'apporter une justification à cette notion qui apparaît comme une évidence logique des données d'examen. Et pourtant :

1° L'observation *in vivo* de cultures actives par microscopie en contraste de phase, non mutilante, associée à la cinématographie, aurait pu confirmer la réalité de ce cycle. Actuellement, aucune description d'une telle involution prémitotique d'une cellule très différenciée, fonctionnelle, n'a été rapportée.

2° Si l'on se borne aux faits d'observation, sans a priori interprétatif, il apparaît qu'il existe deux types cellulaires : les cellules mitotiques et les cellules-filles amitotiques dont la différenciation s'accroît avec la fonction qu'elles assument et dont le devenir est la lyse par desquamation ou la résorption lorsque leur éloignement de la structure neuro-vasculaire ne permet plus leur survie.

La différenciation est le résultat de l'adaptation morphologique à la fonction. Tant que celle-ci subsiste, la cellule maintient une différenciation rigoureuse qui induit de véritables stigmates irréversibles. La dédifférenciation supposée des cellules-filles fonctionnelles est une supposition interprétative. Par analogie, la dédifférenciation est aussi improbable qu'il est impossible pour une abeille ouvrière, bien différenciée par sa fonction, de faire un retour à un état de dédifférenciation lui permettant la fécondité. A la notion de cycle cellulaire, il convient de substituer celle de type cellulaire.

3° La concentration des cellules mitotiques est la plus forte près de l'axe ou du réseau vasculaire, ce qui s'explique par les besoins cellulaires plus élevés en oxygène pour que la mitose s'effectue. « La privation d'oxygène est incompatible avec la division » (Branca). Cette électivité topographique des cellules à potentiel mitotique pour les assises basales ou réticulaires traduit une organisation qui implique une obligatoire limitation de population cellulaire. Le réseau vasculaire à endothélium amitotique étant limité, le trophisme qu'il supporte l'est nécessairement et son potentiel oxyphorique qui conditionne la masse cellulaire cinétique l'est tout autant.

4° Si l'on accepte la notion de double cycle cellulaire, on doit admettre la possibilité d'un retour de la cellule vers les assises mitotiques actives, la basale pour les épithéliums par exemple, dans le but de trouver la richesse en oxygène que requiert la mitose. Il est évident qu'une telle rétro migration est mécaniquement impossible, insoutenable histologiquement, controuvée en outre par la topographie nucléaire dans le cytoplasme qui en

aucun cas ne traduit une inversion migratoire par viciation du stereotactisme.

5° La dédifférenciation apparaît comme un phénomène extrêmement limité sinon impossible pour les cellules somatiques. Ce qui explique les limitations de la métaplasie : la dédifférenciation est déclenchée par la rupture des relations que la cellule avait contractées avec les éléments environnants. Elle change alors de sphère neuro-vasculaire inductrice et s'adapte au nouveau milieu qui favorise d'autres allèles du génome.

6° « L'apparition de la fonction précède celle de la différenciation morphologique. La différenciation est la marque d'un acte souvent accompli. On voit ainsi la contractilité du myocarde précéder, au cours du développement, l'apparition des myofibrilles » (Branca).

Chez l'adulte, « dans certains territoires, comme les zones germinatives de l'intestin, on ne voit pas pourquoi une cellule indifférenciée pourra donner tantôt un entérocyte, tantôt une cellule de Ciaccio, tantôt une cellule de Paneth. Si l'on suit la destinée des cellules jeunes, on constate qu'elles sont refoulées par les générations successives, soit vers la villosité, soit vers la glande de Liberkiñln alors qu'elles n'ont pas acquis leur différenciation en cellules absorbantes ou glandulaires » (Caujard). Comment admettre, outre une rétromigration impossible, une dédifférenciation transitoire suivie d'une redifférenciation variable dans une sphère inductrice néanmoins identique sans que le résultat en soit un imbroglio cytologique que tout récuse.

7° Dans les conditions artificielles de culture, quand aucune fonction ne vient solliciter d'une manière privilégiée le groupement allélique qui conditionne la différenciation de la cellule, le magma cellulaire tend à une forme commune, fibroblastique. Pourquoi cette dédifférenciation ?

D'abord parce que les cellules différenciées, amitotiques, du fragment initial disparaissent au cours des repiquages successifs, la vie de toute cellule diploïque normale étant limitée.

Ensuite parce que l'absence de sollicitation fonctionnelle des cellules génératrices résiduelles complète cette apparence ; « dans de telles conditions les compétences histologiques de la cellule ne sont pas modifiées et la cellule peut perdre simplement et temporairement les attributs figurés caractérisant son type spécifique ».

Ce qui explique que « 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).

C'est pourquoi :

- « l'arrêt de la différenciation physiologique se produit le plus rapidement où la prolifération est la plus active ». En réalité, parce que cette prolifération concerne des cellules souches nécessairement peu différenciées ;
- « et inversement, l'exercice de l'activité fonctionnelle spécifique est consécutif à la suspension de la multiplication cellulaire active ». En réalité, parce que cette absence de cytopoïèse concerne des cellules préalablement différenciées et amitotiques.

In vivo, il est certain que, lorsque la différenciation est complétée par le jeu fonctionnel, on n'assiste pas à une migration de retour vers les zones germinatives. De plus le taux mitotique décroît dans un sens centrifuge, quasi nul par exemple pour l'entérocyte de l'épithélium simple, plus élevé pour celui des glandes de Liberküln qui se détruit et desquame en très grande quantité au cours de la digestion et pour lequel l'apport permanent et accéléré d'éléments indifférenciés poursuivant ou terminant leur mitose traduit un finalisme compensateur évident.

8° Si une sollicitation homéostatique brusque et impérieuse entraînait la participation à la cytopoïèse de cellules fonctionnelles différenciées, le phénomène serait un contresens biologique. En effet, l'indice caryocinétique augmentant aux dépens de cellules fonctionnelles, le potentiel cellulaire fonctionnellement actif diminuerait. De plus, ce phénomène est controuvé dans l'observation des intoxications aiguës. C'est ainsi que dans de telles conditions, l'indice caryocinétique hépatique augmente en valeur absolue sans réduction de masse cellulaire fonctionnelle active.

Il apparaît que le schéma constitutif d'une population cellulaire différenciée, qui satisfasse les données d'observation, se définit ainsi : la colonie cellulaire est constituée de :

- cellules-mères génératrices, de rôle mitotique, analogues à la reine d'un essaim, sans activité fonctionnelle, gardant d'étroits rapports avec le réseau neuro-vasculaire qui en définit la disposition topographique après en avoir été « l'organisateur ».

Leur masse est de conditionnement génétique, aussi rigoureusement définie que la morphologie de la structure neuro-vasculaire qui la supporte. A maturité, la colonie dispose d'un stock numérique dont toute modification ne peut être que soustractive, appauvrissante, et toute addition tératologique. Ce patrimoine numérique est un constituant essentiel du génotype.

On pourrait arguer de la variabilité raciale de la masse au sein d'une même espèce. C'est ainsi que le lapin géant flamand présente un poids quadruple de celui de la race naine polonaise, cependant que les cellules embryonnaires ont la même taille. En fait, la race flamande met plus complètement en jeu le patrimoine génotypique, les cellules embryonnaires proliférant plus activement durant les premiers jours du développement. Elles acquièrent ainsi une avance massique comparativement à la race polonaise.

Mais dès la naissance la croissance s'effectue à une même allure dans les deux races. En outre, la puberté survenant plus rapidement dans la race naine, le freinage du développement somatique se produit prématurément et accentue les différences biométriques.

Ces dernières constituent une variance du phénotype dans le sens favorable pour la race géante nantie d'une réceptivité accentuée aux stimulines maternelles, et défavorable pour la race naine. Il en est de même dans l'espèce humaine où la petite taille des pigmées centrafricains illustre l'insuffisance congénitale de réceptivité des effecteurs tissulaires, alors que la sécrétion de somathormone est qualitativement et quantitativement normale (T.J. Mérimée, Rimoin, V.A. Mc Kusick). On retrouve à l'extrême cette variance chez « la souris naine (génétiquement dépourvue d'hypophyse) qui naît avec une taille normale ». Ainsi, les particularités géniques ou endocriniennes sont capables de modifier l'ontogénèse dans un sens limitatif ou maximal du patrimoine génotypique mais non pas excédentaire ou surnuméraire ;

- cellules-filles amitotiques, assumant les fonctions spécifiques de la colonie, de nombre variable suivant la rapidité des mitoses des cellules-mères, analogues aux ouvrières de l'essaim et, comme elles, infécondes. Leur différenciation est très poussée et leur destin est celui de s'éloigner par refoulement de l'axe ou du réseau neurovasculaire au fur et à mesure des nouvelles mitoses, puis de subir une lyse et finalement de desquamer, être phagocytées ou s'inclure dans une structure inerte. La variabilité de leur nombre conditionne la variance phénotypique (1).

(1) L'autoradiographie après inclusion de tritium vient de corroborer ces conclusions théoriques. « La cellule-mère se divise en deux cellules-filles dont une seule est mitotique » PM. 12-X-68.

DETERMINISME DES LIMITATIONS MASSIQUES PHENO ET GENOTYPIQUES DE LA COLONIE CELLULAIRE

L'évidente limitation massive des cellules, tant du génotype que du phénotype, procède nécessairement d'une limitation de chaque ethnie cellulaire du soma. Le caractère fini de cette multiplication est conditionné :

— pour le génotype, par le nombre génétiquement et donc rigoureusement déterminé de cellules-mères mises en activité au cours de l'ontogénèse, ce qui limite le nombre des clones ;

— pour le phénotype et les variances individuelles, par l'éloignement centrifuge des cellules fonctionnelles par rapport au réseau vasculaire. L'hypoxie progressive que cet éloignement engendre interdit la survie de la cellule même dans le cas où la sollicitation fonctionnelle est extrême et stimule la cytopoièse au maximum, « la cellule étant l'unité physiologique en même temps que l'unité anatomique ».

— Ainsi les cellules-mères procèdent d'un déterminisme génétique héréditaire et participent à la stabilité rigoureuse du génotype. Que les colonies soient nanties d'un potentiel cinétique ou qu'à maturation elles soient amitotiques, comme les neurones, le nombre de ces cellules fondamentales est limité et conditionné par la structure neuro-vasculaire qui est elle-même amitotique et stable et avec laquelle elles entretiennent des rapports immédiats.

La disparition d'une d'entre elles est définitive et irremplaçable. Elle provoque simplement une cytopoièse compensatrice plus active en cellules-filles des cellules-mères résiduelles quand la colonie est douée de potentiel mitotique. Toutes les colonies sont donc fondamentalement « stables ». Les apparentes régénérations de cellules fondamentales sont des effets de glissement, bien mis en évidence dans la cicatrisation des épithéliums.

— Les lignées filles, fonctionnelles et amitotiques, assurent la variabilité, la plasticité indispensables pour l'adaptation phénotypique au milieu.

Cette explication est la seule qui satisfasse les évidences :

— de limitation du développement massif dans l'ontogénèse ;

- de la limitation de la variance phénotypique et individuelle de la masse cellulaire ;
- de la limitation de l'hyperplasie lorsque la sollicitation fonctionnelle est extrême ;
- de l'impossibilité d'admettre une involution prémitotique cellulaire qui devrait d'ailleurs être associée à un retour, à une impossible migration vers les structures neuro-artérielles basales où prédominent les couches actives. Lorsque la fonction d'une colonie implique une labilité de la masse cellulaire et la mobilité de ses individus, comme les colonies sanguines, les éléments filles fonctionnels sont normalement amitotiques, même s'ils conservent la garniture chromatique comme le leucocyte ou l'hématie nucléée ;
- de la règle de Fischer suivant laquelle « les cellules normales en culture ne sont aptes à se reproduire qu'en groupement ». En isolant, par exemple, un seul fibroblaste, « cet élément unique mis en culture peut vivre assez longtemps mais est incapable de se multiplier » Olivo a même pu préciser pour le cœur et la peau embryonnaires que vingt-six cellules constituent un nombre minimum qui permette la prolifération. On en conclut à l'existence d'une action intercellulaire d'ailleurs non définie.

Cette règle s'explique plus directement par le fait que les cellules fonctionnelles étant stériles, amitotiques, un fragment multicellulaire est nécessaire pour augmenter les chances statistiques d'inclure dans le fragment une cellule-mère dont le rôle est générateur. D'ailleurs, la cellule cancéreuse, dont le potentiel cinétique n'est pas discutable, peut induire isolément une culture (Sandford, Earle, Nikely).

En fait, les méthodes d'analyse post-mortem sur éléments fixés et colorés, en dehors de la dynamique cytologique, sont à la base de cette notion de double stade dans la vie cellulaire, admise comme postulat évident. On peut plus simplement poser que la cellule génératrice est de structure moins différenciée parce que seule la fonction accentue la spécialisation de la cellule-fille. Le devenir de cette dernière est le refoulement, l'éloignement de la structure neuro-vasculaire, et la cytolysé après une vie sans postérité consacrée à assurer l'homéostasie spécifique de l'ethnie.

LA RESERVE QUIESCENTE

La masse cellulaire génératrice de chaque colonie est une constante d'espèce, numériquement définie, de déterminisme génétique, de transmission héréditaire. A maturité, l'ethnie est, soit inféconde et s'appauvrit immédiatement en individus cellulaires (neurones, ovocytes), soit cytopoiétique et la prolifération des clônes en cellules-filles fonctionnelles est de déterminisme humoral. Cette prolifération procède des sollicitations fonctionnelles que reçoit la souche génératrice et « les fonctions d'un groupement cellulaire sont, en gros, les multiples du fonctionnement de ses éléments ».

Les substances excitatrices de la mitose sont innombrables, de nature chimique comme les sels de potassium ou endocrinienne comme les stimulines hypophysaires. Les substances inhibitrices ne sont pas moins abondantes avec référence particulière pour les nécro-hormones que constituent les propres déchets cyto-métaboliques de la colonie et qui participent au maintien de l'équilibre homéostatique entre la sollicitation fonctionnelle et la quantité de cellules-filles, « unités physiologiques autant qu'anatomiques ».

Entre chaque division les cellules génératrices passent une période de repos. L'ensemble des cellules génératrices à cette phase constitue la réserve quiescente. Peut-on préciser son importance ?

L'évolution est généreuse et le patrimoine cellulaire de chaque colonie est largement excédentaire. L'aspect d'un épithélium est déjà évocateur : les cellules en mitose ne se localisent pas uniquement à l'assise située au contact du tissu conjonctif mais s'étendent aux couches profondes et un important appauvrissement cellulaire est nécessaire pour que l'assise des cellules basales devienne discontinue. Comme « les fonctions d'un groupement cellulaire sont, en gros, les multiples du fonctionnement de ses éléments », un équilibre s'établit entre les besoins fonctionnels à assumer et l'indice caryocinétique. Cet équilibre conditionne l'homéostasie.

L'expérimentation permet de solliciter fonctionnellement chaque colonie cellulaire d'une manière telle que la totalité des cellules génératrices soit mise en action. Dans ce cas, la sur-

charge métabolique met en jeu tout le potentiel mitotique de la colonie en mobilisant la réserve quiescente. Cette cytopoièse est-elle limitée et peut-on, en la stimulant au maximum, définir la masse cellulaire génératrice qui est normalement quiescente ?

La physiologie et la pathologie nous offrent des abords de ce problème.

a) C'est ainsi que l'altitude provoque une stimulation de l'érythropoièse, compensatrice de l'hypoxie. Dans les 24 premières heures du séjour, délai nécessaire à la décharge splénique et à la stimulation des mitoses, survient une augmentation du nombre des hématies qui, de 4,5 à 5,4 millions par m^3 cube au niveau de la mer, atteint 6 à 8,2 millions à 4.300 mètres. Si l'on admet un chiffre moyen de 5 millions au niveau de la mer, et 8,2 comme chiffre maximum lorsque le tissu érythropoiétique met en jeu la totalité de ses réserves, nous trouvons un taux de 40 % comme chiffre de participation cellulaire additionnelle dans des conditions de stimulation forcée. Passé le délai de 24 heures, d'autres facteurs adaptatifs, comme le pouvoir oxyphorique du sang, interviennent et une partie de l'ethnie érythropoiétique reprend sa quiescence.

b) L'hypertrophie compensatrice constitue la mise en activité de la réserve cellulaire quiescente dans le but de faire face à la suractivité imposée à l'organe. L'hyperplasie compensatrice du rein résiduel après néphrectomie pour altération brusque, traumatique par exemple, peut être déterminée assez aisément en déduisant le volume rénal de la surface de projection radiologique. Dans les « gros reins » hyperplasiques compensateurs survenant chez un adulte jeune, sans phénomènes infectieux associés, ce volume additionnel n'excède pas un maximum de 40 %.

c) L'hypersécrétion de l'hormone ante-hypophysaire de croissance dans l'adénome acidophile constitue une véritable expérience d'incitation hyperplasique de l'ensemble du soma. « Les proportions des diverses parties du corps ne sont pas altérées ». L'acromégalie est en réalité une splanchno-mégalie globale. On retrouve de nouveau dans l'augmentation de la masse pondérale, de la taille (dans le cas où les métaphyses sont encore fécondes), des aires de projection viscérales, une variation maximale de l'ordre de 40 % par rapport au phénotype moyen. D'ailleurs dans ce cas le métabolisme basal, traduction de l'activité cellulaire, peut présenter une augmentation maximale de 40 %. Si le syndrome apparaît chez l'adulte, l'incitation ostéogénique se traduit de même par l'épaississement des segments squelettiques dans une proportion volumétrique maximale de 40 %.

d) Dans les cas pathologiques où l'incitation ostéogénique métaphysaire est isolément privilégiée, comme le syndrome de Klippel-Trenaunay, la modification dimensionnelle maximale

constatée, par rapport au segment squelettique controlatéral normal n'excède pas 40 %.

e) « Le métabolisme de base correspond à l'énergie minima qui suffit à entretenir la vie dans des conditions de repos absolu et de neutralité thermique. Il traduit la dépense globale nécessaire à la régénération cellulaire et à l'entretien des processus physiologiques essentiels » (Binet). Il peut être de ce fait considéré comme un indice de l'activité cellulaire. A telle enseigne que l'entrée en fonction de nouvelles ethnies, comme les génitales à la puberté, infléchit la courbe. Les travaux de Binet, Bourlière, Shock, Yengts montrent « une réduction graduelle du métabolisme de base avec l'âge avancé, en dehors de tout symptôme pathologique ». Cette réduction, parallèle et secondaire à l'appauvrissement de la masse cellulaire des diverses ethnies, aux âges extrêmes compatibles avec la survie, est de 25 % entre 89 et 99 ans par rapport à l'adulte âgé de 50 ans et de 35 % par rapport à l'adulte jeune.

f) La biométrie, étude des variances phénotiques, nous apprend par ailleurs que « lorsqu'on trouve, en anthropométrie, des corrélations fortes, elles ne lient qu'une fraction de la variance totale de chaque caractère. D'habitude cette fraction est inférieure à la moitié » (Schreider). On retrouve là un taux de variance d'un ordre de grandeur de 40 %.

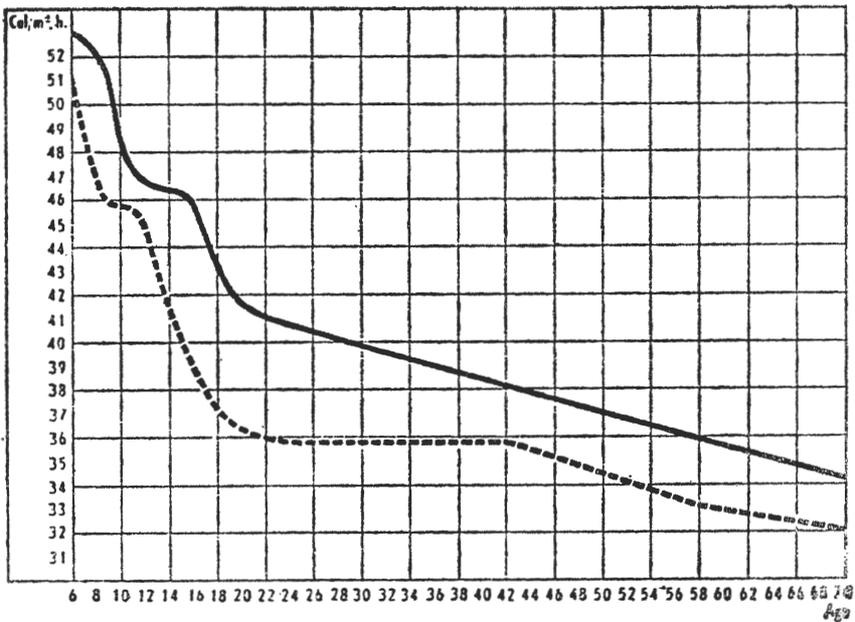
g) Les travaux de J.G. Henrotte sur la variabilité biochimique des groupes humains corroborent les constatations de la biométrie anthropométrique. Les études comparatives sur des individus aussi divers que l'occidental, l'étudiant indien et le coolie mettent en évidence un taux de variance qui n'excède jamais 40 % pour des normes biochimiques aussi diverses que la tension artérielle, le test du tapping, les taux d'hématocrite, de cholestérol, d'urée, le rapport albumines-globulines, la créatine et l'excrétion AVM (acide vanillyl-mandelique).

De même, « les fonctions endocrines sont éminemment fluctuantes et présentent des variations nycthemerales, saisonnières, professionnelles, nutritionnelles et posturales, mais aussi des variations héréditaires et climatiques ». Si l'on choisit le dosage bien étudié des 17 cétostéroïdes urinaires qui donne une estimation de la fonction cortico-surrénale et sexuelle mâle chez des groupes aussi divers que l'Européen, l'Indien acclimaté en Europe et l'Indien autochtone, quelles que soient les variations ethniques, nutritionnelles, climatiques, professionnelles, la variance n'excède pas 40 %.

Il en est de même pour le dosage du K plasmatique chez les noirs et les blancs (Leschi, Benoît, Peyronne) ou chez l'homme jeune et âgé (Henrotte, Bourlière).

On est amené à considérer que chaque colonie cellulaire vit, dans des conditions normales, notablement « en dessous de ses moyens ». A l'état adulte elle détient une réserve quiescente de cellules de l'ordre de 40 % pour diverses colonies testées.

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



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

ROLE DE LA RESERVE QUIESCENTE

Cette réserve intervient suivant les besoins de la colonie, ce qui survient essentiellement :

— en cas de surcharge fonctionnelle. Cette intervention se traduit par l'hypertrophie ou hyperplasie compensatrice ;

— en cas d'agression toxique ou infectieuse « où la multiplication est la principale manifestation de la réaction inflammatoire cellulaire », le but de cette prolifération étant d'augmenter le nombre d'unités physiologiques, « les fonctions du groupement cellulaire étant les multiples du fonctionnement de ses éléments » ;

— avec le temps qui additionne les stresses cytolytiques, appauvrit progressivement la colonie en cellules génératrices et se traduit par une réduction de la réserve. La sénescence réelle de la colonie résulte de la sommation de ces effets et se situe au stade où la réserve disparaissant, l'appauvrissement n'est plus compensé. La raréfaction cellulaire, élément fondamental, critère même de la sénescence, est identique dans le cas où des agressions infectieuses ou toxiques prolongées ou répétées entraînent la mort et la disparition prématurée de nombreuses cellules-mères.

C'est ainsi, par exemple, qu'il n'y a aucune différence dans l'aspect histologique d'un revêtement cutané sénile ou irradié : même appauvrissement cellulaire, même prédominance de tissu cicatriciel de comblement, même enrichissement du taux des clones cellulaires altérés induisant des déformations tumorales bénignes, parfois malignes. « Depuis l'embryogénèse jusqu'à la mort de l'individu, l'activité cellulaire ne cesse de décroître : les capacités de reproduction de la cellule sont en baisse constante. Le revêtement cutané dont le pouvoir de régénération doit être permanent témoigne de cette sénescence générale de l'organisme et du déséquilibre qui se crée progressivement entre l'anabolisme et le catabolisme tissulaire en faveur de ce dernier. L'atrophie sénile et la dégénérescence colloïde en sont les stigmates majeurs avec manifestations associées sur cette peau sénescence : verrues séborrhéiques, kératoses séniles, états pré-épithéliaux, taches de mélanose sénile et participation des phanères » (Colomb, Lartaud). Cette raréfaction cellulaire se traduit histologiquement : « l'atrophie porte à la fois sur le derme

et l'épiderme ». Sur l'épiderme, « l'épaisseur de la couche malpighienne diminue. L'épiderme est ainsi globalement aminci, mais surtout il existe des modifications de la jonction dermo-épidermique qui tend à devenir linéaire : les crêtes interpapillaires sont d'abord plus petites et s'enfoncent moins dans le derme, puis finissent par disparaître complètement, la jonction dermo-épidermique est alors totalement rectiligne. Quant aux modifications dermiques, il existe une atrophie de toutes les parties constitutives ».

Corollairement, l'accélération persistante de la cytopoièse d'une colonie provoque sa sénescence prématurée, tant *in vivo* qu'*in vitro*. En culture de tissu, la cellule diploïde humaine a non seulement un développement fini mais une longévité limitée. Si le potentiel mitotique d'une ethnie cellulaire est accéléré, sa survie est par le fait même réduite et les stigmates de sénescence plus précoces. D'autant plus que la cellule est particulièrement vulnérable lorsqu'elle est en processus mitotique. C'est en effet dans la période où sa structure chromatique s'organise qu'elle est le plus facilement lésée ou détruite. L'action des toxiques cellulaires et des radiations ionisantes est à cet égard évidente et les règles mêmes de la définition de radiosensibilité, de l'irradiation thérapeutique (Bergonié et Tribondeau), de l'action des caryotoxiques, sont basées sur cette fragilité particulière de la cellule qui se divise.

Inversement l'état quiescent constitue un facteur de résistance. Dans le cas d'une agression brusque par facteurs physiques, toxiques, invasion microbienne, plus la colonie contient de cellules en mitose, plus elle est vulnérable ; en outre, plus réduite est sa réserve quiescente, moindres sont les possibilités de défense si l'agression se prolonge.

La mobilisation fonctionnelle de la réserve quiescente intervient à l'occasion d'agressions cytolytiques portant sur les cellules-mères actives, que ces agressions soient exogènes, métaboliques ou dues au temps (la longévité cellulaire étant limitée).

La sénescence réelle d'une ethnie cellulaire est induite par l'épuisement et la disparition de cette réserve, tout appauvrissement ultérieur ne pouvant être compensé.

COEXISTENCE ET DUREE DES COLONIES CELLULAIRES

Au cours de l'ontogénèse, les colonies cellulaires apparaissent et se différencient d'une manière hétérochronique. Tissus et organes obéissent à des stades de croissance similaires, mais avec de nettes différences d'amplitude et de chronologie.

1° Les phases de développement sont constituées successivement :

- par une multiplication cellulaire jusqu'à l'état de maturité adulte ;
- puis par une involution au cours de laquelle la constance fonctionnelle du groupement est maintenue par utilisation de la réserve quiescente au fur et à mesure des destructions cellulaires ;
- enfin la sénescence avec appauvrissement cellulaire non compensé, lorsque la réserve quiescente est épuisée.

2° La maturité avec masse maximale survient après un délai variable. Elle est de 9 ans pour les colonies lymphoïdes, 5 ans pour les cellules thymiques, 18 ans pour les cellules génitales par exemple, et le lanugo est déjà involué au stade néo-natal.

3° La durée de chaque stade est aussi très variable. Chaque colonie assure sa survie par deux modalités opposées :

- soit par un patrimoine cellulaire surabondant et un pouvoir mitotique réduit ou nul limitant l'effet des agressions, la cellule étant électivement sensible aux agresseurs lors de la division. C'est le cas du neurone. La fonction est alors assurée par chaque cellule ;
- soit par un potentiel caryocinétique élevé permettant une prolifération active des clones en cellules-filles fonctionnelles qui compense la cytolyse. C'est le cas des souches hématopoïétiques, de l'entérocyte.

La différenciation classique en cellules permanentes (nerveuses, musculaires striées), stables (conjonctives, cartilagineuses), labiles (épithéliales) n'est que la traduction de l'existence, de la prédominance ou de l'absence de proliféra-

tion de cellules fonctionnelles non génératrices, lorsque la colonie a atteint sa maturation adulte.

D'étroites corrélations physiologiques et pathologiques d'interdépendance, de renforcement, d'inhibition unissent ces colonies dont le développement et la durée sont si hétéro-chroniques.

Mais de toute manière, la durée d'un clône cellulaire orthoplasique à maturation adulte est limitée dans le temps. Même en culture. Et « si l'isolement et la perpétuation par repiquages successifs d'une souche cellulaire à partir d'un organe embryonnaire ne pose pas de problème technique et se réussit aisément, il n'en est pas de même pour les cellules provenant de sujets adultes, qu'elles soient normales ou cancéreuses. La majorité des tentatives échouent après une période de multiplication cellulaire active qui dure plus ou moins longtemps.

« Ainsi il existe un potentiel mitotique intrinsèque de la cellule, qui persiste même en cas de mutation dysplasique. » Les cellules, intermitotiques, celles de l'épithélium par exemple, comme les rénales, les hépatiques, etc., se renouvellent. Mais c'est une erreur de croire que leur potentiel de régénération est inépuisable : suivant la nature du tissu, elles se divisent de cinquante à cent fois, pas davantage (Bourlière).

ALTERATIONS QUALITATIVES DES LIGNEES CELLULAIRES

Avec le temps, l'usure métabolique, l'intoxication, l'agression physique ou organique, l'involution normale due aux corrélations inhibitrices provoquent un appauvrissement cellulaire de toutes les ethnies.

A celui-ci s'ajoute une augmentation progressive du nombre relatif d'individus cellulaires chromosomiquement lésés. Même dans des conditions optimales de culture artificielle préservant la colonie cellulaire des agressions de l'environnement, la sénescence de la colonie se traduit par une augmentation des dyschromosomies.

Les facteurs agressifs sont variables : virus, radiations ionisantes, toxiques ; ils peuvent même présenter une électivité dans le caractère de l'altération chromosomique qu'ils induisent, mais l'effet général est celui d'une augmentation du taux des clones cellulaires altérés.

Le caractère principal d'un mutant étant sa fragilité, l'altération est généralement léthale ou stérilisatrice, ou sa lignée en est d'autant plus limitée que la compétition avec des individus orthoplasiques est plus intense. Mais l'appauvrissement numérique des cellules de la colonie diminue cette compétition et favorise la survie d'individus lésés générateurs de clones cellulaires altérés

Ce qui explique l'augmentation progressive du taux des individus cellulaires anormaux au prorata de la sénescence ou de la chronicité des affections.

L'histologie nous montre ce long processus de nécrobiose graduelle, « longue agonie au cours de laquelle se manifestent des signes avant-coureurs de la mort : divisions cellulaires anormales (mitoses asymétriques, mitoses pluripolaires, amitoses) associées à des troubles de l'activité cellulaire et diverses dégénérescences » (Beylot).

L'involution d'une colonie se traduit par la simultanéité de deux processus :

- l'appauvrissement de la masse cellulaire globale ; après mobilisation, régression puis disparition de la fraction cellulaire quiescente, suivie d'une réduction numérique

réelle non compensée. Cette évolution est générale. Elle affecte même les cellules amitotiques « A 50 ans, l'individu perd plus de 100.000 neurones par jour » (Fessard).

Cet appauvrissement des parenchymes va de pair avec une réduction générale de l'activité physiologique qui a sa traduction ultime dans « l'hypothermie du vieillard » avec température corporelle au-dessous de la valeur normale de 2° C. en moyenne (G. Taylor) et un fléchissement de la courbe du métabolisme de base ;

- une augmentation du taux des clones cellulaires altérés, favorisée par une réduction progressive de leur compétition avec les lignes orthoplasiques. Nous verrons que la richesse des ethnies cellulaires sénescents en clones cellulaires anormaux est le vecteur fondamental des formations tumorales, bénignes quand la cellule génératrice reste orthoplasique, malignes quand la mutation porte sur la cinétide.

LE MYTHE DE LA HIERARCHIE CELLULAIRE

On doit étendre la notion de spécialisation à toutes les cellules somatiques. La « noblesse » cellulaire n'est pas l'apanage des cellules « hautement différenciées » et de potentiel mitotique nul. Toutes les cellules-mères sont « nobles » au sens que l'on accorde généralement aux cellules de certains parenchymes. En effet :

- Chaque cellule est douée d'une différenciation spécifique parfaitement adaptée à une fonction. Une cellule nerveuse n'est pas plus noble à cet égard qu'une cellule conjonctive. Elle est simplement adaptée à une fonction différente.
- Aucune cellule-mère n'est remplaçable : la cellule conjonctive pas plus que la cellule nerveuse. Le caractère « stable » ou « perpétuel » de l'une ou de l'autre traduit simplement un dyschronisme dans la maturation adulte et dans la mise en fonction de la totalité du patrimoine génétique de chaque colonie.

Au stade néo-natal, le stock des neurones est acquis ; tout le potentiel cellulaire est organisé, mature et amitotique, et la disparition d'une cellule ne sera plus compensée.

De même la disparition d'une cellule-mère conjonctive suscite la promotion fonctionnelle d'une cellule jusqu'alors quiescente, puis, lorsque la réserve quiescente s'épuise, la multiplication cellulaire-fille par les cellules génératrices résiduelles. La fonction est ainsi assumée sans génération d'une nouvelle cellule-mère.

- La perte de la faculté génératrice des cellules « étroitement spécialisées » n'est qu'une vue controuvée par l'observation : les cellules les plus « labiles », apparemment douées d'une activité cinétique indéfinie, tels les éléments sanguins ou les cellules reproductrices mâles, sont parmi les plus « spécialisées ».

Il convient d'abandonner cette notion qualitative qui mène à des confusions : la cellule hépatique est constitutive d'un parenchyme « noble » comme la cellule rénale ou nerveuse, alors qu'elle passe pour douée de remarquables pouvoirs de régénération.

Toutes les cellules sont nobles non seulement parce qu'elles sont adaptées à une fonction définie, mais aussi parce que les cellules génératrices sont irremplaçables et de nombre génétiquement et rigoureusement limité.

Certes la masse cellulaire fonctionnelle est variable et dépendante de la sollicitation fonctionnelle, mais la masse cellulaire fondamentale des ethnies amitotiques comme les neurones, ou génératrice comme celle des colonies hématopoïétiques est rigoureusement limitée lorsque la maturation adulte est acquise.

L'INDUCTION DIFFERENCIATRICE

De toutes les colonies cellulaires, c'est le tissu nerveux qui présente des caractères privilégiés de primauté de différenciation, de fixité précoce et absolue, de rôle organisateur dont dépend l'organogénèse de l'ensemble du soma.

— Il est le premier à se différencier sous forme d'ébauche chordomésodermique au stade de gastrula.

A cette priorité s'associe le rôle d'inducteur des autres colonies. C'est le « centre organisateur » de Speeman. Ce rôle est tel qu'un fragment de cette ébauche, transplanté sous une zone indifférente du disque embryonnaire, induit le développement d'un embryon secondaire (Waddington).

— Il est d'une stabilité rigoureuse. Chez l'homme, dès le 4^e mois de la gestation sa maturité numérique est acquise et « à la naissance de l'individu son système nerveux possède un nombre limité de cellules. Aucune n'apparaîtra plus, aucune de celles qui disparaîtront ne sera remplacée » (L. Binet).

— Cette colonie qui acquiert sa maturité dès le stade foetal comporte une masse cellulaire de l'ordre de 10 milliards de neurones. Son appauvrissement qui se produit dès la naissance est ralenti par le fait d'un potentiel mitotique nul, qui diminue sa sensibilité aux agressions dont l'effet est optimum à la phase mitotique. Indifférente aux agresseurs physiques (radiations ionisantes), l'hypoxie constitue le facteur dominant de son appauvrissement. Celui-ci apparaît par déficit vasculaire à la cinquante avec perte quotidienne de 100.000 neurones (Fessard). A ce stade, la totalité des colonies somatiques a terminé sa morphogénèse. On comprend qu'une telle fixité (contrôles chronaximétriques de Bourguignon) conditionne la stabilité rigoureuse, absolue, de l'organogénèse des autres colonies dont « l'induction » est neurogène.

— Cette colonie privilégiée non seulement conditionne mais supporte les rapports morphogénétiques (constatations de Serres et de Troisier sur les renflements médullaires ; dérivations expérimentales de tissu nerveux). Constituant l'archétype de la morphogénèse, sa stabilité, procédant du fait qu'après avoir été la première à se différencier, la première à effectuer sa maturation, elle est la dernière à involuer, elle assure nécessairement

aux colonies qu'elle induit un déterminisme aussi absolu de leur morphogénèse et une stabilité identique qui se traduit par la constance du génotype.

Il est établi que chaque colonie cellulaire poursuit aveuglément et infailliblement son développement après le conditionnement organogénétique indispensable de l'inducteur nerveux. La rigueur absolue de cette organogénèse est fonction de celle de l'armature nerveuse qui est inductrice. Celle-ci constitue, non seulement la maquette, mais le lien corrélatif des autres colonies cellulaires. Il équivaut à « l'élément plaque » indispensable au développement des cultures de tissus.

— De sorte que les cellules de l'œuf restent indifférenciées jusqu'à un certain développement qui correspond à l'apparition de l'axe de symétrie à partir duquel les ébauches apparaissent. Jusqu'à ce stade, toutes les cellules embryonnaires détiennent un potentiel organogénétique total. Après ce stade, « les tissus s'induisent eux-mêmes les uns les autres, chacun à son tour, par de véritables réactions en chaîne » (E. Wolff). Que l'intrication des feuilletts soit complexe, que la moelle épinière engendre les vertèbres, que le cerveau lui-même induise la boîte crânienne (Schowing), que la pousse des plumes soit induite par un sécrétat chimique dermique, qu'en fait l'embryon se construise par « une série d'inductions en cascade », il en reste que le premier inducteur est le chef d'orchestre de la différenciation de « chaque cellule qui possède au début du développement le plan de l'organisme entier » (E. Wolff).

Lorsque la cellule fait fonctionner un groupe de gènes, en les favorisant électivement ou en bloquant les autres, la différenciation s'accomplit. Notons d'ailleurs qu'aucune des substances chimiques, vecteurs supposées et probables de l'induction différenciatrice n'est actuellement mise en évidence et que la culture simultanée des cellules différenciées n'induit pas de différenciations morphogéniques croisées.

Si chez des espèces inférieures, capables de régénérer un membre ou un organe, on admet une réserve de cellules embryonnaires, multipotentes ou totipotentes, dont un grand nombre de gènes restent « ouverts » et susceptibles d'être ultérieurement induits, dans les espèces plus élevées au développement neurologique plus total, cette régénération est impossible dès que la colonie inductrice nerveuse fondamentale est mature.

Tout se passe comme si, au bas de l'échelle évolutive (tritons, salamandres, lézards, planaires) ou au cours de la phase embryonnaire préneurale dans les espèces évoluées, un large stock de cellules multi ou totipotentes subsistaient, permettant chez les mammifères en particulier des duplications ou des multiplications d'ébauches variables (gémellarité, formations tératologi-

ques expérimentales de Tarkowsky, Lutz, etc.). La survenue d'une régulation nerveuse complète, précoce et *in utero* chez les espèces évoluées, tardives chez les espèces situées au bas de l'échelle évolutive, suspend cette possibilité et les ébauches, même en développement *in vitro*, sont alors totalement et irréversiblement définies et E. Wolff a pu cultiver n'importe quelle ébauche d'organe isolé en milieu de culture approprié.

Quelles que soient la réalité et la nature des substances répressives qui empêchent certaines cellules reliquats de se différencier, c'est par le vecteur neural qu'elles sont contrôlées. « L'équilibre constant entre les substances inductrices et les facteurs répresseurs » supposés n'affectent en rien cette dominance. Et lorsque Gurdon et l'équipe d'Oxford prélèvent une cellule intestinale de grenouille pour la transplanter à la place du noyau d'un ovule non fécondé et la faire se développer normalement comme l'aurait fait un œuf, ils prouvent la totipotentialité de la cellule, mais ils utilisent une cellule intestinale de larve et non d'animal adulte et, de plus, le noyau d'un entérocyte dont on connaît la tardive différenciation même dans les espèces évoluées.

La colonie neuronale est la première à se différencier et induit, directement ou secondairement, la différenciation de toutes les autres.

Avant elle, la cellule est totipotente et capable de pouvoir cytopoïétique indéfini ; après elle la cellule embryonnaire évolue vers une ébauche organogénétique ; avec elle on peut expérimentalement induire une formation organogénétique aberrante.

Directement ou secondairement, elle est à l'origine de toutes les inductions différenciatrices. Précocement et rigoureusement stable, elle confère sa propre stabilité à toutes les colonies somatiques et conditionne la constance du génotype. Cette rigoureuse induction de la colonie neurale s'explique, non seulement par le nombre rigoureusement limité des cellules de l'ethnie, mais aussi par l'absolue indépendance de chaque élément constitutif : « Chaque élément nerveux — cellule nerveuse avec tous ses prolongements — possède vraisemblablement son indépendance anatomique. Le seul élément nerveux, c'est la cellule nerveuse avec tous ses prolongements : unité nerveuse dite neurone. En aucun point, il n'existe d'anastomose véritable » (Gérard). « Le contact utile », « l'articulation » (Ramon y Cajal) entre neurones superposés se fait par contiguité et non par continuité » (Gérard).

DETERMINISME LIMITATIF DE LA VARIANCE PHENOTYPIQUE ET DE LA VARIABILITE INDIVIDUELLE

Alors que le génotype est rigoureux, absolu, et constitue la première et plus importante constante de l'espèce, la variance phénotypique particularise l'individu par la prévalence diversifiée de la fonction des diverses ethnies constitutives sous l'action de sollicitations fonctionnelles privilégiées par la race ou le biotope.

Contrastant avec la rigueur de structure et de développement du génotype (« une montre interne impose à la croissance de l'homme une cadence à peu près constante de la naissance à la mort »), la variance phénotypique apparaît d'emblée comme essentiellement déterminée par une variabilité des masses cellulaires constitutives du soma. Poser que cette variance n'affecte en aucune manière la constance des masses cellulaires souches de l'espèce paraît de prime abord paradoxal.

Et néanmoins, cette assertion constitue la seule explication compatible avec la structure cellulaire et les phénomènes d'observation. La phénogénétique procède du même déterminisme limitatif que celui de l'organisation du génotype et n'est que la composante personnelle ou raciale d'un renforcement ou d'une inhibition du jeu des allèles spécifiques de chaque colonie. La notion fondamentale est que cette variance, aussi extrême qu'elle paraisse, est supportée par un potentiel cellulaire souche identique.

L'information génétique et les règles de fonctionnement de la cellule sont contenus dans les acides nucléiques. N'importe quelle cellule peut théoriquement lire n'importe quel message et est totipotentielle. Sa fonction procède de sa différenciation qui est attribuée traditionnellement au gène, ou actuellement au cistron qui est constitué d'un segment d'ADN, capable d'assumer le montage d'une protéine spécifique. La variabilité potentielle de ce segment est incommensurable, les protéines les plus simples étant constituées de quelques centaines d'acides aminés, mais les plus complexes de centaines de milliers. On conçoit donc que la totipotentialité primitive de la cellule soit due au jeu étendu des combinaisons géniques possibles.

La différenciation fonctionnelle cellulaire dépend de la prévalence d'un gène ou d'un groupe d'allèles dont les combinaisons d'un nombre incommensurable supportent la variance tissulaire. Au plan biochimique, cette prévalence se traduit aussi. « Toute réaction métabolique est contrôlée par un enzyme spécifique. On peut estimer qu'il y a 2.000 à 3.000 enzymes distincts dans les cellules vivantes ». « En principe, toute cellule possède, quelle que soit sa localisation tissulaire, l'équipement nécessaire à la synthèse de tous les enzymes qui règlent tous les mécanismes métaboliques. En théorie, il n'y a donc pas de raison de parler de la spécificité enzymatique d'un tissu. Mais en réalité les mécanismes de régulation peuvent inhiber complètement la production de l'enzyme ou au contraire la surdévelopper » (Bizerte). « Chez les organismes supérieurs, un des moyens de provoquer la synthèse des enzymes est l'incitation hormonale. Si bien des aspects du mode d'action des hormones nous échappent encore, on peut cependant considérer que dans certains cas leur mode d'action consiste en un démasquage ou en une dérépression des portions d'acide desoxyribonucléique responsables de la synthèse de certains enzymes ». « Tout le problème de la différenciation cellulaire est une question d'incitation ou de répression » (Bizerte). Lorsque l'inducteur au cours de l'organogénèse génotypique a fait prévaloir tel ou tel cistron de chaque colonie constitutive du soma, la variabilité phénotypique, qu'elle soit morphologique ou fonctionnelle, procède de la plus ou moins grande sollicitation de chaque colonie. Ce qui se traduit par une plus ou moins grande cytopoièse en cellules fonctionnelles, celle-ci dépendant d'une réceptivité allélique variable, de l'influence d'autres ethnies corrélatives, d'un conditionnement racial ou biotipique.

En fait la variance phénotypique se résoud à des différences biométriques. Quel en est le déterminisme ?

« On a supposé que les variations quantitatives n'ont pas de base génétique. Cette conception est périmée (Schreider) ». « On postule actuellement de l'existence de gènes qui, loin de s'opposer, ont une action cumulative ou additive. Un caractère à variation quantitative serait plus ou moins accusé, selon le nombre de gènes transmis à un individu et agissant de concert, dans le même sens ». La réalité du mécanisme est confirmée, s'il en était besoin, par des variances obtenues par les remarquables expériences d'injections « in ovo » d'acides nucléaires de races différentes renforçant certains allèles.

Mais l'élément qui paraît fondamental est que cette variance est elle-même limitée. Elle est limitée dans ses extrêmes, soit par une inhibition ou une non-promotion d'un groupe d'allèles, soit par la sollicitation et l'exploitation maximales de ce grou-

pement, mais avec néanmoins une limite qui ne peut excéder le patrimoine, le stock cellulaire génotypique de l'ethnie impliquée. De ce fait, la variance phénotypique procède de la même limitation maximale que le génotype.

L'être vivant résulte de deux composantes, l'hérédité et le milieu. Le milieu peut modeler le phénotype, sans le modifier dans sa structure.

La maturation d'une colonie cellulaire constituante peut être accélérée, freinée, limitée ou favorisée dans le développement maximum de son potentiel génétique. La variance individuelle est la traduction du jeu complexe des corrélations entre les diverses colonies. Elle n'est pas statique, mais fluctuante. Elle procède :

- non seulement du conditionnement racial, acquis par l'influence des conditions extérieures et du renforcement progressif d'allèles de sollicitation privilégiée, et transmis héréditairement ;
- mais aussi au sein du même individu des nécessités du maintien de l'homéostasie, et des modifications pathologiques ou involutionnelles des diverses colonies cellulaires constituantes du soma.

Ainsi, lorsqu'une androthérapie fait apparaître chez la femme une pilosité masculine ou une hyperplasie de la muqueuse laryngée, elle ne fait que promouvoir ou favoriser des colonies cellulaires déjà préexistantes qui, normalement, seraient restées involutionnelles ou quiescentes. Mais l'important est qu'elles préexistaient et que, quelle que soit la durée du traitement hormonal, la traduction en soit limitée à un maximum qui est limitatif et correspond à la mise en œuvre de la totalité du potentiel génotypique de l'espèce pour chaque colonie.

On peut même admettre une identité complète (sauf dyschromosomie des éléments constitutifs), de tous les individus d'une espèce. Ainsi donc, non seulement on est amené à penser que la variance phénotypique n'est que le résultat d'une modulation dans l'importance de la sollicitation des diverses ethnies cellulaires, mais encore la différenciation des colonies n'est qu'une modulation de l'équipement génétique qui reste toujours totipotentiel pour chaque cellule. La fixité du génotype reste absolue jusqu'au niveau cellulaire.

Prenons un exemple de variance phénotypique caractérisée : la pigmentation qui va de l'albinisme à la négritude la plus complète. La pigmentation du nègre est potentiellement incluse dans les allèles de l'Européen. Elle correspond au renforcement racial, par un conditionnement permanent du milieu extérieur

et un renforcement, par amphimixie privilégiée, du potentiel de pigmentation des chromatocytes. Quelques générations passées dans des conditions d'irradiations solaires privilégiées, fléchissent déjà dans ce sens les créoles. Bien plus, des conditions pathologiques de renforcement allélotrope peuvent provoquer une mélanodermie, sans mutation du caryotype. Inversement lorsque le biotope ne maintient plus sa sollicitation permanente, le renforcement allélotrope régresse. C'est ainsi que, en dépit d'une ségrégation réelle, le noir américain ne présente plus après quelques générations l'intensité pigmentaire du Nigérien ancestral (1).

Les modifications staturales, rapides actuellement, constituent un exemple de limitation. On peut poser que la taille maximale possible d'un individu est rigoureusement limitée par le potentiel de la masse cellulaire des métaphyses qui ne peut être dépassée dans l'espèce, hors cas de mutation. Chez l'homme il est prévisible que la taille ne peut excéder 2 m 40, correspondant au développement total privilégié de la masse cellulaire

(1) La notion de limitation numérique des chromatocytes, pris comme exemple le moins évident de la rigueur du déterminisme phénotypique, vient de trouver sa confirmation (Presse médicale, 1968, n° 24 : le mélanocyte - J. Poirier et Ch. Numez) : « S'il existe de notables variations de la pigmentation chez un individu donné en fonction des conditions d'environnement, et d'un individu à l'autre, en fonction de facteurs génétiques personnels ou ethniques, il n'existe pas de différences significatives du nombre de mélanocytes par millimètre carré en un territoire donné entre un sujet noir ou blanc. » Ainsi le Nigérien ou le Finlandais dispose d'un nombre fixe de mélanocytes, variant suivant la topographie cutanée de 1000 à 1500 par millimètre carré suivant un schéma identique :

Tête	1930 ± 60
Tronc	890 ± 90
Bras	1160 ± 40
Jambes	1130 ± 60
Moyenne	1560 ± 110

(Greep)

Cette identité de potentiel cellulaire peut être généralisée à toutes les colonies somatiques quelle que soit la variance phénotypique la plus caractérisée. La négresse hottentote, à l'énorme pygostéatose, ne dispose d'aucun lipocyte supplémentaire par rapport à un sujet concentrationnaire de race blanche, pas plus qu'elle ne dispose d'un mélanocyte excédentaire. Simplement, les clones cellulaires-filles, fonctionnels et amitotiques, et les inclusions neutres sont plus abondants.

La variance phénotypique est finie et limitée pour chaque ethnie cellulaire par le patrimoine de cellules-souches dévolu par le génotype. Il existe une impossibilité absolue à ce que l'hypercytopoïèse excède ce potentiel.

Ce qui explique qu'il n'y ait aucune constatation expérimentale ou pathologique de processus cytopoïétique indéfini, comme dans une culture cellulaire, dès que l'induction différenciatrice est apparue. La phénogénétique a ses limites, la biométrie a ses bornes, qui sont aussi rigoureuses que le génotype est absolu.

Toute constatation contraire à ce principe fondamental concerne des cellules embryonnaires non différenciées ou des cellules dont la mitose est viciée.

métaphysaire et de sa réserve quiescente (variance de l'ordre de 40 % par rapport au phénotype moyen).

Il est impossible, et partant jamais observé, qu'on puisse provoquer un gigantisme somatique global, ou limité à une seule colonie, dont le caractère soit progressif et indéfini. Dans les cas d'hyperplasie, pathologique ou expérimentale, il existe toujours une limite étroite, constituant un taux de variance faible et en tout cas limité, hors cas de néoplasie cancéreuse. Certaines hypertrophies exubérantes ne font que simuler une hyperplasie réelle par l'abondance des inclusions inertes acellulaires.

Aussi, la phénogénétique traduit uniquement l'influence du milieu sur :

1° l'importance de réserves ou secrétats inertes, temporaires comme les inclusions graisseuses ou définitivement fixées comme l'incrustation calcique osseuse ;

2° l'hypertrophie sans hyperplasie, secondaire à la sollicitation fonctionnelle des cellules musculaires par exemple ;

3° l'hyperplasie traduisant l'importance de prolifération des clones cellulaires-filles fonctionnelles, non générateurs, comme dans « l'hypertrophie » réactionnelle inflammatoire ou « l'hypertrophie » compensatrice ;

4° la mise en jeu plus ou moins complète du potentiel génotypique de chaque colonie, la limite supérieure étant génétiquement fixée, la limite inférieure n'étant définie que par la possibilité de survie de l'individu à l'hypoplasie ou l'aplasie de l'ethnie cellulaire concernée. Expérimentalement, la surabondance ou l'absence de stimulines hypophysaires conditionne, par l'acromégalie et le nanisme hypoplasique, les deux extrêmes pour l'ensemble des colonies somatiques ; mais, cette hyperplasie ou hypoplasie peut être élective, selon les races, le sexe, le milieu, pour les cellules dont le groupe d'allèles est spécifique d'un caractère morphogénétique.

— Chaque caractère phénotypique existe en potentiel, total et absolu, pour chaque individu de l'espèce, l'amphymixie provoquant une tendance permanente au retour au phénotype moyen. Le milieu, le sexe, les variations sécrétoires endocriniennes favorisent ou inhibent certains groupes d'allèles et les caractères qu'ils conditionnent, mais toujours avec un maximum limité par le potentiel massique rigoureusement limité des cellules souches génératrices de l'ethnie.

Ainsi la variance phénotypique est déterminée et limitée. Dans le sens involutionnel ou prédatif, par un appauvrissement compatible avec la survie de l'individu. Dans le sens du déve-

loppement maximum, par la barrière que constitue la mise en activité maximale du potentiel cellulaire-souche. Quel que soit ce développement, il ne peut excéder une masse numériquement définie qui constitue la limite absolue admise par le génotype, et qui est rigoureusement finie pour chaque ethnie de chaque espèce.

LIMITATIONS DE L'HYPERTROPHIE COMPENSATRICE ET DES PHENOMENES DE « REGENERATION »

L'hypertrophie compensatrice n'est que la traduction limitée à une ou plusieurs ethnies cellulaires de la variance phénotypique dans le sens de l'hyperplasie maximale. Cette variance, cette hypertrophie, est nécessairement finie et limitée.

L'hypertrophie compensatrice est constituée par la mise en jeu de la réserve quiescente. A la suite de l'exérèse d'un organe double comme le rein ou de l'amputation partielle d'un organe unique comme le foie, les cellules-souches accélèrent leurs divisions et augmentent leurs clones de cellules-filles fonctionnelles jusqu'à la limite que tolère une vascularisation suffisante.

La réserve quiescente est ainsi mobilisée par la sollicitation fonctionnelle supplémentaire, elle entre en mitose et de ce fait disparaît en tant que réserve. L'hyperplasie se traduit macroscopiquement et l'organe s'hypertrophie. Pourquoi cette hypertrophie n'est-elle pas indéfinie et reste-t-elle parfois insuffisante pour assumer la vicariance fonctionnelle ?

Considérons quel en est son mécanisme et ses limites.

1° L'hypertrophie n'est pas indéfinie. Elle est nécessairement limitée par le nombre même du stock de cellules génératrices. C'est pourquoi, pour la plupart des viscères, elle ne peut excéder une variance approchée de 40 %. Par rapport à la masse parenchymateuse moyenne, ce taux correspond à celui de la réserve quiescente chez l'adulte jeune.

2° Plus la réserve quiescente est grande, plus l'hypertrophie compensatrice est capable d'être importante. Elle décroît progressivement avec l'âge en raison de l'appauvrissement du stock cellulaire-souche. Ce phénomène peut être aisément vérifiable par les variations de l'aire radiologique du rein résiduel après néphrectomie aux différents âges. Cette notion de diminution du pouvoir hyperplasique en fonction de l'âge peut être d'un intérêt primordial dans les greffes, rénales en particulier, pour le choix du donneur.

3° Si l'on admet, par ailleurs, et nous y reviendrons ultérieurement, que la réserve quiescente chez la femme est plus importante que chez l'homme, le taux d'hypertrophie compensa-

trice devrait présenter une différence assez sensible pour être testable chez des sujets d'âge similaire et de sexe différent.

4° Lorsqu'une colonie cellulaire atteint le stade sénescence, sans réserve, l'hypertrophie compensatrice vraie disparaît. Elle se limite à l'hyperplasie des clones encore actifs et qui compensent l'insuffisance numérique de l'ethnie par une simple accélération de leurs divisions.

On peut présumer, et le contrôle en serait aisé par l'étude statistique d'une masse facilement définie par sa surface comme le rein après néphrectomie unilatérale, que :

— 1° L'hypertrophie compensatrice est limitée. Que cette hypertrophie ne peut excéder un taux de 40 % avant que des lésions génératrices viennent apporter une viciation par participation fibreuse, distensions mécaniques ou inflammatoires.

— 2° Qu'à égalité d'âge, elle est plus importante chez la femme. Que cette variance comparative est de l'ordre de 7 % en faveur du sexe féminin.

— 3° Qu'elle se réduit régulièrement avec l'âge pour disparaître à la sénescence.

— 4° Qu'elle est réduite si le rein résiduel est préalablement déjà altéré.

Allons plus loin. Il convient de faire rentrer dans le cadre des hypertrophies compensatrices les phénomènes dits de régénération qui suivent la destruction ou l'amputation d'une colonie cellulaire.

Nous passerons sur la régénération qui suit la dégénérescence wallérienne du nerf et qui n'est qu'un abus de langage, la récupération anatomique qu'elle suppose n'étant que le rétablissement d'une continuité du prolongement de la fibre nerveuse dans une gaine déshabillée, avec d'ailleurs les erreurs d'aiguillage fréquentes, et sans que la cellule ait été intéressée par la destruction. Poleshaev, qui rapporte avoir observé des réparations d'extirpation non négligeables de l'écorce cérébrale, n'apporte pas de démenti à la notion que la cellule nerveuse est irremplaçable, ses animaux d'expérience étant très jeunes.

« C'est au niveau du foie que les processus de régénération cellulaire sont les plus spectaculaires » (L. Binet). Il est classiquement admis qu'elle peut se faire selon trois modalités :

— 1° Par « régénération » *in situ*, la cellule voisine de celle qui est détruite se divisant et la place libre étant réhabilitée. Il s'agit là d'un processus de glissement, de « turn over » qui n'implique pas de régénération.

— 2° Une régénération par îlots. La « régénération » par îlots observée au cours de la cirrhose s'effectue par l'apparition de nodules. Notons d'abord que cette régénération ne prend pas place au niveau des cellules détruites et qu'il se développe en ces points un tissu conjonctif cicatriciel. Mais, en fait, ces îlots apparaissent dans des secteurs restés sains en se protégeant de l'apport toxique, qui se fait par la veine porte, par la constitution d'un véritable shunt porto-cave interne traversant les bandes cicatricielles (Kelly, Islami) et les nodules ne reçoivent de sang que de l'artère hépatique. Dans ce cas, les îlots compensateurs ne sont en réalité que la réponse à une sollicitation fonctionnelle intense des cellules génératrices restées saines, par une abondante hyperplasie de cellules-filles fonctionnelles.

— 3° Une régénération globale. Si l'on réalise une ablation des deux tiers du foie du rat, le lobe restant est le siège d'un développement compensateur qui rétablit en quinze jours le poids initial du foie. Les mitoses surviennent d'une manière explosive entre la 36° et la 48° heure dans le parenchyme hépatique résiduel. Cette cytopoièse constitue le cas le plus évident d'une régénération cellulaire qui n'est pourtant qu'apparente.

D'abord, et L. Binet le constate, « le phénomène le plus étonnant n'est peut-être pas, après une hépatectomie partielle, que la multiplication cellulaire survienne, mais plutôt qu'elle cesse dès que le foie a atteint un poids idéal qu'il doit avoir dans l'organisme » d'autant que « la cellule de l'organisme la plus quiescente, une fois séparée de son milieu naturel, se met à croître et à se diviser sans arrêt, et semble douée d'une espèce d'éternité, pour peu que les repiquages soient fréquents ».

Le rat est de tous les mammifères celui que l'Evolution a nanti d'un patrimoine cellulaire hépatique proportionnellement le plus abondant, probablement en raison d'un biotope qui implique pour assurer sa survie une nécessaire résistance à de permanentes agressions microbiennes, parasitaires et toxiques.

Or, les hépatectomies partielles, même successives — et Forti a pu réaliser chez le rat douze hépatectomies partielles consécutives des deux tiers dans la même année — ne font que mettre en évidence l'abondance de la réserve quiescente.

a) Notons tout d'abord que, quoique importante, la prédation cellulaire compatible avec la survie n'est pas illimitée comme l'impliquerait une régénération analogue à une culture de tissu susceptible de procéder d'un fragment initial paucicellulaire.

b) De plus, l'expérience de Forti constitue un exploit limite en ce qui concerne la masse amputée.

c) Enfin, l'amputation a porté progressivement, au fur et à mesure des exérèses partielles, sur une masse « régénérée »

abondante en cellules-filles fonctionnelles mais de plus en plus pauvre en cellules reproductrices. Et la masse génératrice résiduelle respectée à chaque amputation n'a fait qu'épuiser sa réserve quiescente sans que le déficit réel en cellules-souches ne soit proportionnel à la masse cellulaire amputée.

d) En réalité, au fur et à mesure des amputations successives, la masse de cellules génératrices décroît suivant une courbe exponentielle. L'amputation ne fait qu'accélérer artificiellement l'appauvrissement du stock de cellules génératrices et la mort survient lorsque cet appauvrissement est incompatible avec la survie. L'élément essentiel est qu'elle survienne, ce qui implique qu'il ne s'agit pas de régénération réelle.

La constatation qui a le plus étonné, c'est que le foie de vieux rats (26 mois) régénérât aussi rapidement et aussi complètement que celui de rats de 3 mois (Bourlière, Molinard). En fait, tant qu'il subsiste une réserve quiescente, et le patrimoine hépatique du rat est surabondant, sa participation cytopoïétique compensatrice est suffisante pour rétablir l'équilibre homéostatique. Il n'y a donc aucune raison que cette mise en activité soit lente ou partielle tant que subsiste cette réserve et ce n'est qu'à l'extrême sénescence, ou en cas d'altération dégénérative préalable entraînant la disparition de la réserve, que l'on peut escompter et observer un ralentissement ou l'absence de la pseudo-« régénération » hépatique.

Nous avons choisi l'exemple de l'ethnie hépatique parce que la plus expérimentée et la plus évidente. En réalité, cette « régénération » n'est que la constatation d'une mise en œuvre prématurée de la réserve quiescente répondant à une sollicitation expérimentalement ou pathologiquement provoquée, en fait anormale, dont le finalisme est le maintien de l'équilibre homéostatique avec les autres ethnies cellulaires corrélatives.

Mais l'hypertrophie compensatrice se retrouve au niveau d'autres organes : rein, poumon, pancréas, glandes endocrines. Elle ne correspond ni à une régénération, ni à un complément additionnel de masse cellulaire génératrice, mais à la stimulation prématurée du potentiel quiescent. C'est ainsi que « dans la myélofibrose, la moelle osseuse est remplacée et l'espace médullaire occupé par du tissu fibreux. Afin de compenser la perte du tissu hématopoïétique conduisant à l'anémie, intervient une hyperplasie compensatrice du tissu hématopoïétique non affecté et la moelle osseuse jaune devient rouge » (Rosenthal, Erf). On pourrait accumuler les mêmes constatations pour chaque ethnie cellulaire.

LIMITATION DE L'HYPERPLASIE INFLAMMATOIRE

« La multiplication cellulaire est l'une des principales manifestations de la réaction inflammatoire ». C'est la « prolifération irritative ». Quels qu'en soient les facteurs, ils « agissent sur toutes les cellules qui se trouvent dans le domaine enflammé, sans distinction de nature. Les cellules épithéliales aussi bien que les cellules conjonctives participent à la prolifération inflammatoire » (Roussy). « Dans toutes les réactions cellulaires qui caractérisent le processus inflammatoire, l'épithélium se montre solidaire des éléments mésenchymateux et réagit de la même façon qu'eux ».

On peut assimiler la multiplication cellulaire de la réaction inflammatoire à une hypertrophie compensatrice localisée au foyer enflammé. L'apparente régénération qu'elle constitue n'est que l'hyperplasie des cellules quiescentes locales, dont la finalité est le remplacement des individus lysés. Il s'agit essentiellement d'hypertrophie compensatrice focalisée. De ce fait, les mêmes règles de caractère fini, limité de l'hypertrophie compensatrice, lui sont applicables.

C'est pourquoi, plus l'inflammation intéresse des foyers de colonies cellulaires appauvries, par sénescence ou par altérations antérieures, plus cette réaction est paucicellulaire et riche en tissu inerte acellulaire de sclérose de comblement.

Cette réaction peut d'ailleurs dépasser son but, être exubérante et constituer des tumeurs inflammatoires. Quoique, « dans la généralité des cas, la prolifération cellulaire s'arrête au moment où la perte de substance créée par l'agent pathologique est comblée ». Mais l'élément essentiel est qu'elle soit toujours limitée aux possibilités, qui ne sont pas indéfinies, des cellules résiduelles locales ou régionales.

C'est ainsi que :

a) Dans les cas contrôlables d'hyperplasie purement parenchymateuse, on retrouve le taux maximum de 40 % d'augmentation de masse cellulaire par rapport à la masse initiale, lorsque le processus de sclérose, modificateur des données pondérales, peut être exclu.

Il en est ainsi dans les altérations parenchymateuses subaiguës, non immédiatement léthales, à la phase initiale d'hyper-

plasie de défense, avant que les lésions dégénératives viennent intriguer les données pondérales par la prolifération scléreuse, les manifestations réactionnelles vasculaires ou la nécrose cellulaire étendue : hépatite palustre aiguë, hépatite de la spirochétose ictéro-hémorragique avant le 25^e jour de la maladie, néphrites épithéliales subaiguës toxi-infectieuses.

L'hyperplasie inflammatoire des parenchymes répond à la règle générale d'une limitation dépendant du stock local résiduel disponible de cellules saines, et se résoud à une hypertrophie compensatrice focalisée. En fin de compte, toutes les réactions biologiques de défense contre l'appauvrissement dû aux destructions par toxiques, agressions microbiennes, amputations, se réduisent à l'augmentation du nombre des cellules-filles fonctionnelles issues des cellules génératrices résiduelles de la réserve latente. Mais cette hyperplasie ne peut être indéfinie.

Comme aucun facteur pathologique, à l'exception de la néoplasie, ne peut augmenter le nombre basal héréditaire du patrimoine cellulaire générateur de chaque colonie, l'hyperplasie ne fait donc que traduire une prolifération plus active en cellules-filles des clones non lysés. L'élévation de l'indice caryocinique n'est que la traduction de la mobilisation de la réserve quiescente locale, et elle est sujette à une limite maxima absolue.

b) La masse d'individus cellulaires est maintenue à un taux constant pour assurer l'équilibre homéostasique tant que la réserve quiescente est susceptible d'intervenir. Ce n'est qu'après son épuisement (sénescence, affections cytolitiques chroniques) que la raréfaction se traduit nettement et que l'hyperplasie inflammatoire présente un potentiel régressif.

Il est intéressant d'observer que certaines cellules, lorsqu'elles sont sollicitées et sorties de leur quiescence, traduisent leur fonction par des formations acellulaires inertes et ne retournent pas à une quiescence d'où elles pourraient être tirées de nouveau indéfiniment. Prenons un exemple. Il est établi depuis Ollier qu'un fragment de périoste greffé à n'importe quelle partie du corps continue à former une ossification. Mais cette ossification est limitée dans sa masse, qui, de plus, est au prorata de l'âge du sujet. De même, tout chirurgien a assisté à la néoformation osseuse induite par les reliquats périostés à la suite d'une ostéotomie. On peut présumer, et ceci serait de constatation facile sur les documents de chirurgie osseuse, que :

- la consolidation périostique est plus lente avec l'âge ;
- qu'un cal exubérant, ayant mis en œuvre la totalité du potentiel ostéoblastique local, présente une consolidation pseudarthrosique en cas de nouvelle fracture *in situ* ;
- que la consolidation pseudarthrosique est plus fréquente avec l'âge et qu'à égalité d'âge ce type de consolidation

est plus fréquent de 7 % chez l'homme par rapport à la femme ;

- que les individus dépassant du point de vue statural le phénotype moyen présente plus rapidement des vices de consolidation et des pseudarthroses que l'individu du même âge correspondant au normo-phénotype ;
- qu'une fracture sur foyer fracturaire consolidé présente des vices, retards ou caractères pseudarthrosiques de la consolidation majorés par rapport à celle qui affecte un segment osseux jusqu'alors indemne ;
- que l'hormone somatotrope accélère la consolidation, que celle-ci est retardée dans les hyperpituitarismes et les états de déviations de réception des stimulines (grossesse, cancer).

Des constatations similaires devraient être — et ont été — faites pour d'autres processus entraînant la nécessité d'une hyperplasie compensatrice focalisée. C'est ainsi que la vitesse de cicatrisation, objet des travaux de Lecomte du Nouy, se ralentit avec l'âge. L'épidermisation se produit par un mécanisme de glissement des cellules de la couche basale des bords de la plaie, qui présentent d'ailleurs des figures de karyokinèse abondante, sur la surface granuleuse des bourgeons charnus. Ces derniers sont l'expression d'une réaction inflammatoire particulièrement intense du tissu conjonctif en voie de réparation.

Notons que lorsque la plaie bourgeonnante est très étendue, le recouvrement centripète est extrêmement lent et est hâté par l'apport de greffes épidermiques.

Plus le nombre de cellules péri-focales est important, plus l'épidermisation sera rapide. C'est pourquoi plus le sujet est avancé en âge, plus l'appauvrissement cellulaire s'intensifie et plus lente est l'épidermisation.

Tout facteur ayant entraîné un appauvrissement local de cellules-souches : affection chronique, irradiation entre autres, place ce foyer dans les conditions de la sénescence avec cicatrisation, non seulement de constitution lente, mais paucicellulaire et où prédomine le tissu fibreux de comblement.

L'hyperplasie inflammatoire constitue un cas particulier, régionalisé ou focalisé, de l'hypertrophie compensatrice. Comme elle, elle présente un potentiel fini, limité, immédiatement dépendant du cyto-potentiel génotypique de l'espèce.

DETERMINISME LIMITATIF ET TOTIPOTENTIALITE DE LA SECRETION ANTE-HYPOPHYSAIRE

On assiste actuellement à une tentative de définition histologique et anatomique d'îlots sécrétoires dans la préhypophyse, qui soit concordante avec le concept polysécrétoire classique. Ce qui ne va pas sans certaines distorsions et paradoxes.

Considérons les données fondamentales de cette sécrétion :

1° La sécrétion hypophyso-stimulatrice est nécessairement limitée. Elle ne peut excéder le potentiel fonctionnel d'une masse glandulaire qui reste inférieure à 1 gr, hors cas pathologique.

2° Si l'on admet l'existence d'îlots histologiquement et définitivement spécifiques pour chaque stimuline, l'extension progressive actuelle de leur nomenclature nécessitera à brève échéance la notion d'un support massique cellulaire quasi virtuel pour chaque type d'hormone.

En effet, si l'on a « abandonné la notion jusqu'alors classique de constitution par cellules chromophobes et chromophiles, acidophiles et basophiles, parce qu'erronée » (Girod), on verra qu'un retour au concept ancien s'impose. Actuellement, « l'expérimentation conduit à rattacher l'élaboration de telle ou telle stimuline à un type cellulaire précis » et l'on reconnaît six catégories cellulaires chromophiles : somatotropes, corticotropes, thyroïdotropes, gonadotropes, FSH et LH, cellules à prolactine. « Aucune colonie cellulaire n'échappant à l'action hypophyso-stimulatrice, il est probable que l'on reconnaîtra par la méthode morphologique une diversité indéfinie de cellules suivant le stade d'évolution somatique du sujet ou les variations expérimentalement induites chez l'animal. Cette apparente diversité contraste avec la limitation du potentiel cellulaire massique, et partant fonctionnel, de la glande.

3° Si cette différenciation histologique était absolue, comment expliquer que la destruction partielle de la glande ne se traduise pas par des signes de carence sélective ?

Or, cette destruction partielle n'a aucune traduction si elle est limitée en deçà d'un seuil, ce qui est une constatation habituelle pour toutes les glandes endocrines et s'explique par le

jeu de la suppléance des cellules résiduelles. Mais ce mécanisme supplétif implique lui-même l'évidente obligation d'une totivalence des cellules résiduelles. Or, en cas de destruction partielle la topographie du foyer cytolysé n'intervient pas. Seul intervient le seuil de réceptivité de la colonie cellulaire-objectif. C'est ainsi que « comme nous l'avons montré dans les hypophysectomies neuro-chirurgicales, la fonction thyrotrope est celle qui survit le plus facilement au déficit pituitaire : elle ne réclame, semble-t-il, qu'un minimum de tissu hypophysaire pour persister » (Linquette).

4° Bien plus, lors de l'hypophysectomie, on peut induire une repopulation tumorale de l'hypophyse en stimulant la réceptivité d'une ethnie cellulaire. « Chez la femme, il faut être circonspect ; il est connu qu'à faibles doses les oestrogènes exercent une action stimulante et hyperplasique sur l'hypophyse et nous avons assisté à plusieurs récurrences dramatiques de tumeurs hypophysaires opérées chez des femmes à qui on avait administré intempestivement des oestrogènes pour leur conférer des cycles artificiels ; pour notre compte, nous nous abstenons soigneusement de toute oestrogénothérapie chaque fois qu'un diagnostic de tumeur hypophysaire est en cause » (Linquette). Ainsi, en stimulant la réceptivité et la cytopoïèse d'une ethnie cellulaire, on peut provoquer une hyperplasie des cellules préhypophysaires résiduelles et une modulation sécrétoire particulière. Ce phénomène exclut la sélectivité exclusive d'îlots histologiques. Il implique leur caractère totipotential.

D'ailleurs, dans les cas où la destruction est suffisante pour provoquer des signes d'hypopituitarisme, ceux-ci portent sur toutes les colonies du soma, non sélectivement, mais au prorata de leurs seuils de réceptivité en commençant par celles qui requièrent les niveaux les plus élevés comme les génitales.

5° Si la mosaïque histologique était rigoureuse, les rapports massiques entre les différents types cellulaires seraient aussi invariables. Ce n'est pas ce qui est constaté. En effet, le taux relatif des cellules varie au cours de l'organogénèse en fonction des nécessités du développement des diverses colonies. C'est ainsi que, lors du développement de l'enfant, la modalité somatotrope se différencie dès le 3^e mois foetal (Pasteels 1965, Dubois 1966) et atteint un taux de 50 % chez l'enfant (Ezrin 1963) au lieu de 35 à 45 % chez l'adulte.

6° Même après maturation du soma, cette variance relative des taux cellulaires se retrouve pour toutes les ethnies réceptrices dont la spécificité est actuellement établie : corticotropes (hyperplasie après surrénalectomie, stresses prolongés, certaines formes de Cushing), cellules à prolactine (hyperplasie à partir du 4^e mois de la gravidité, syndromes d'aménorrhée-galactorrhée),

thyréotropes (hyperplasie dans les déficits thyroïdiens, la thyrotoxicose, le myxœdème), mélanophorotropes (hyperplasie après castration).

Comment admettre de telles variations massiques d'îlots spécifiques d'un parenchyme global invariable, et ceci sans signes de refoulement des îlots adjacents et de plus sans délimitation précise de leurs frontières ?

Il apparaît plus probable que la spécificité du sécrétat résulte d'une différenciation variable de la masse glandulaire originellement chromophobe et que cette différenciation qui se traduit par des inclusions chromophiles n'est pas irréversible et exclusive.

Ce postulat concorde d'ailleurs avec les concepts les plus récents que Barry résume ainsi : « Le lobe antérieur renferme 7 types cellulaires chromophiles (y compris le mélanophorotrope) ». Or, « les cellules chromophobes qui constituent le reste du parenchyme du lobe antérieur sont représentées essentiellement par des cellules indifférenciées (cellules principales) et des cellules chromophiles "dégranulées" dont la caractérisation demeure souvent possible au microscope électronique ». Ainsi on revient à la notion naguère classique que le parenchyme pré-hypophysaire est assimilable aux autres parenchyms glandulaires endocrines avec un stock de cellules chromophobes constituées par des cellules fondamentales ou revenues à la quiescence fonctionnelle en se dégranulant, et d'autres, fonctionnelles, que la fonction caractérise par des inclusions les rendant chromophiles. On comprend qu'en cas d'hyperplasie pathologique « les adénomes chromophobes sont probablement, soit des adénomes spécifiques à éléments dégranulés, ne faisant pas la preuve de leur spécificité avec les techniques banales de fixation et de coloration, soit des adénomes chromophobes vrais sans activités hormonales assignables » (Barry).

Au postulat actuel d'une sécrétion multisécrétoire, de définition mouvante, supportée par une mosaïque histologiquement figée, il paraît plus cohérent avec les phénomènes d'observation de substituer celui d'une masse cellulaire sécrétoire homogène, totipotentielle, modulant sa fonction suivant les besoins des récepteurs et se caractérisant histologiquement à cette occasion. Le fait que certains sites histologiques de la glande soient plus électifs pour telle ou telle modulation différenciée de la chaîne polypeptidique est accessoire. Examinons certaines données fondamentales.

La sécrétion ante-hypophysaire est de nature polypeptidique, de poids moléculaire élevé, de nature chimique non définie avec probabilité de 40.000 variantes sur un radical azoté complexe. On dissocie dans ce sécrétat de nombreuses hormones,

les stimulines, « agissant électivement sur d'autres glandes endocrines ». En fait, cette action intéresse toutes les colonies cellulaires du soma, et, tant expérimentalement qu'en culture de tissus, l'extrait préhypophysaire stimule la totalité des colonies cytopoïétiques, quel que soit leur rôle fonctionnel, alors que l'hypophysectomie provoque une hypoplasie somatique globale. Cette définition liminaire requiert plusieurs observations :

1° Progressivement s'impose le fait que le développement de chaque colonie cellulaire différenciée est conditionnée par une stimulation élective. Après avoir entrevu que « le nombre des hormones ante-hypophysaires n'est pas déterminé d'une façon certaine » (Rey), on assiste à une « débauche » dans leur nomenclature qui s'allonge sans différenciation chimique précise et qui contraste avec la nécessaire limitation du potentiel sécrétoire d'une masse glandulaire inférieur à 1 gramme.

2° Un doute apparaît sur leur différenciation. « Il n'est pas sûr que toutes les stimulines qui ont été mises en évidence correspondent à des substances distinctes » (Rey). De fait, la conception de leur stimuline et même de leur identité pour certaines s'impose. C'est ainsi « qu'on reconnaît une unité structurale à des hormones d'action aussi diverse que l'exophtalmiante (EPS) et les lutéinisantes (Presse Médicale 1965-1765) et une identité des gonadostimulines chez le mâle et la femelle », d'où le retour à la notion endocrinologique de base. « Dans la morphogénèse, surtout en cours de développement des organismes, puis dans les grandes fonctions physiologiques, la séparation de l'action hormonale est un peu arbitraire et surtout correspond à des modes de réponses différentes des récepteurs ». « L'action d'une hormone directe, ou indirecte, peut être localisée à un organe ou même à une partie de ce dernier, ou bien s'étendre à toute une série d'organes qui seront les différents récepteurs de l'action hormonale. Dans ce même cas, chacun répondra généralement d'une façon spécifique. Une même hormone peut ainsi avoir suivant les différents récepteurs les actions les plus variées, morphogénétiques ou physiologiques, celles-ci étant elles-mêmes très diverses ».

3° On sait par ailleurs que la spécificité d'action biologique peut être sous la dépendance d'une variation indécélable d'un atome dans la molécule. Les travaux de Butenandt à cet égard sont démonstratifs. Dans une formule polypeptidique aussi complexe que celle de la sécrétion préhypophysaire, la reconstitution exacte de la disposition des atomes dans la molécule est illusoire. La variance échappe à l'analyse chimique et correspond néanmoins à une spécificité d'action bien définie. Ce qui explique que la différenciation d'action doit s'effectuer par des tests biologiques sur animal hypophysectomisé.

Peut-on supposer que le polytropisme de l'action inductrice se fonde sur une identité structurale chimique, analogue à celle du second groupe hormonal, les stéroïdes où, à partir du cholestérol et sur une structure identique, se différencient des substances d'action aussi variée et spécifique que la vitamine D ou les androgènes ? Dans ce dernier groupe, le noyau à quatre cycles est identique et les hormones ne diffèrent que par le doublage des liaisons et la position des chaînons, « ce qui permet de comprendre que la spécificité d'action des hormones est due beaucoup moins à la disposition générale de la molécule qu'à des détails de structure. Il est très probable qu'elle est le résultat de la présence de certains groupes actifs disposés d'une façon particulière ». On comprend ainsi que « chez l'homme, il ne semble pas qu'il soit possible de dissocier la somatotrophine de la prolactine » (Dictionnaire de pharmacologie clinique), dont les actions sont pourtant bien particularisées.

On peut de même envisager que la chaîne polypeptidique complexe que constitue la sécrétion ante-hypophysaire est constituée d'une structure unique dont la spécificité d'action est modulée par un renforcement de liaisons. L'hypothalamus, récepteur de l'information de feed-back émanant de chaque récepteur, étant le régulateur, le garde-barrière des liaisons.

1° Ainsi, au postulat d'une glande de structure histologique hétérogène, de fonctions sécrétoires multiples et indépendantes, on est amené à substituer celui d'un parenchyme glandulaire homogène, à potentiel sécrétoire nécessairement limité par sa masse même, fondamentalement chromophile lorsque non différenciée (cellules principales) ou lors du retour à la quiescence fonctionnelle (dégranulation) et devenant chromophile à la fonction.

2° Le sécrétat, constitué d'une chaîne polypeptidique complexe, présente comme tel des caractères similaires à ceux des enzymes protéiques complexes. C'est-à-dire que chaque récepteur capte dans cette chaîne le groupement moléculaire qui lui est spécifique (« site privilégié », « site actif », ou « région » qui correspond à l'ensemble du site actif des enzymes protéiques), et dégrade ainsi en les inactivant les molécules résiduelles.

3° Mais peut-on concilier ce concept de structure unique de la chaîne polypeptidique avec le fait établi de poids moléculaires différents des diverses stimulines : la thyroestimuline 10.000, la corticotrope 20.000, la somatotrope 45.000 ?

Cette chaîne extrêmement riche en acides aminés est susceptible de fractionnement. C'est ainsi que :

a) « Il semble que la chaîne polypeptidique qui constitue la thyroestimuline puisse être fractionnée sans perdre ses proprié-

tés caractéristiques » (Asimov). Quant à la corticostimuline (ACTH), « si sa protéine est dissociée par un acide ou un enzyme, on peut isoler certains fragments moléculaires, les corticotrophines, ayant la même activité que l'ACTH ». « L'une d'elles contient 39 acides aminés et ne représente plus que le noyau actif ; la partie ne contenant que les 24 premiers de ces acides aminés est encore active ». En 1963, on a signalé la découverte d'un fragment limité aux 17 premiers acides aminés, qui n'a que 1/10^e de l'effet corticostimulant de l'ACTH ». Quant à la somathormone (STH), semblant être constituée par 2 chaînes groupant quelque 370 acides aminés « il semble probable qu'elle peut être partiellement dissociée sans perdre grand chose de son activité ».

b) L'inactivité d'un segment de chaîne peut dépendre de l'élimination d'un seul élément. C'est ainsi que si le premier acide aminé — la sérine — est enlevé à la chaîne des 17 premiers acides aminés d'une des corticotrophines, cette seule modification fait disparaître toute efficacité de la substance résiduelle. On peut ainsi s'expliquer que la spécificité zoologique de la somathormone dépend d'une seule variabilité du groupement, de sorte que l'organisme humain ne réagit qu'à sa propre somathormone ou à celle des singes, et non à celle du porc ou du bœuf.

c) On commence à reconnaître une identité segmentaire de structure de différentes hormones. C'est ainsi qu'on a pu reconnaître dans la mélanostimuline (MSH) du porc, constituée de 18 acides aminés, un segment commun de sept acides aminés avec l'ACTH. Bien plus, à cette communauté segmentaire de structure s'associe une analogie fonctionnelle. « C'est la production de MSH, stimulée comme celle de l'ACTH par l'abaissement du taux des corticoïdes, qui est responsable, dans une plus grande mesure que l'ACTH, de la pigmentation cutanée et muqueuse qui accompagne la maladie d'Addison ».

d) Si l'utilisation prolongée et continue de la cortisone entraîne une quiescence de la sécrétion hypophysaire, cette inhibition n'est pas spécifique de la stimuline intéressée mais porte sur la modalité sécrétoire somatotrope. C'est ainsi que « chez les enfants traités pendant longtemps à la cortisone pour l'asthme, Westphal remarque que, plus les doses sont élevées, plus il est difficile d'obtenir le développement de l'hormone de croissance, phénomène susceptible à son tour de provoquer un retard de croissance ».

Ainsi progressivement s'établit la notion de fragmentation d'une chaîne polypeptique complexe, sécable, du maintien de l'activité des « sites » même isolés, de la pluriactivité de sites

conjugués, de leur inactivation possible par l'élimination d'un seul acide aminé constitutif.

On peut postuler que le sécrétat est qualitativement unique, totipotentiel et que chaque récepteur capte la totalité de cette chaîne ou le fragment privilégié spécifique de la colonie en dégradant et inactivant les molécules résiduelles, par un mécanisme analogue à celui des enzymes protéiques complexes. Ainsi, « il est probable que toutes les hormones stimulatrices déjà obtenues pourraient être au moins partiellement dissociées sans perdre grand chose de leur activité ».

La spécificité d'action de la chaîne polypeptidique peut être renforcée par la prévalence d'un des groupements moléculaires constitutifs. Pour ne reprendre que l'expérimentation princeps « les extraits d'hypophyse de grenouilles placées à l'abri de la lumière sont incapables de provoquer le noircissement d'une grenouille claire ; ils en sont capables s'ils proviennent d'animaux qui ont été exposés à la lumière même un temps très court ». Dans ce cas, se produit une modulation vers une des 40.000 variantes possibles du radical azoté complexe que constitue le sécrétat stimulateur.

Il est séduisant de rapprocher la structure de la stimuline de celle de son effecteur chromosomique. Le génome présente aussi une structure chimique identique pour toutes les cellules du soma, et a priori chacune peut recevoir n'importe quel message et induire n'importe quel enzyme. Et pourtant, la prévalence d'un groupe d'allèles va la différencier en inhibant les autres potentialités. De même, sur une structure identique, la prévalence de tel ou tel site actif va particulariser la stimuline qui devient spécifique de tel ou tel groupement allélique par un rôle analogue à celui d'un co-enzyme.

En outre, les dyschromosomies surchargent ou frustrant les caryotypes d'un apport de matériel allélique qui prévaut ainsi ou disparaît ; dans les cas viables, toutes les cellules du soma comportent cet apport excédentaire ou cette absence d'un « site actif ». Il n'empêche que seule la colonie cellulaire intéressée présente les stigmates directs d'une telle variabilité. De même, un segment de la chaîne peptidique stimulatrice peut être renforcé ou inexistant ; la stimulation globale persistera néanmoins en accentuant ou en négativant son action sur la colonie cellulaire concernée.

APPLICATIONS DU POSTULAT DE LA TOTIPOTENTIALITE DE LA SECRETION PRE-HYPOPHYSAIRE

1° Il est établi que la stimulation des récepteurs est cyclique. Les relations entre le récepteur et l'ante-hypophyse sont basées sur la régulation par rétro-action (feed-back) dont les modalités sont établies avec grande précision : directe par sensibilité du récepteur au taux de substances qu'il produit, indirecte par action sur le couple hypothalamo-hypophysaire qui détecte le message reçu.

Ce mécanisme définit les relations récepteur-ante-hypophyse mais il n'explique pas le passage de la stimulation d'une colonie cellulaire à une autre. Or, si l'on admet l'indépendance histologique et sécrétoire d'îlots glandulaires individualisés, on devrait observer des phénomènes de stimulation simultanée et le passage rythmique de la stimulation d'un récepteur à un autre n'aurait ni justification ni finalité. Il implique donc la modulation d'une sécrétion stimulatrice.

2° L'utilisation par une colonie cellulaire réceptrice du segment moléculaire qui lui est spécifique inactive le reste de la chaîne. De ce fait, l'utilisation préférentielle de sécrétat par une colonie frustre les autres et provoque leur quiescence. Lorsque l'équilibre homéostatique de la colonie stimulée est rétabli par le jeu du feed-back, la régulation hypothalamique renforce alors les liaisons convenables pour une autre colonie. Ce mécanisme constitue l'explication la plus plausible d'une utilisation rythmique, passant d'une colonie à une autre, par impulsions stimulatrices : « l'imprégnation de l'organisme par les hormones n'est pas permanente ou tout au moins efficace de manière permanente : il se produit des bouffées de sécrétion par lesquelles les phénomènes sont lancés et peuvent, pendant un certain temps, se poursuivre de façon quasi autonome ».

3° L'involution ou la disparition d'une colonie libre la sécrétion au profit des autres ethnies cellulaires. Inversement, l'activité privilégiée ou l'hyperplasie d'une colonie frustre les autres et les inhibe en commençant par celles qui requièrent une concentration élevée de l'hormone stimulatrice. Nous verrons que ce mécanisme constitue un facteur fondamental de l'hypoplasie somatique en cas de néoplasie active.

4° La sécrétion préhypophysaire est quantitativement limitée par le potentiel massique des cellules du parenchyme glandulaire. Mais « elle se maintient tout au long de la vie et ne régresse qu'aux stades ultimes de la sénescence ». De sorte que, lorsque l'involution de diverses ethnies comme les génitales se produit avec le temps, la modulation sécrétoire se polarise uniquement sur le soma. Nous verrons que ce phénomène conditionne la pléthore post-ménopausique et favorise la carcinogénèse.

5° La gravité comporte l'apparition et le développement de néo-récepteurs fœtaux dont l'avidité réceptive est due à leur cytopoièse très active. Ils drainent à leur profit la totalité de la sécrétion stimulatrice disponible, ce qui provoque l'arrêt rapide du développement somatique maternel, en particulier la progression staturale, quand la maturation complète n'en est pas acquise.

6° On peut favoriser artificiellement la réceptivité d'une colonie, en accélérant par exemple la maturation génito-gonadique par injections d'hormones sexuelles (l'hormone hypophysaire n'étant pas indispensable au développement prépubéral). Le déclenchement fonctionnel ainsi prématurément provoqué entraîne l'arrêt rapide du développement somatique dont la traduction la plus évidente est le nanisme.

7° Mais même en physiologie normale, cette modulation d'un sécrétat limité à tropisme variable se traduit. C'est « le problème non résolu du mécanisme pubertaire ».

Les dimensions sellaires étant fonction de la masse glandulaire et de sa sécrétion globale, la maturation pubertaire des colonies génito-germinales, utilisatrices avides des stimulines, devrait entraîner des variations dimensionnelles importantes de la selle turcique à la prépuberté. Tel n'est pas le cas. Ce qui ne laisse pas d'étonner.

Analysons l'évolution des dimensions sellaires avec l'âge ; l'agrandissement se limite rapidement et se stabilise à la période prépubertaire.

<i>Age</i>	<i>Diamètre (en mm) antéro-post</i>	<i>Diamètre (en mm) supéro-inf.</i>
Naissance	5,2	2,5
1 ^{re} année	5,4	3,5
1 à 4 ans	8,4	7,2
4 à 10 ans	8 à 9,2	5 à 7,5
10 à 16 ans	9,8	7,5 à 8
Adultes	10 à 13	8 à 9,5

Ainsi dès l'âge de 10 ans, les dimensions post-pubertaires sont presque atteintes et la puberté ne se traduit par aucun développement notable en dépit de la puissante sollicitation fonctionnelle des néo-récepteurs génitaux.

Quelle en est la raison ? On ne peut invoquer aucune insuffisance de maturation qualitative du sécrétat pré-hypophysaire que rien n'évoque

histologiquement et expérimentalement. A telle enseigne que le sécrétat du jeune mammifère impubère présente déjà une activité gonadotrope.

L'explication la plus directe et la plus convaincante est qu'à la phase pubertaire le sécrétat présente un simple renforcement du site actif gonadotrope, sans nécessité d'une hyperplasie glandulaire. Ce qui explique en outre l'arrêt du développement somatique par frustration des autres colonies.

Ce processus implique la nécessaire limitation du potentiel sécrétoire global qui est une évidence.

Il explique en outre que les hormones gonadotropes, « bien qu'elles ne soient pas indispensables au développement prépubéral des glandes génitales, se trouvent cependant dans l'hypophyse avant la puberté ou en faible quantité dans le sang » (Rey). Ainsi, les colonies génitales se développent comme n'importe quelle colonie somatique. Les gonadotrophines ne sont nécessaires que pour leur maturation complète avec mise en fonction. Tout laisse penser qu'avant la puberté le renforcement des « sites actifs » gonadotropes de la chaîne polypeptidique ne s'effectue pas. Mais l'important est qu'ils existent et que l'on en ait la confirmation.

Ce mécanisme permet d'ébaucher la solution d'un problème biologique fondamental. « On ignore sous quelle influence se produit la sécrétion qui déclenche la puberté ».

Il paraît probable qu'au fur et à mesure du développement des colonies somatiques et de leur maturation leurs besoins et leur avidité de stimulines régressent, libérant ainsi le sécrétat de leur réceptivité. Lorsque la concentration disponible atteint le niveau nécessaire, la stimulation des colonies génitales s'enclenche, provoquant leur croissance et leur fonctionnement complets. C'est pourquoi, si l'on augmente artificiellement ce taux par injection d'extraits antehypophysaires, on déclenche une puberté prématurée. Inversement, on comprend que le premier réflexe du gynécologue devant une aménorrhée essentielle soit de pratiquer un contrôle sellaire susceptible de déceler une insuffisance dimensionnelle suspecte d'un état sécrétoire incapable de donner la concentration stimulatrice requise pour accéder au taux de déclenchement des colonies génitales. Par un mécanisme similaire, lorsqu'à la ménopause les récepteurs génitaux disparaissent, l'hypersecretion des gonadostimulines décelées dans l'urine ne fait que traduire leur absence d'utilisation et donc d'inactivation et de catabolisme, jusqu'à ce que la modulation somatotrope se rétablisse et constitue le fondement du syndrome hyperplasique ménopausique.

Ces divers mécanismes ne s'expliquent et n'apparaissent cohérents que si l'on admet une unicité structurale du sécrétat préhypophysaire avec renforcement des « sites actifs » de la chaîne modulant son activité qualitative.

8° La sécrétion ante-hypophysaire s'infléchit et décroît à la présénescence, traduisant l'épuisement progressif du stock cellulaire de la glande au même titre que pour toutes les autres ethnies cellulaires. L'isochronisme de cette involution avec celle des autres colonies est d'ailleurs un facteur dominant de non-cancérisation. Au contraire, une stimulation artificielle complémentaire, nonobstant le caractère antigénique des sécrétions animales, constitue un facteur primordial de cancérisation expérimentale par l'effet d'une sollicitation fonctionnelle forcée entraînant un besoin de suppléance dont nous verrons qu'il constitue le facteur princeps de la carcinogénèse.

9° La notion d'inactivation de la chaîne est fondamentale si l'on tient compte de la limitation de potentiel sécrétoire global de la glande.

La captation abusive par une colonie frustre les autres, d'autant plus que leur réceptivité requiert un taux élevé comme les colonies génito-germinales. Il est intéressant d'observer ce mécanisme pour des ethnies cellulaires où il est facilement contrôlable :

- A. — soit par la fonction : colonies génito-germinales ;
- B. — soit par des modifications macroscopiques irréversibles et mesurables : colonies ostéo-géniques ;
- C. — soit par des modifications réversibles, dont la variabilité est contrôlable à l'évidence : ethnie adipeuse.

A. — La réceptivité de chaque colonie cellulaire nécessite un taux de concentration variable. Par ailleurs, la plupart des colonies somatiques ont un développement pratiquement simultané. Lorsque leur maturation est presque atteinte, la disponibilité de la sécrétion déclenche la fonction des colonies génito-germinales qui requiert un taux de concentration élevé et dont les besoins sont alors tels que leur captation de la plus grande partie de la sécrétion stimulatrice freine rapidement le développement somatique. C'est pourquoi :

- « Dans l'ensemble, les races nordiques sont constituées de sujets à puberté tardive et de grande taille. »
- Si l'on déclenche une puberté prématurée, le soma restera involué, ce qui se traduit cliniquement par une insuffisance staturo-pondérale.
- Si l'on retarde ou annule la puberté, le développement somatique se poursuit.
- L'effet inhibiteur de la puberté est plus important dans le sexe féminin où la masse cellulaire génito-germinale est plus importante, provoquant les différences biométriques entre les deux sexes.
- Si une grossesse apporte le complément d'avidés récepteurs fœtaux, l'inhibition du développement somatique est quasi immédiate.
- Lorsque l'involution des colonies génito-germinales apparaît, la disponibilité qu'elle entraîne se dérive sur le soma et renforce l'action somatotrope expliquant la pléthore post-ménopausique.
- Si l'on supprime le récepteur gonadique, le taux des stimulines spécifiques augmente dans le sang en raison de l'absence de catabolisme et d'inactivation de cette stimuline par le récepteur. Ce qui se traduit par une apparente hypersécrétion de la stimuline, qui n'est en fait que l'absence de sa destruction : « la castration provoque une sécrétion plus abondante de gonadostimulines, dont la quantité augmente dans le sang et l'urine » (Thieblot). Cette augmentation apparente n'est que temporaire. A la ménopause, « l'élimination urinaire des gonadotrophines augmente brusquement et se maintient longtemps (25 à 100 u) », en fait jusqu'à ce que la sécrétion hypophysaire, frustrée des récepteurs génito-germinaux particulièrement avides et devenue ainsi disponible, renforce son tropisme somatique avec poussée hyperplasique se traduisant par le syndrome clinique de la post-ménopause.

Chez l'homme, l'involution des colonies génoti-germinales est plus progressive, plus étalée dans le temps, ce qui explique que le syndrome clinique de l'andropause soit estompé.

- « A l'opposé, chez l'animal impubère, l'hypophyse sécrète déjà, quoique à un niveau très bas, les gonadotrophines. » L'explication en est que le site actif somatotrope de la sécrétion hypophysaire est alors prédominant, mais non exclusif. L'important est que déjà le caractère gonadostimulateur soit existant, quoique faible. Confirmation de la totipotentialité de la sécrétion quel que soit le stade de l'évolution somatique.
- D'ailleurs, « l'administration d'extraits de lobe antérieur d'hypophyse provoque chez l'animal impubère l'apparition prématurée de la puberté avec tous ses caractères : maturation des glandes génitales, développement des caractères sexuels secondaires ». Or, cet apport anormal, excédentaire, de stimulines n'est pas nécessairement celui de gonadostimulines : l'origine de la sécrétion utilisée expérimentalement peut être indifférente au sexe, à l'âge, à l'espèce des donneurs. Aucune différence essentielle d'action, autre que quantitative, n'apparaît à l'utilisation d'extraits prélevés sur des veaux mâles ou des animaux femelles adultes. Ainsi donc, l'excédent de sécrétion antehypophysaire est nécessaire et suffisant. Aucune différenciation qualitative du secrétat n'est impérative : nouvelle confirmation de la totipotentialité du secrétat.
- De même, « chez l'animal adulte, l'administration d'extraits antehypophysaires détermine des réactions intenses du tractus génital, telles que maturation de nombreux follicules, augmentation du volume de l'utérus, hypertrophie du tissu interstitiel et des vésicules séminales ». Cette action ne requiert pas de sélection absolue du donneur.
- Expérimentalement, il est apparemment paradoxal de constater que, « les hypophyses des castrats se montrent plus actives que celles provenant d'animaux normaux, lorsqu'on les greffe ». Le mécanisme s'explique par le fait que la préhypophyse du castrat finit par se différencier uniquement dans le sens somatotrope et a une activité majorée dans les greffes expérimentales.
- On peut présumer que les gonadostimulines hypophysaires devraient favoriser la culture artificielle de cellules même non-hormono-dépendantes. Ce qui constituerait une expérimentation critère du maintien de la totipotentialité du secrétat préhypophysaire même quand le renforcement, la modulation du segment privilégié est de tropisme gonadique.
- On admet que « la surproduction de gonadostimulines est bien provoquée par la disparition des hormones sexuelles de l'organisme, car elle cesse si l'on administre de la folliculine ou de la testotérone ». On ne fait alors qu'instituer un feed-back artificiel ; le mécanisme régulateur hypothalamique se déclenche à la suite de cette augmentation du taux hormonal périphérique et inhibe la modulation sécrétoire spécifique, la rendant disponible pour d'autres récepteurs. Ainsi « chez l'animal castré, la surproduction de gonadostimulines cesse si l'on administre folliculine ou testotérone » (Rey). Ajoutons « qu'un mécanisme régulateur du même ordre paraît exister pour toutes les stimulines hypophysaires et les hormones dont elles déclenchent la production ».
- L'hyperfonctionnement antehypophysaire se traduit suivant l'âge par l'acromégalie ou le gigantisme et correspond à un développement maximum, mais toutefois limité par leur patrimoine génétique, de toutes les colonies somatiques. Cette hyperplasie des récepteurs

somatiques augmentant par un cercle vicieux leur avidité et leur quotient de réceptivité, la totalité de la sécrétion est inactivée. Les colonies qui requièrent le niveau d'action le plus élevé, comme les ethnies gonadiques, restent ainsi frustrées, ce qui explique l'infécondité de l'acromégale contrastant avec le surdéveloppement des organes génitaux.

- Dans l'aménorrhée du post-partum (en dehors des cas dus à l'altération utérine, la nécrose de la préhypophyse du syndrome de Sheenan, l'adénome se développant sur cellules à prolactine du syndrome d'aménorrhée-galactorrhée de Chiari et maintenant abusivement ce tropisme du sécrétat), les aménorrhées avec surcharge pondérale surviennent chez les malades nutritionnels. « Ce sont des obèses. C'est secondairement et à cause de cette obésité qu'elles sont devenues aménorrhéiques dans leurs suites de couches » (Linquette). Cette variété d'aménorrhée rentre dans le cadre de la pléthore somatique provoquée, interdisant le retour post-gravidique de la sécrétion à une modulation gonadotrope.

La seconde variété correspond à une aménorrhée avec amaigrissement secondaire à une anorexie mentale induite par les troubles digestifs de la grossesse. Or, le rétablissement de conditions nutritionnelles normales ne corrige pas l'aménorrhée dans 50 % des cas environ. « Pourquoi ces femmes ont-elles une absence de rétablissement du fonctionnement cyclique hypothalamo-ovarien ? C'est un des grands mystères des aménorrhées du post-partum ». On peut penser que l'hypoplasie somatique globale secondaire à l'anorexie et l'amaigrissement ont provoqué la quiescence de la glande par manque prolongé de sollicitation, ainsi que de règle en endocrinologie générale. Lors du retour progressif à un trophisme normal du soma, la sécrétion n'assume que progressivement sa fonction et suffit aux besoins somatopexiques mais non à ceux des colonies gonadiques qui requièrent un taux de concentration élevé. C'est d'ailleurs la raison probable pour laquelle un délai prolongé est nécessaire au rétablissement des cycles. C'est aussi la raison pour laquelle la provocation artificielle de cycles n'enclenche pas au début le mécanisme hypothalamo-ovarien, qui ne se rétablit qu'après des délais prolongés nécessaires à ce que la sécrétion hypophysaire atteigne un taux suffisant pour assumer la stimulation de toutes les ethnies.

B. — Les colonies ostéogéniques présentent les caractères d'induire des variations définitives et irréversibles. D'où la facilité à leur niveau, des constats de complémentarité, de bascule entre les modulations gonado et somatotrope. La biométrie abonde en évidences et point n'est besoin de s'y étendre, d'autant que nous les observerons ultérieurement à l'examen des variations biométriques contemporaines.

La colonie chondrocytaire des cartilages conjugaux est responsable de la croissance staturale. Bien que son hyperplasie ne soit pas dépendante uniquement de l'hypophyso-stimulation, elle constitue un test de l'action somatotrope sur des données statistiques larges. Enumérons succinctement quelques variations biométriques induites par la modulation gonadotrope du sécrétat stimulateur :

- la puberté freine et arrête la croissance staturale ;
- si la puberté est expérimentalement provoquée ou induite précocement par le conditionnement racial, le phénomène est constant ;
- entre les sexes, les différences de masse cellulaire génitale réceptrice, de précocité et d'importance fonctionnelles au profit de la femelle implique chez les mammifères de ce sexe un arrêt plus rapide du développement statural, se traduisant en biométrie humaine par un taux de variance de 7 % ;

- la castration prolonge dans les deux sexes le développement somatique ;
- les races à puberté tardive sont de stature élevée ; les races à puberté précoce sont de stature réduite ;
- la grossesse inhibe immédiatement le développement statural et le freine à la période post-gravidique. Tout se passe comme si les chondrocytes non stimulés à leur heure étaient perdus pour l'organogénèse avec déficit irréversible ;
- la pathologie hypergonadique va de pair avec le nanisme ou l'involution staturale. « Dans l'hyperfonction des gonades, on note une stimulation des fonctions sexuelles. L'ossification est accélérée avec fusion des métaphyses et les os des membres sont courts ». La bascule et la complémentarité d'action soma ou gonotrope du sécrétat paraît donc évidente.

C. — Il est intéressant de considérer une colonie dont les variations fonctionnelles soient réversibles et facilement mesurables. La colonie adipeuse se prête à un tel examen, car la traduction de son activité fonctionnelle est accentuée par une surcharge ou une régression d'inclusions inertes de réserve qui majorent une simple variance du parenchyme cellulaire : c'est pourquoi l'ethnie lipocytaire se prête électivement à une étude de ses sollicitations fonctionnelles et de ses phases quiescentes.

Cette colonie « n'a été longtemps considérée que comme un réservoir de matières grasses et le rôle des lipides en pathologie méconnu ». Elle répond à une régulation nerveuse et une régulation hormonale. La régulation nerveuse est « mal connue. Il existerait un centre hypothalamique contrôlant la synthèse lipidique ; certaines obésités dites centrales seraient en partie dues à un défaut de mobilisation de graisses, mais il est probable que le système nerveux n'agit que par le relais hormonal » (Quevauvilliers). Du point de vue hormonal, « toutes les hormones agissent sur le métabolisme lipidique ». Si l'on exclut les cas où les lipogéniques (insuline) et les lipolytiques (catécholamines, glucagon, glucocorticoïdes) interviennent dans des états caractérisés par des tests biologiques altérés, si l'on élimine de même les états de dysthyroïdie en ne retenant que les états ne présentant pas de remaniement caractérisé du métabolisme basal, on isole l'action de la STH qui « accélère la mobilisation des graisses et favorise la néoglycogénèse lipidique » (Quevauvilliers).

a) On peut induire par des conditions alimentaires électives l'hyperplasie du tissu adipeux. On diminue de ce fait la sécrétion disponible pour les autres colonies dont la quiescence est ainsi favorisée en commençant par celles comme les germinogénitales qui requièrent un niveau stimulateur élevé. On peut en effet exclure l'incidence supposée de la surcharge graisseuse périglandulaire gonadique qui n'a aucun support biologique, physiologique, ni même anatomique chez l'individu mâle.

b) Le syndrome adipo-génital est exceptionnel. Ce qui est fréquent est l'association obésité-dysfonctionnement génital, sans origine surrénalienne ou diencéphalo-hypophysaire.

Or, l'obésité pléthorique s'installe électivement à plusieurs périodes :

- prépubertaire : « La presque totalité de ces obésités sont dues à la suralimentation chez des sujets prédisposés » (Bonniot). L'hypertrophisme et l'hyperplasie provoqués du soma et de la colonie de réserve entraîne une captation privilégiée de la stimuline et retarde le déclenchement pubertaire par insuffisance sécrétoire disponible pour la modulation gonadotrope. Un régime alimentaire approprié, en rendant la quiescence aux colonies somatiques, rétablit cette polarisation ;

- post-gravidique : A l'accouchement la libération brusque vis-à-vis des récepteurs génitaux et l'exclusion simultanée des avides récepteurs fœtaux provoque une stimulation somatique puissante : obésité du post-partum ;
- post-ménopausique : Le processus est similaire, l'augmentation apparemment paradoxale du taux des stimulines gonadotropes n'est que la traduction temporaire de l'absence de récepteurs catabolysant la chaîne polypeptidique dont la modulation somatotrope requiert quelques mois pour se rétablir progressivement.

c) Cette obésité pléthorique peut être favorisée par une réceptivité privilégiée, héréditaire, des colonies lipocytaires ou par des états corrélatifs comme le diabète. Dans de tels cas, les récepteurs génitaux, dont le seuil de réceptivité nécessite un taux élevé de stimuline, sont frustrés, non stimulés ou hypoplasés.

d) Corollairement, si les colonies génito-germinales sont supprimées ou pathologiquement hypoplasiques, les autres ethnies somatiques sont favorisées, d'où les syndromes d'hyperplasie adipeuse et somatique globale des castrats, d'où la poussée hyperplasique post-ménopausique du soma (réduite néanmoins par l'appauvrissement sénile déjà acquis à ce stade de vie de l'ensemble des ethnies cellulaires). L'éleveur empirique n'a pas attendu que soit élucidé ce mécanisme pour constater que le chapon est pondéralement plus intéressant que le coq reproducteur et que ce dernier est plus génoténique si son biotope favorise sa fonction que dans le cas où la suralimentation et la claustration favorisent son hyperplasie somatique.

e) Lorsque la préhypophyse présente une déficience sécrétoire, comme dans le syndrome de Fröhlich dans lequel le métabolisme basal est inférieur d'environ 30 % à la normale, le développement somatique est assumé mais l'insuffisance stimulatrice empêche l'enclenchement fonctionnel des ethnies gonadiques à niveau de réceptivité élevé. Le résultat en est un développement somatique normal associé à une hypoplasie ou une involution génitales. L'ethnie lipocytaire est favorisée par le déficit fonctionnel somatique global, avec référence particulière pour la thyroïde se traduisant par le faible métabolisme basal.

On peut de même évoquer dans l'obésité de l'hypercorticisme de Cushing, (qu'il soit secondaire à une tumeur cortico-surrénale ou à un excès de sécrétion ACTH par adénome hypophysaire ou lésion hypothalamique), le blocage du tropisme sécrétoire sur des ethnies anormalement favorisées, inhibant d'autres colonies non-cortico-dépendantes dont les génitales. Il est probable que le mécanisme intervient dans nombre d'obésités pseudo-cushingoïdes par déséquilibre de la modulation stimulatrice au profit d'ethnies privilégiées.

f) Le caractère électif de l'obésité pour le sexe féminin lors de l'involution gonadique s'explique par la prédominance massive et fonctionnelle des récepteurs génitaux femelles par rapport au sexe mâle. Après la ménopause, la modulation somatotrope de la stimuline est d'autant plus accentuée qu'elle est plus brusque que chez l'homme et que les réserves quiescentes des colonies somatiques susceptibles d'être stimulées sont plus importantes que chez l'homme à égalité d'âge.

g) Il est probable que la colonie lipocytaire est parmi les ethnies somatiques une des plus avides de stimuline lorsqu'elle est sollicitée. Nous verrons que lorsque la dérivation stimulatrice s'effectue au profit d'une colonie dysplasique insatiable par sa prolifération illimitée (métastases), l'inhibition somatique la plus précoce porte sur l'adipeuse. Sa fonte constitue souvent un signe précoce d'essaimage et même souvent le signe révélateur de la néoplasie.

10° Cette bascule, cette balance du tropisme d'une sécrétion quantitativement limitée s'observe dans tous les chapitres de la biopathogénie.

C'est ainsi, pour ne prendre qu'un exemple, que la scoliose essentielle juvénile prédomine nettement chez la fille. On incrimine classiquement une mauvaise posture au cours de l'âge scolaire. Ce qui n'explique pas la différence entre les sexes, les garçons n'ayant pas d'habitudes posturales différentes. Il paraît plus probable que la modulation gonadotrope survenant plus précocement et plus complètement chez la fille, dont la masse cellulaire des récepteurs génitaux est plus importante, frustre les colonies ostéoplasiques plus bruyamment que chez le garçon, avant que leur maturation ne soit complétée. Le même mécanisme peut être probablement retenu pour l'ostéochondrite de Scheuerman dont la prédominance est aussi féminine.

Autre exemple : la dyschromosomie mono-X que constitue le syndrome de Turner entraîne l'association d'un nanisme et d'une hypersécrétion gonadostimulatrice avec taux pouvant excéder celui de la femme post ménopausique, « l'activité STH du plasma étant par ailleurs normale ». On a pu penser à une anomalie primitive des récepteurs (cartilages épiphysaires). En fait on connaît un cas de Turner avec acromégalie par adénome eosinophile de l'hypophyse (Willemsse 1962) témoignant qu'en cas d'hypersécrétion les récepteurs chondrocytaires et ostéogéniques répondaient activement. La théorie la plus admise est celle d'une hypersécrétion des gonadostimulines ayant pour finalité biologique une relance constante d'un récepteur ovarien involutif ; le test thérapeutique corrige d'ailleurs l'aménorrhée primaire. Cette polarisation permanente de la sécrétion ante-hypophysaire dans le sens gonadotrope constitue l'explication la plus probable de la carence de la stimulation somatotrope et du nanisme harmonieux qui lui est consécutif.

11° Le mécanisme de la complémentarité pendulaire entre l'action somato et gonadotrope a été développé. Mais il est valable pour toute modulation de la sécrétion, même si la complexité des interactions physiologiques corrélatives estompent sa traduction.

A l'observation clinique, le changement rapide de modulation du tropisme sécrétoire paraît par ailleurs se traduire régulièrement par le même syndrome clinique : anorexie, nausées ou vomissements, diarrhée, état vertigineux (institution d'une hormonothérapie massive [cancer du sein], grossesse, stimulation mélanotrope due à l'irradiation UV artificielle ou à l'insolation...).

12° L'apparition d'une colonie néoplasique active constitue une véritable expérimentation intéressante à tous égards.

a) Caractérisée par une cytopoïèse abusive, son avidité de récepteur est insatiable et elle dérive à son profit la sécrétion stimulatrice. Cette captation de plus en plus exclusive au fur et à mesure de l'évolutivité de la néoplasie frustre progressivement, et inéluctablement si le processus n'est pas enrayé, la totalité des autres ethnies somatiques dont l'hypoplasie participe à la cachexie terminale.

b) Plus remarquable encore est le devenir de cette stimuline abusivement dérivée.

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

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

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

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

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

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

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

- a) « On conçoit mal pourquoi les syndromes paranéoplasiques se répartissent selon les formes histologiques » (Raymond). Parce qu'il ne peut en être autrement. Le site actif catabolisé par l'ethnie cancéreuse varie pour chacune suivant son type histologique ; le reliquat de la chaîne varie donc nécessairement et active des ethnies orthoplasiques selon leur réceptivité normale pour tel ou tel fragment résiduel de la chaîne.
- b) « Deux explications s'offrent à l'expert : ou bien l'hormone est sécrétée de façon anormale au niveau de l'axe hypothalamo-hypophysaire, ou bien la tumeur elle-même sécrète cette hormone ou, tout au moins, un principe proche de cette hormone ». On ne peut concevoir raisonnablement que « le cancer réalise la synthèse de molécules complexes et fort éloignées les unes des autres ». Comment une cellule cancéreuse, a priori simplifiée dans sa structure qui est parfois de type embryonnaire, altérée dans sa fonction, ne serait-ce que par son active cytopoïèse, serait-elle capable d'élaborer et de synthétiser un produit d'une complexité inouïe, probablement le plus différencié de l'organisme, que la moindre variance moléculaire inactive et sans rapport avec le métabolisme ou la fonction de l'ethnie mère du cancer ? Un tel mécanisme ne saurait être retenu : « Qu'une seule variété de cancer puisse sécréter des principes aussi divers est surprenant ; il est d'ailleurs très étonnant qu'une cellule aussi anormale que la cellule cancéreuse puisse sécréter un produit très différencié, identique ou analogue à une substance hormonale ».
- c) « C'est pourquoi certains auteurs acceptent une explication originale faisant appel, non à la sécrétion, mais au stockage par la tumeur de l'hormone physiologique ; le tissu cancéreux thésauriserait la substance active et la lâcherait dans la circulation lors des remaniements, des phénomènes de nécrose partielle de la tumeur ». Cette explication « toute séduisante qu'elle soit » est une approche du mécanisme réel mais ne l'élucide pas et reste erronée.

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

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

- d) « Ces molécules (complexes et fort éloignées les unes des autres) paraissent même, fait statistiquement extraordinaire, être exceptionnellement synthétisées ensemble chez le même patient, puisque l'association des syndromes endocriniens reste tout à fait rare » (Raymond). On ne peut mieux rendre compte de la dislocation et de la fragmentation d'une chaîne longue et complexe, avec en outre les stigmates de l'anarchie mitotique et de la dysrégulation fonctionnelle de la cellule cancéreuse : la protéine hormonale présente souvent une structure pathologique, d'où « les actions dissociées ou paradoxales de l'hormone cancéreuse ACTH-like ou ADH-like, la présence de composés intermédiaires ou anormaux » (Raymond). Ainsi, lorsque le récepteur néoplasique a utilisé le site actif qui lui est spécifique, les reliquats de la chaîne ressemblent souvent à des débris.
- e) Le processus de dérivation vers une masse dysplasique en cytopoïèse active est encore plus précis lorsque la traduction clinique est fonctionnelle. C'est le cas des hypoglycémies tumorales extra-pancréatiques. Dans ces cas, la captation de la stimuline par une masse cellulaire néoplasique toujours importante (de l'ordre de plusieurs kilogrammes, le poids moyen étant de 2,4 kg), s'accroissant aux phases évolutives (quand la cytopoïèse augmente la réceptivité), réduit ou inhibe totalement la modulation en hormones hyperglycémiantes : soma-hormones, ACTH. Il en résulte un hypopituitarisme sélectif altérant le système hyperglycémiant contra-insulinique par captation privilégiée ou exclusive du site actif spécifique de la masse mésenchymateuse anarchique.

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

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

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

On peut arguer que la cellule préhypophysaire est capable de différencier sa chromatophilie fondamentale en se granulant de manières variées adaptées aux diverses sécrétions spécifiques. Mais :

- il n'est pas d'exemple d'une cellule différenciée se préparant à assumer simultanément diverses fonctions. Son activité est alors cyclique mais totale pour la fonction du moment ;
- si les inclusions différenciatrices variaient suivant la sollicitation, le délai de leur organisation histologique serait discordant avec la rapidité constatée de la réponse glandulaire qui n'implique aucune latence notable après la commande thalamique (gravidité par exemple) ;
- les états paranéoplasiques ne s'expliquent d'une manière plausible que par le caractère sécable de la chaîne. Il est plus simple et plus convaincant d'admettre un sécrétat homogène dans la structure que l'agglomérat des fragments multiples mais néanmoins sécables supportés par des îlots histologiquement divers alors que fondamentalement identiques ;
- les constatations d'une chromatophilie variée ne mettent en évidence que la prévalence du moment pour une certaine modulation sécrétoire de la cellule sans qu'on puisse en inférer qu'elle est exclusive.

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

Nous proposons de considérer si le concept de déterminismes limitatifs peut éclairer d'autres problèmes non résolus de biologie générale et de biopathogénie. Apporte-t-il une explication cohérente, voire convaincante de leur mécanisme ? Nous examinerons successivement :

BIOLOGIE GENERALE :

Déterminisme limitatif de la longévité du soma.
Variance de la longévité maximale des mammifères.
Surmortalité masculine.
Variations biométriques contemporaines.
Extinction des espèces géantes.
Déterminisme des cycles reproductifs des vertébrés mâles.

BIOPATHOGENIE :

- a) Etude d'une colonie orthoplasique à cytopoièse incontrôlée : le psoriasis.
- b) Etude d'une colonie dysplasique à cytopoièse contrôlée : la môle hydatiforme.
- c) Etude d'une colonie dysplasique à cytopoièse incontrôlée : le cancer.

DETERMINISME LIMITATIF DE LA LONGEVITE DU SOMA

Grmek définit ainsi l'action essentielle du temps sur les colonies cellulaires : « Le temps provoque l'atrophie des tissus parenchymateux spécialisés et aussi l'augmentation du tissu interstitiel et des dépôts graisseux métaboliquement inertes ». Au cours de l'involution sénile « ce rapetissement ne reflète pas toute la gravité des pertes en tissus nobles, car ces derniers sont en partie remplacés par la prolifération du tissu interstitiel et par le dépôt de graisses ». Comment se schématise ce processus ?

Les colonies cellulaires ont une vie hétérochronique. Leur disparition s'effectue dans le temps en se chevauchant. Chez les métazoaires, nombre d'entre elles, non indispensables à la survie de l'organisme, disparaissent sans incidence quelconque sur la longévité : cellules thymiques, germinales, ostéogéniques, phanères.

Par contre, d'autres ethnies indispensables au maintien de l'homéostasie, conditionnant l'assimilation, la nutrition, les corrélations intertissulaires, impliquent par leur survie celle de l'organisme. C'est pourquoi l'arrêt ou la défaillance fonctionnelle de l'un de ces appareils déclenche la mort : système nerveux central, cardio-vasculaire, rénal ou endocrinien. « En s'attaquant à une partie essentielle de l'organisme, la mort se propage ensuite et s'étend à l'ensemble somatique. Chaque colonie cellulaire, chaque organe meurt à part, de sa propre mort ».

En dehors de l'altération brutale de l'un de ces systèmes, la mort survient lorsque l'épuisement numérique d'une de ces colonies constitutives est tel que les régulations et la stabilité du milieu interne ne sont plus respectées ; « la vie n'étant faite que d'opposition cellulaire et de balancements humoraux » (Claude Bernard) A noter d'ailleurs que la mort n'est pas un phénomène instantané et que les colonies non défaillantes, même lorsque disparaissent les régulations intertissulaires, sont susceptibles de survivre si elles sont placées dans des conditions artificielles convenables. La pratique des greffes procède de cette constatation. De même, des sujets décérébrés, sans régulation des corrélations humorales, peuvent être maintenus en vie si l'on assure une circulation oxyphorique et nutritive convenable.

Mais, « aucune hypothèse n'explique de façon satisfaisante les causes et le processus fondamental de la sénescence ».

Passons-les en revue :

- 1° diminution du métabolisme : perte progressive de la « chaleur irinée » dont chaque être vivant jouit depuis le début de sa vie (Aristote) ;
- 2° déshydratation des colloïdes protoplasmiques (Gallien) ;
- 3° défense du « capital vital énergétique » (Spencer) ;
- 4° usure mécanique (La Mettrie, Hertwig) ;
- 5° destruction et phagocytose du patrimoine cellulaire par intoxication endogène (Metchnikoff, Child, Pearl) ;
- 6° différenciation cellulaire trop hautement poussée chez les métazoaires (Minot, Weissman), d'où difficulté progressive de leur coexistence au cours de la sénescence. On retrouve la notion de l'hétérochronisme de l'involution des diverses colonies et du déséquilibre potentiel qu'il implique ;
- 7° diminution de l'activité hormonale et ralentissement général des processus métaboliques (Brown Séquard) ;
- 8° détérioration du système conjonctif réticulo-endothélial (Bogomoletz).

En réalité, les cellules conjonctives sont adaptées à des fonctions bien définies et leur nombre est limité au même titre que dans toute autre ethnie. Ce qui dissimule ce fait est l'importance des formations inertes, des produits anucléés qu'elles sécrètent et dont la masse est trompeuse. Le second phénomène trompeur est que le stock des colonies conjonctives est abondant et se maintient tout au long de la vie de l'organisme. Leur hyperplasie procédant de leur rôle cicatriciel s'accroît avec l'âge au fur et à mesure des besoins de complément réparateur qu'entraîne l'involution de toutes les autres colonies ;

- 9° diminution du pouvoir de réparation après les agressions (Bacon, Le Comte du Nouy) ;
- 10° altération qualitative progressive des structures moléculaires spécifiques (Euler, Medvedef, Kühn), avec augmentation des mutations des cellules somatiques. Ce facteur détermine en effet des altérations chromosomiques léthales ou induisant la production de clones cellulaires altérés. Ainsi, l'appauvrissement numérique des colonies cellulaires est-il associé à une augmentation du taux d'individus altérés.

« De telles explications ne font que transposer le problème ». Quelle est donc la cause de la sénescence de l'organe qui provoque la sénescence et la mort de l'organisme ?

Le seul dénominateur commun de toutes ces théories est celui de l'appauvrissement, hétérochronique d'ailleurs, du patrimoine cellulaire défini, limité, de chaque colonie cellulaire indispensable à la survie. La coexistence des colonies ne reste possible que tant que la loi biologique « des minima » est respectée. Or, le ralentissement progressif de l'anabolisme des ethnies indispensables à la survie est simultanée mais plus ou moins rapide. Celle dont l'involution atteint un stade incompatible avec le maintien d'une fonction indispensable provoque une rupture irréversible de l'homéostasie et devient léthale pour l'ensemble du soma. La mort normale, en dehors des facteurs pathologiques accidentels, est donc le résultat, inéluctable avec le temps, d'une rupture de l'équilibre homéostatique. Son délai moyen de survenue est un simple caractère biométrique pour chaque espèce.

Quels en sont les prodromes ? : « Simultanément, l'amoin-drissement de la masse cellulaire se traduit par une décroissance de la capacité vitale pulmonaire, de la sécrétion du suc gastrique, de sa teneur en enzymes, des capacités physiologiques rénales, de l'activité endocrine de la thyroïde, du métabolisme se traduisant par la baisse régulière de la consommation d'oxygène et une réduction dans l'excrétion de la créatinine, de la rapidité de la réparation des lésions et du rétablissement de l'homéothermie quand les variations de température ambiante sont importantes », ces déficits physiologiques n'étant que la traduction de déficits cellulaires. (A noter que l'athérosclérose, facteur d'hypoxie tissulaire, n'est pas fatalement liée à la sénescence. Elle peut exister chez l'enfant et manquer chez des sujets de 80 ans.)

Le résultat en est que « l'organisme sénile maintient la constance du milieu intérieur mais avec des capacités de réserve de plus en plus réduites » (Grmek). Or, ces capacités de réserve sont uniquement fonction de la masse cellulaire des « réserves quiescentes » de chaque colonie. Avec le temps et son effet cytolitique, l'activité somatique globale régresse ; ce qui se traduit par une baisse du métabolisme de base et une hypothermie. Le vieillard présente des températures corporelles au-dessous de la valeur normale de 2° C en moyenne, la température la plus basse étant 31° C (G. Taylor).

Ainsi s'impose le concept de masse cellulaire latente de réserve. En effet :

A. — L'étude expérimentale des facteurs de vieillissement montre que l'accélération de la destruction cellulaire détermine une accélération de la sénescence et de la mort. Cette cytolyse

peut être directe ou, ce qui revient au même, indirecte par accélération de l'usure métabolique suivant ces modalités :

- mise en jeu prématurée des réserves quiescentes des colonies.

L'hyperpituitarisme stimulant et mobilisant anormalement tout le stock des cellules-souches provoque un raccourcissement de la longévité au prorata de la précocité de son apparition ; l'hyperthyroïdie en activant le métabolisme réduit simultanément la courbe de longévité ;

- l'exposition aux radiations ionisantes continue et légère (Alexander).

L'effet essentiel de cette irradiation est un épuisement plus rapide du stock cellulaire des colonies. La cellule étant électivement radiosensible à la phase mitotique, lorsque la structure chromatique est reconstituée, la cytolyse est d'autant plus active que l'irradiation même faible est régulière. Le raccourcissement de la vie à la suite des irradiations minimales mais cumulatives est estimé chez la souris à $1/10.000^e$ par r absorbé. Chez le radiologue l'abrègement est de 4 mois par décennie de travail lorsque la dose maximale de 5 rems par an n'a pas été dépassée ;

- l'alimentation surabondante augmentant le métabolisme cellulaire (Kellog, Bell, Mc Kay) ;
- l'augmentation du métabolisme par ingestion de thyroïde desséchée chez la souris (T.B. Robertson) ;
- l'augmentation de la température ambiante chez les animaux poecilothermes ou dont l'homéothermie n'est pas absolue (Bourlière).

B. — Inversement un retard du vieillissement et un prolongement de vie sont obtenus en freinant cette destruction du patrimoine cellulaire.

— Expérimentalement, le ralentissement de la cytopoïèse par hibernation artificielle est démonstratif (Giaja, Andjus, Rey).

— Les facteurs provoquant une déplétion métabolique modifiant la longévité dans un sens privilégié. Ils sont nombreux, mais le plus curieux est probablement l'intoxication opiacée légère mais permanente à laquelle s'adonnent certains orientaux ; contre toute attente, elle ne réduit pas la longévité. Il est probable qu'en bloquant les synapses relais des corrélations neuro-végétatives elle réduit l'activité métabolique et induit une certaine quiescence organique.

— Les restrictions alimentaires avec maintien d'un régime équilibré procèdent du même mécanisme (Mc Kay, Kellog). C'est ainsi que les 108.847 nonnes vivant dans les 223 communautés aux Etats-Unis ont une espérance de vie de 4 ans supérieure à celle des autres femmes.

— Le phénomène remarquable de l'augmentation de la longévité moyenne dans l'espèce humaine est dû aux multiples acquisitions anticytolytiques dont les principales sont les anti-infectieux majeurs (vaccins, sulfamides, antibiotiques) qui protègent les stocks cellulaires en éradiquant les agresseurs cytolytiques microbiens et viraux.

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

Cet accroissement contraste avec la stabilité, la fixité irréductible de la longévité maximale qui n'a en rien varié.

C. — Enfin si la masse cellulaire, génétiquement conditionnée, ne peut excéder un nombre maximum d'individus, par contre chaque colonie peut être frustrée dans son patrimoine et comporter un nombre d'éléments inférieur à la moyenne par insuffisance de maturation adulte.

Dans ce cas la colonie, appauvrie dès sa constitution, présente un état sénescence réel dès le stade initial de l'organogénèse. C'est ce qui se produit pour l'ensemble des viscères dans les cas d'hypo-activité hypophysaire avec déficit de l'hormone somatotrope, d'où la sénilité prématurée de la maladie de Simmond avec nanisme, cachexie hypophysaire et, nécessairement, longévité minorée.

La masse cellulaire génératrice du soma d'une espèce est une composante du génotype et, comme telle, sa limitation est rigoureuse.

Sa durée moyenne est fonction de la cytolysse caractérisant le phénotype.

Sa durée absolue est finie, limitée, et la longévité maximale une constante génotypique.

LIMITATION ET FACTEURS DE VARIANCE DE LA LONGEVITE MAXIMALE

La gérontologie est une discipline dont les limites sont étroites. En effet :

— la sénescence est un processus irréversible. Chaque seconde entraîne la perte irrémédiable d'un nombre de cellules irremplaçables. « L'involution sénile du parenchyme conduit au rapetissement de la plupart des organes et de l'organisme total ».

Même les colonies les plus stables participent à cette lyse. C'est ainsi que Fessard précise la perte quotidienne de 100.000 neurones à la cinquantaine.

Dans les meilleures conditions d'hygiène, même dans l'état artificiel de réduction maximale du métabolisme comme l'hibernation, il persiste des facteurs d'agression inéluctables comme les radiations ionisantes cosmiques, telluriques et des constituants radioactifs (potassium, isotopes) intracellulaires. C'est pourquoi « on peut considérer que le phénomène de vieillissement commence dès la croissance : nous perdons autant de neurones entre la naissance et la vingtième année qu'entre 20 et 70 ans. Chacun sait que le cristallin, par exemple, "s'use" dès le premier jour où nous ouvrons les yeux » (Bourlière) ;

— la longévité maximale d'une espèce est strictement conditionnée par son patrimoine cellulaire génotypique et celui-ci est fonction de l'espèce, constant et rigoureusement défini. En ce qui concerne l'homme, il n'y a qu'un être humain sur 2.100.000 qui parvienne à 115 ans. Le record prouvé est celui détenu par le Canadien Pierre Joubert (15-7-1701 - 16-11-1814) soit 113 ans 24 jours. On peut postuler que les records étonnants avancés (Chine : 256 ans, U.R.S.S. : 190 ans, Hongrie : 185 ans, Iran : 185 ans) sont des impossibilités biologiques.

— Ce qui explique que « la macrobiotique ou l'art de vivre longtemps n'est rien d'autre que l'observation de l'hygiène dès l'enfance ». Tous les essais de rajeunissement (injections d'extraits testiculaires de Brown-Séquard, greffes testiculaires de Voronov, implants de cellules vivantes de Niehans, sérum antiréticulo-cytotoxique de Bogomoletz, extraits placentaires de Filatov, injections de vitamines H3 de Parhon et Aslan, protéines iodées de L. Binet) ont des effets fonctionnels ou eutrophiques transitoires.

En réalité, le seul moyen d'allonger la vie est d'éviter de la raccourcir, en diminuant le plus possible la rapidité d'involution d'un patrimoine qu'on ne peut enrichir, mais que l'on épuise avec plus ou moins de parcimonie.

On peut facilement déterminer la limite maximale de longévité d'une espèce. Mais quels sont les facteurs fondamentaux conditionnant l'épuisement de chaque colonie et de leur sommatation somatique ?

La sénescence d'une colonie est le stade d'appauvrissement réel du nombre de ses individus. Elle est :

— proportionnelle au quantum additionnel des facteurs agressifs. Les affections chroniques, mettant en jeu d'une manière permanente la réserve quiescente, sont particulièrement appauvrissantes ; notamment plus que les affections aiguës récidivantes avec phases de repos prolongées qui excitent la cytopoïèse des cellules déjà actives et sollicitent moins la réserve quiescente. C'est pourquoi l'ère médicale moderne, avec l'utilisation systématique et précoce des anti-infectieux éradiquant nombre d'agressions microbiennes, s'est traduite par un progressif allongement de la longévité moyenne ;

— proportionnelle au pouvoir mitotique.

La fragilité de la cellule aux divers agresseurs est élective à la phase mitotique en raison du fait que la structure chromatique est organisée beaucoup plus qu'à l'interphase pendant laquelle « les chromosomes sont invisibles ou simplement représentés par la charpente irrégulière du fuseau » (Hovasse). Cette fragilité particulière lors de la mitose est d'ailleurs à la base des lois sur la radiosensibilité. C'est ainsi que la cellule nerveuse, dont le potentiel mitotique disparaît dès le stade foetal, présente une sénescence très lente et tardive par le double mécanisme de son amitose réduisant sa sensibilité aux agresseurs et de l'absence de traduction d'une telle agression si l'altération chromosomique n'est pas léthale d'emblée ;

— inversement proportionnelle au patrimoine cellulaire de la colonie. Plus celui-ci est numériquement élevé, comme la colonie entérocytaire grêle, plus la sénescence est tardive.

Nous avons vu que nombre de cellules viscérales vivent sur une réserve de 40 % environ. Leur sénescence est relativement isochrome.

La longévité maximale d'une espèce est une constante génotypique. Elle correspond à la durée la plus privilégiée avant que la cytolyse, due au métabolisme et au biotope, soit incompatible avec la survie du soma.

DETERMINISME DE LA LONGEVITE MAXIMALE DES MAMMIFERES

La longévité maximale des mammifères est un caractère génotypique qui varie avec leur masse. Elle décroît régulièrement avec la taille. Cette dégressivité est évidente de l'éléphant (100 ans), au chameau (80 ans), rhinocéros, hippopotame (50 ans), cheval (50 ans), âne (45 ans), lion (49 ans), ours (35 ans), chimpanzé (26 ans), daim (26 ans), cochon (22 ans), chèvre (17 ans), chien (17 ans), kangourou (16 ans), chat (15 à 20 ans), lapin (15 ans), cobaye (7 ans), rat (5 ans), souris (3 ans) (1).

Quel mécanisme conditionne cette variabilité alors que la structure viscérale, le métabolisme et les constantes homéostatiques des divers mammifères sont identiques ?

Il convient d'abord de considérer que l'extrême variabilité des masses somatiques contraste avec la similitude des éléments constitutifs. Chez les mammifères, la cellule est la même et sa taille reste dans les limites de 7 à 40 μ . De même, les terminaisons vasculaires capillaires sont de calibre similaire. L'évolution a simplement dévolu à chaque espèce, procédant d'ailleurs du même rameau, une masse patrimoniale cellulaire variable.

A priori, les corrélations homéostatiques étant similaires, et requérant pour leur stabilité des masses proportionnelles identiquement équilibrées des colonies cellulaires, il n'y a pas de rai-

(1) L'homme, par un remaniement progressif de son biotope et une lutte de plus en plus efficace contre les agresseurs cytolytiques, s'est écarté de son niveau catégoriel qui était valable au temps du Cro-Magnon et du Néanderthal. Le même processus est observé actuellement dans la différence de longévité favorisant les animaux des parcs zoologiques par rapport à ceux qui vivent à l'état naturel (Taylord). Cette influence de l'organisation protectrice est nette pour un même biotope : la longévité moyenne est de 37 ans en Rhodésie du Nord pour la population indigène ; elle passe en Rhodésie du Sud à 48 (hommes) et 49 ans (femmes) pour la population indigène et 58,52 (hommes) et 62,57 ans (femmes) pour la population européenne

Ce processus explique que l'espèce humaine soit la seule, parmi les mammifères primates, qui présente un méno-andro-pause. L'homme a réussi en augmentant sa longévité à dépasser l'âge de l'involution gonadique. On peut prévoir qu'à brève échéance les primates maintenus en captivité protégée présenteront le même phénomène.

son évidente pour que leur appauvrissement soit plus rapide pour les espèces pondéralement défavorisées ; et la longévité somatique des diverses espèces devrait être équivalente.

Deux facteurs expliquent le mécanisme de cette variabilité et le caractère non linéaire mais exponentiel de la courbe de longévité maximale en faveur des animaux favorisés sur le plan staturo-pondéral.

A. — La tolérance de l'organisme à l'appauvrissement cellulaire est large. Cette constatation conditionne et justifie l'intérêt biologique des amputations subtotaux portant sur les parathyroïdes, l'ovaire, la thyroïde, la tubérosité gastrique, le pancréas par exemple. Elle peut d'ailleurs être expérimentalement précisée pour divers organes. C'est ainsi que les hépatectomies partielles successives de Forti sur le même rat prouvent la persistance d'une fonction hépatique suffisante et même normale à partir d'un minuscule fragment du lobe coudé. La raréfaction compatible avec le maintien d'un métabolisme spécifique suffisant pour assumer les constantes biologiques requiert toutefois une masse cellulaire minimale. A cet égard, la tolérance à l'appauvrissement cellulaire compatible avec la survie d'un organe est en faveur des animaux de grande masse. C'est ainsi que la thrombose d'un capillaire rénal est beaucoup plus lésionnel pour le parenchyme de la souris que pour celui du bœuf, le réseau capillaire de la première étant beaucoup moins étendu que celui du second. De même si l'amputation ou la dégénérescence de 90 % de la masse thyroïdienne est compatible avec le maintien d'une fonction endocrinienne suffisante chez l'homme, ce même taux ramené à la souris détermine une masse punctiforme, paucicellulaire, pratiquement virtuelle et la moindre hypoxie ou altération du support vasculaire la rend d'une fragilité extrême.

La disparité qui existe dans les diverses espèces entre l'identité du composant cellulaire et la variabilité des masses favorise le maintien d'une fonction suffisante chez des populations cellulaires largement nanties... Il en est de même pour la longévité du soma qui conjugue celle des diverses colonies. Ainsi, la masse cellulaire patrimoniale génotypique présente un épuisement moins rapide dans les espèces les plus favorisées pondéralement et conditionne ainsi leur plus grande longévité.

B. — Mais ce phénomène, s'il explique la variance des longévités, ne rend pas compte des proportions de cette variance. On pourrait s'attendre à une fonction linéaire. Or, la courbe est exponentielle. C'est ainsi qu'il n'y a aucune équivalence entre la longévité de la souris, qui est le $1/33^{\circ}$ de celle de l'éléphant, et le rapport proportionnel des masses.

En fait, une seconde règle biologique s'intrique que Hovasse définit clairement : « 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. » L'application de cette règle infléchit la représentation linéaire des longévités maximales comparées en une courbe exponentielle.

Que peut-on retenir des théories classiques actuellement admises ?

1° Pour la théorie dentaire, la durée d'existence d'un mammifère est tributaire de l'état de sa dentition qui commande son aptitude à se nourrir.

Ce facteur reste toutefois de valeur limitée. En effet, certaines espèces jouissent d'une dentition à croissance continue ; d'autres nanties de dentition, avalent leur proie sans mastication (cétacés). En outre, l'adaptation par les animaux domestiqués ou en semi-liberté à une nourriture ne nécessitant pas la préhension dentaire normale ou la mastication n'a pas d'incidence évidente sur leur longévité maximale.

2° Pour la théorie du potentiel de pulsations cardiaques, les mammifères disposent d'une réserve d'un milliard de pulsations cardiaques. Le cœur de la souris étant animé de 600 pulsations par minute, celui du cheval de 40 seulement, la longévité des espèces pondéralement minorées fait les frais de cette discordance de rythme.

a) Cette théorie est séduisante. Elle procède toutefois de la confusion de facteurs de simultanéité et de causalité, car le rythme de la pompe cardiaque est simplement soumis à la masse et ne fait que s'y conformer. En effet « la circulation sanguine offre un exemple de pompe alternative (cœur) à tuyauterie élastique (artères). Les forces de frottement qui s'exercent sur le liquide vont en augmentant avec la vitesse et sont proportionnelles au carré de celle-ci ; donc le travail est d'autant moindre que la vitesse du fluide est plus réduite ». Le rythme de la pompe s'établit en fonction de la longueur du circuit, au niveau convenable, c'est-à-dire le plus économique. C'est pourquoi la fréquence des pulsations diminue au fur et à mesure que la taille augmente. Toutes les autres fonctions cycliques ou rythmiques : respiratoire, cardiaque, ovarienne, nycthémerale sont d'ailleurs fonction de la masse sans la conditionner.

b) En outre, cette explication par potentiel pulsatoire implique une notion d'usure du système nerveux cardiaque autonome. Le tissu nerveux est précisément celui sur lequel l'action du temps est la moins marquée et fut même contestée.

- c) De plus, les mammifères dont la longévité est faible ne meurent pas brusquement dans un état d'apparente juvénilité. Leur mort ne se traduit pas comme l'épuisement d'un potentiel de pulsations de pompe cardiaque, mais tous les organes portent les stigmates de la sénescence qui est globale et non limitée à un viscère.
- d) D'ailleurs, au sein de la même espèce, des variations individuelles de rythme, bradycardie ou tachycardie constitutionnelles, peuvent aller du simple au double, sans interférence évidente sur la longévité ; le sujet tachycarde épuisant cependant son potentiel virtuel de pulsations dans un délai moitié moindre que le bradycarde. Il n'en reste pas moins qu'à égalité de masse, on observe une légère variance favorable au sujet dont le rythme cardiaque est plus lent. Il apparaît toutefois que le tachycarde est celui qui présente une fonction thyroïdienne et donc un métabolisme basal plus actif. L'usure métabolique est donc prédominante. En fait, en invoquant ce mécanisme, on attribue un caractère causal à un symptôme qui est associé à l'usure plus rapide du stock des colonies cellulaires.
- e) Enfin, si le rythme cardiaque était caractéristique de l'espèce, il constituerait une constante biologique. Or, il varie chez le même individu. Ainsi chez l'homme le rythme passe successivement de 115-130 à 1 an, 85-90 à 14 ans et 60-80 chez l'adulte. Confirmation s'il en était besoin qu'il constitue un simple phénomène d'hydrodynamique.

3° Selon la théorie du maintien de l'homéothermie, l'énergie totale échangée par l'organisme adulte avec le milieu tout au long de sa vie serait de l'ordre de 200.000 calories pour tous les mammifères, dont la température interne est sensiblement uniforme. Or, la déperdition calorifique est supérieure pour les animaux de petite taille, la surface d'échange avec le milieu évoluant en fonction simple et le volume en fonction cubique. Les espèces petites paient plus cher le maintien d'une homéothermie au même degré que celui des espèces de plus grande taille. C'est ainsi que le métabolisme de la souris est plus intense que celui du cheval : chaque kilogramme produit journalièrement 128 calories chez la souris et 26 chez le cheval.

— Remarquons tout d'abord que le métabolisme assurant le maintien de l'homéothermie pour deux animaux de même espèce est très variable avec les conditions climatiques alors que la longévité reste identique. Un chien polaire doit augmenter ses combustions internes dans des conditions extrêmes pour maintenir son homéothermie. Inversement, pour le chien tropical, le problème biologique majeur est de se libérer de ses propres

calories métaboliques, par la sudation en particulier. Cette différence extrême d'échanges caloriques avec le milieu ne se traduit pas par une modification des longévités.

— En outre, le pouvoir émissif de la surface tégumentaire est très variable. Il dépend du pelage, du panicule adipeux et celui de la souris ne peut être assimilé à celui du porc ou d'un pachyderme.

Bien plus, il nous apparaît que la surface d'échanges thermiques avec le milieu ambiant est essentiellement constituée par la surface alvéolaire pulmonaire. Celle-ci, formée chez l'homme de 350 millions d'éléments, s'étend sur une surface de 200 m², sans commune mesure avec la surface corporelle. La capacité respiratoire constituerait donc un élément comparatif plus justifié que la surface cutanée et c'est d'ailleurs elle qui est utilisée dans la détermination du métabolisme de base. Notons de plus que l'exclusion d'une notable partie du parenchyme pulmonaire en chirurgie thoracique n'a pas d'incidence évidente sur la longévité.

— Enfin, dans la même espèce d'animaux coureurs, le quantum potentiel d'énergie par unité pondérale serait épuisé beaucoup plus rapidement dans des conditions de vie sauvage que dans la vie domestiquée sédentaire. Or, il n'en est rien. Certes la vie captive de l'animal se traduit par une tendance à l'allongement de la longévité (recensements statistiques de Flower dans les parcs zoologiques) mais sans commune mesure avec la différence d'énergie calorique totale dépensée et de ce fait non significative, compte tenu que l'hygiène et les soins reçus en vie captive constituent des facteurs évidemment favorables à la longévité.

La longévité maximale des espèces est fonction de la masse pondérale. A ce titre, elle procède du même caractère génotypique que le patrimoine cellulaire de l'espèce et est rigoureusement limitée et définie.

VARIANCE BIOMETRIQUE DE LA LONGEVITE HUMAINE

Parmi les mammifères, l'espèce humaine se prête électivement à l'examen de la variance de la longévité en raison des constats statistiques et biométriques bien établis.

Toutes les conditions influant sur la mise en activité des colonies cellulaires, l'accélégrant ou la retardant, modifient leur longévité.

1° Une irradiation légère et chronique détermine une sommation de destructions de cellules entraînant des symptômes de sénescence prématurée et diminuant nettement la longévité. Les études d'Alexander montrent que cette sénescence artificiellement provoquée est analogue à la sénescence naturelle. La mort prématurée des animaux irradiés est due, non pas à des affections spécifiques de l'irradiation, mais à une usure généralisée des parenchymes telle qu'elle se produit au cours de la sénescence.

Chez la souris on a pu estimer le risque de diminution de longévité à $1/10.000^e$ par r absorbé, ce qui constitue d'ailleurs la confirmation mathématique d'une nécessaire limitation de masse cellulaire ; cette constatation expérimentale serait en effet impossible si le stock cellulaire générateur était fluctuant par l'effet d'une cytopoïèse renouvelant les cellules-souches.

De même, selon une enquête réalisée aux Etats-Unis comparant la longévité moyenne d'un très grand nombre de radiologues à celle d'autres médecins américains, celle-ci serait moindre pour les médecins ayant été exposés aux radiations : elle passe de 65,6 années (population américaine au-dessus de 25 ans), 65,7 années (médecins sans contact avec les radiations) à 63,3 années (médecins présentant une exposition légère aux radiations) pour tomber à 60,5 années (radiologues et radiothérapeutes), soit à un abrègement de vie de l'ordre de quatre mois par décennie de travail lorsque la dose maximale admissible de 5 rems par an n'a pas été dépassée.

2° Les conditions biotopiques nécessitant une mise en activité et un épuisement prématurés des réserves quiescentes des ethnies cellulaires provoquent leur usure plus rapide et une diminution de la longévité. C'est ainsi qu'en dépit de toutes les

notions communément admises, la vie en des lieux élevés est facteur de raccourcissement de la longévité. L'hypoxie qui lui est secondaire est compensée au niveau cellulaire par une participation plus rapide et plus complète des réserves à chaque sollicitation fonctionnelle. Le nombre d'éléments cellulaires mis en activité compense ainsi le déficit des conditions d'activité métabolique. L'élévation du taux des érythrocytes en altitude en est une traduction facilement mesurable au niveau d'une colonie. La faible résistance physiologique et la longévité réduite des populations vivant en haute altitude, dans des conditions par ailleurs normales, sont la traduction biométrique de la précocité de l'usure somatique globale.

3° La pléthore physiologique secondaire à des habitudes alimentaires et des conditions d'eutrophisme constant provoque une sollicitation métabolique plus continue et plus intense de l'ensemble des colonies somatiques et est un facteur de raccourcissement de longévité. Les statistiques des compagnies d'assurances sont évidentes en ce qui concerne cette influence, si l'on admet l'obésité comme critère de pléthore.

A cet égard, la condition sociale apparaît comme un facteur de variation statistique de longévité. « La mortalité par sénescence assimilable à une maladie dégénérative s'accroît plus vite parmi les classes aisées qui semblent payer ainsi l'avantage qu'elles marquent sur les classes pauvres dans les âges précédant la vieillesse ».

4° Si le métabolisme somatique est pathologiquement accru, comme dans la maladie de Basedow, on assiste à une décroissance de longévité proportionnelle à cette augmentation. L'analyse des statistiques anciennes de survie, à l'époque biologiquement favorisée où la thérapeutique n'interférait pas précocement, est démonstrative à cet égard : les formes graves avec augmentation métabolique de 75 % entraînaient la mort en quelques mois ; la réduction de longévité était proportionnelle à l'importance de cette élévation du métabolisme à partir des formes bénignes où l'augmentation liminaire est de 20 %.

5° Par contre, tous les facteurs ralentissant le métabolisme et, de ce fait, l'usure du patrimoine cellulaire, sont favorables à la prolongation de la vie : hibernation, restrictions alimentaires (Clive, Mac Kay, Laboratory of animal Nutrition de l'Université Cornell), espacement des ingestats sans restriction calorique.

Examinons l'influence de la température sur l'appauvrissement des colonies. Tout d'abord, elle est établie et même chez les homéothermes le blocage de la thermorégulation et la réfrigération prolongent la vie et retardent la sénescence (Bourlière, Gioja, Andjus, Rey). « L'explication la plus évidente est que la

chaleur accélère et que le froid ralentit la vitesse des processus enzymatiques et des échanges énergétiques. Cette explication n'est pas la seule possible. La chaleur pourrait agir par augmentation des mutations somatiques ou par une dénaturation des acides nucléiques ».

Mais en fait, quelle est l'action de la température sur 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 ». Or, la cellule est électivement sensible aux agressions, et même exclusivement pour certains facteurs comme les radiations ionisantes et divers toxiques comme la colchicine, pendant la période mitotique durant laquelle la cible que constitue la garniture chromatique est organisée. Si les conditions thermiques sont telles que survienne l'arrêt des mitoses, elles entraînent simultanément celui de la cytolypse. Le patrimoine cellulaire restant alors indemne, le vieillissement est suspendu.

6° Inversement, l'accélération des mitoses favorise l'action de tous les agresseurs en multipliant les phases pendant lesquelles la structure chromatique est organisée.

Expérimentalement et statistiquement, la saturation alimentaire, la consommation *ad libitum* satisfaisant les besoins immédiats et au-delà des nécessités, stimule la cytopoïèse et induit une usure prématurée en augmentant l'activité biochimique du soma des colonies. En fait tous les facteurs physiques, chimiques, biologiques favorisant la cytopoïèse accélèrent du même coup l'appauvrissement de la colonie cellulaire et sa sénescence.

A cet égard, il faut pondérer la théorie classique : « Nous sommes persuadés que nos organes s'usent d'autant plus rapidement qu'ils servent moins. Dès la fin de la croissance, certaines fonctions physiologiques et psychologiques engendrent une usure, mais cette usure est palliée par la régénération des cellules fonctionnelles. La cessation d'activités physiques et intellectuelles annihile cette faculté de régénération et accélère par là le vieillissement : cela est particulièrement vrai en ce qui concerne les forces musculaires, la production androgénique, les aptitudes mnémotechniques » (Bourlière).

Certes la cessation totale d'une fonction induit l'involution de la colonie qui l'assume. Un minimum d'activité est indispensable à la survie des cellules-souches, ne serait-ce que pour leur assurer une vascularisation suffisante. C'est ainsi que si l'inhibition sécrétoire d'un rein, par blocage lithiasique de l'uretère. par exemple, se prolonge plusieurs mois, la dégénérescence sclérotrophique s'instaure. De même, si une contention plâtrée pour

fracture nécessite une immobilisation du membre, une amyotrophie s'en suit ; mais dans ce cas quelques exercices d'ergothérapie et quelques minutes quotidiennes d'exercices de contraction musculaire volontaires suffisent à la réduire en assurant un minimum de fonction. Sur le plan somatique global, la diminution du métabolisme basal du myxœdème ne constitue pas un facteur de résistance biologique aux agresseurs et de surlongévité. Mais il s'agit là de facteurs altérant pathologiquement l'eutrophisme normal des colonies cellulaires, et en réalité cytolytiques.

Dans des conditions de trophicité normale conditionnée par une fonction minimale suffisante, tous les phénomènes expérimentaux ou d'observation s'opposent à la conception actuellement classique.

7° Le facteur fondamental de variabilité de la longévité est la mise en jeu retardée ou accélérée des réserves cellulaires. Ce qui explique le phénomène inattendu que les populations les moins économiquement développées ont les plus grandes chances de susciter des longévités extrêmes.

a) Ces longévités exceptionnelles des populations primitives ne sont plus actuellement discutées mais ne peuvent faire l'objet d'études statistiques en l'absence de documents certains. Toutefois les données démographiques de la National Office of Vital statistics « montrent que la durée probable de survie d'un noir parvenu à un âge avancé surpasse celle d'un blanc du même âge ».

b) « Le fait démographique que les populations les moins favorisées fournissent en fin de course le plus de vieillards est retrouvé régulièrement dans les groupements ethniques ou sociaux de longévité moyenne différente » (Guillerme).

c) « Pour des populations vivant à un niveau bas, le dernier âge sera, en général, supérieur à celui de populations vivant dans des conditions plus favorables ». Les chartreuses sont des pépinières de grandes longévités.

d) « La considérable augmentation de la longévité moyenne entre le XVIII^e siècle et le milieu du XX^e en Europe Occidentale n'a pas entraîné, au-delà d'un certain âge, un très fort accroissement des chances de survie » (Pequignot).

e) Les études mathématiques de Grumbel et les données statistiques peuvent se résumer ainsi :

- « plus de gens vivent vieux ». En raison de l'amélioration sanitaire et économique ;
- « mais l'âge atteint par les plus vieux ne dépasse pas et même reste en deçà des grandes longévités de naguère ».

En raison d'une tendance à une satisfaction pléthorique et constante des besoins, laissant moins de relâches et de phases d'activité latente aux fonctions métaboliques et aux colonies cellulaires qui les assument.

8° Le même processus explique en outre que la résistance biologique soit inversement proportionnelle à la pléthore somatique. C'est ainsi que « la mortalité est de moitié plus élevée en France chez les patrons bouchers que parmi les instituteurs » (Guillerme).

Ce fait qui n'a pas laissé d'étonner et qu'établissent les analyses biométriques et les enquêtes statistiques procède d'un mécanisme identique à celui qui accélère la sénescence. En effet, la résistance aux agressions est essentiellement proportionnelle au nombre des cellules susceptibles de maintenir la fonction et le métabolisme homéostasiques de l'organe dont la « cellule est l'unité physiologique en même temps que l'unité anatomique ». Cette résistance est donc fonction de la masse cellulaire disponible, active ou quiescente et est inversement proportionnelle à la rapidité de la cytolyse. Ce qui est évident pour le pathologiste abordant un organe isolé appauvri par sénescence ou affection chronique s'impose au biologiste en ce qui concerne l'ensemble du soma.

C'est pourquoi il faut abandonner « la présomption infantile selon laquelle le fait de grandir est un bien qui ne se discute pas. En effet, si l'on attribue l'accroissement de la taille à l'élévation du niveau de vie, c'est qu'on suppose qu'il constitue un avantage. Pourtant, dans la littérature biologique, il n'y a pas d'arguments propices à une opinion pareille. Au contraire » (Schreider).

Si l'on prend la stature comme critère le plus aisément mesurable du développement somatique, les autres éléments biométriques ayant un développement harmonieux et donc équivalent, on se rend compte que sur des séries statistiques importantes de militaires, la tuberculose par exemple prédomine chez les sujets de développement statural privilégié : les soldats tuberculeux italiens ont une taille de 165,6 contre 164,6 pour les bien-portants, et les Américains 170,4 pour les tuberculeux et 168,7 pour les bien-portants.

Les résultats d'autres sondages témoignent dans le même sens. Combien l'évolution des affections traumatiques se heurte chez l'individu hyperplasié staturo-pondéralement à des complications, généralement attribuées à un facteur mécanique de surcharge, d'ailleurs, souvent inexistant au cours du traitement, et qui ne sont que la traduction d'une participation minorée du potentiel cellulaire quiescent par rapport à celui de l'individu phénotypiquement moyen.

Cet affaiblissement biologique se traduit pour l'ensemble du soma. Il explique que des populations ayant un niveau médico-social équivalent présente une variance nette de la longévité au détriment de celles qui sont favorisées du point de vue staturo-pondéral : les Hollandais ne comptent que 8 % d'individus de plus de 65 ans alors que les Français en comptent 12 %.

De toutes les données statistiques qui établissent ce phénomène, ne retenons que l'avantage anatomique masculin qui s'oppose à l'avantage biologique féminin avec une mortalité infantile globale qui se fixera en 1970 autour de 20 ‰ pour les garçons et 15 ‰ pour les filles (Henry et Pressat). De même la surmortalité masculine fera qu'à la même date le surnombre des femmes atteindra vraisemblablement 5 à 6 millions aux Etats-Unis.

La rapidité de la cytolysse du patrimoine cellulaire génotypique constitue le facteur fondamental de variance individuelle de la longévité.

DETERMINISME DE LA SURMORTALITE MASCULINE

« Chez la plupart des animaux, les femelles ont une longévité potentielle supérieure à celle des mâles. Cette supériorité du sexe féminin est bien démontrée pour des êtres aussi différents que la drosophile, les gallinacés et l'Homme » (Grmek). Dans l'espèce humaine, la surmortalité masculine est démontrée par les statistiques démographiques.

« En Europe, partout le nombre de femmes âgées est supérieur à celui des hommes. Cette disproportion s'accroît pour les vieillards de 75 ans et plus, les femmes sont dans ce groupe d'âge, une fois et demie plus nombreuses que les hommes ». Le surnombre des femmes, qui était de 1.430.000 aux Etats-Unis en 1950, atteindra vraisemblablement 5 à 6 millions en 1970 et peut-être une vingtaine de millions à la fin du siècle.

« Les statistiques actuelles des stades avancés de l'âge sont en 1950 : survie sur 10.000 individus nés la même année : 5.439 hommes et 7.230 femmes de 70 ans ; 1.144 hommes et 2.427 femmes de 85 ans ».

Ce phénomène, d'autant plus remarquable que le sexe mâle bénéficie au départ d'un surcroît d'effectif de $1/5^{\circ}$ (1) et qu'on le retrouve avec un déficit de $1/5^{\circ}$ par rapport au sexe opposé au terme de la vie humaine, n'a pas reçu jusqu'à présent d'interprétation exhaustive.

a) Les hypothèses impliquant la différence d'intensité des agressions de l'entour, mettant en cause le travail et l'intoxication alcoolique, sont insuffisantes pour expliquer l'ampleur du phénomène. En effet, la différence persiste dans les échelons statistiques d'âge qui équilibrent les conditions des deux sexes ; la participation féminine progressive au travail extérieur et à l'intoxication n'a pas modifié les statistiques dans le sens du rapprochement des longévités maximales. Au contraire : la survie sur 10.000 individus nés dans la même année était en 1817-

(1) « Les statistiques montrent que pour 1.000 enfants, il naît 515 garçons et 485 filles. La différence apparaît encore plus nette si l'on tient compte des avortements spontanés, c'est-à-dire de toutes les fécondations réalisées ; on compte alors 120 embryons mâles pour 100 embryons femelles. La mortalité intra-utérine des fœtus mâles demeure plus sévère que celle des fœtus femelles. Le sexe fort est donc loin d'être celui qu'on croit. »

1831 : 2.293 hommes et 2.325 femmes de 70 ans ; 285 hommes et 292 femmes de 85 ans : donc une faible différence qui n'a fait que croître.

b) Devant l'impossibilité de réduire les causes de la surmortalité masculine au seul facteur extrinsèque, les biologistes ont été conduits à admettre des facteurs intrinsèques responsables, fondamentalement différents d'un sexe à l'autre.

- a) Soit la présence supposée de mutations géniques subléthales récessives sur l'unique chromosome X, se manifestant par une infériorité constitutionnelle.
- b) Soit l'existence d'un facteur léthal sur le chromosome X. Chez la femelle, homozygote pour un gène léthal, avec présence sur deux chromosomes homologues, absence de viabilité. Chez les mâles, hétérozygote chez qui ne figure qu'un seul gène, déficience.
- c) On a invoqué encore l'asymétrie chromosomique mâle, supposée facteur d'éventuel déséquilibre de la cellule.

c) En réalité, ces facteurs hypothétiques ne pourraient être retenus en tant qu'éléments de précarité qu'au stade foetal ou néo-natal. Devant cette insuffisance, les biologistes avec Vague avancent que « la plus grande différenciation de l'homme pourrait être le déterminisme profond, encore mystérieux, de la fragilité plus grande du sexe masculin devant la mort, contrastant avec son apparence de vigueur ». Encore conviendrait-il de définir en quoi la différenciation du mâle est plus complète, le patrimoine et la spécificité cellulaires somatiques des deux sexes étant identiques. D'ailleurs, les cas d'hermaphrodisme et de testicule féminisant (avec morphologie féminine et caryotype masculin) ne s'accompagnent d'aucune variance notable des masses somatiques.

d) Devant les insuffisances de ces hypothèses, Distel (Université d'Indiana) a avancé récemment que la longévité privilégiée de la femme découlerait de l'équilibre des travaux sédentaires, ménagers, et des pauses avec extériorisation plus facile des contraintes psychologiques. En dépit de la minutie des enquêtes sociologiques, ces facteurs restent régionaux et sans portée universelle.

Considérons les différences de maturations génitale et somatique entre les deux sexes :

Il est établi que sous le contrôle hypothalamique l'antehypophyse constitue l'organisateur du déclenchement pubertaire. Celui-ci n'est pas isochrone dans les deux sexes :

- Chez la fille, la puberté s'instaure plus précocement, avec signes avant-coureurs à 9-10 ans, apparition de

pilosité dès 10-11 ans, donc 2 ans en moyenne avant celle du garçon.

- Chez le garçon, les phénomènes de maturation pubertaire sont plus tardifs. Ils apparaissent entre 10 et 11 ans et s'accroissent de 15 à 16 ans.

Le phénomène fondamental est que l'organisation pubertaire des récepteurs génitaux frustre les récepteurs somatiques des stimulines hypophysaires. Ce qui explique que « la croissance staturale chez la fille s'arrête plus précocement que chez le garçon, 2 ou 3 ans après les premières règles, c'est-à-dire 15 ans 1/2-16 ans 1/2, traduisant avant tout un ralentissement puis un tarissement de l'hormone de croissance ». Chez le garçon, « la croissance va se poursuivre plus longtemps que chez la fille et ne s'arrêter que vers 20-21 ans ».

Ainsi la freination somatotrope de la puberté est plus rapide chez la fille. On assiste plus précocement chez elle à la bascule de la stimulation antehypophysaire au profit des nouveaux récepteurs. L'importance des effecteurs génitaux prédominant chez la femme, tant au point de vue de leur masse cellulaire que de leurs fonctions, leur réceptivité est plus rapidement et plus complètement prédatrice et dérivatrice des stimulines. De ce fait, le patrimoine somatique féminin reste comparativement involutif par rapport à celui de l'homme et une partie du stock cellulaire génétiquement déterminé reste latent, quiescent, non immédiatement utilisé parce que son hyperplasie n'est pas induite.

Le résultat en est que la morphogénèse masculine et ses caractères biométriques traduisent cette influence de la **prolongation** de la stimulation hyperplasique hypophysaire. L'homme constitue un véritable acromégale mineur par rapport à la femme. Il en porte tous les stigmates avec hypertrophie staturale, pondérale, des masses viscérales et musculaires et des variations morphologiques que définit la biométrie, depuis le prognathisme (différence de 2°), l'indice cranio-mandibulaire (respectivement 14,4 et 13,3) jusqu'aux variations biologiques témoins des masses cellulaires en activité : nombre des hématies, métabolisme de base. Cette variance acromégalique fonctionnelle non pathologique rejoint celle de l'acromégale pathologique, dont on connaît par ailleurs la courte longévité, vis-à-vis du normophénotype.

Par quel mécanisme ?

1° Tout d'abord, dispose-t-on d'une confirmation de cette variance sexuelle du potentiel sécrétoire hypophysaire ?

Tel est le cas. Elle est anatomique et biologique :

— anatomique : la grandeur de la selle turcique dépend de la pression intrasellaire (H.W.Stenvers) et donc de la masse cellulaire glandulaire active, la sécrétion globale en étant dépendante. A cet égard, les variations dimensionnelles sellaires dans l'adénome et les syndromes d'hypopituitarisme sont probantes. Or, les moindres dimensions sellaires chez la femme constituent la traduction d'un hypopituitarisme relatif.

Mais même à égalité sécrétoire entre les deux sexes, l'hypoplasie somatique féminine serait inéluctable en raison de l'activité des récepteurs génitaux qui prédominent tant par leur masse cellulaire que par l'importance de leurs cycles fonctionnels ;

— biologique : les constantes biologiques sécrétoires moyennes accusent cette différence entre les deux sexes :

A C T H	M 10 à 12 mgrs
	F 6 à 12 mgrs
1 7 0 H	M 3 à 10
	F 2 à 8
Gonadotropes F S H	M 3 à 60 US
	F 3 à 30 UV

La confirmation anatomo-physiologique et biologique d'un hyperpituitarisme comparatif mâle est ainsi établie.

2° L'état d'hyperpituitarisme relatif du sexe mâle entraîne une plus grande mise en jeu de la masse cellulaire-souche somatique avec corollairement une diminution des réserves quiescentes, le patrimoine génotypique étant limité. L'appauvrissement cellulaire dû à la sénescence ou aux agressions s'effectue donc dans un délai d'autant plus rapide que la compensation rééquilibratrice par les cellules de vie latente est potentiellement plus réduite. La cytolysse des colonies est donc plus rapidement cumulative. C'est pourquoi la fragilité des sujets mâles aux agressions tissulaires est plus marquée. Elle est fonction de l'absence de réserve cellulaire susceptible d'intervenir.

3° Chez l'acromégale pathologique, on peut fixer à 40 % environ par rapport au phénotype moyen l'hyperplasie cellulaire et l'augmentation maximale du métabolisme de base (qui traduit la mise en activité de la totalité de la masse cellulaire). Il est remarquable que la mort de ces sujets survienne d'une manière prématurée par rapport à la longévité moyenne dans une proportion approximative de 40 % à l'examen de séries courtes.

Chez l'homme, un taux majoré de 5 à 7 % par rapport à la femme est retrouvé régulièrement dans les caractères biométriques. Le métabolisme basal, témoin de l'activité de la somation des diverses ethnies somatiques, traduit cette variance : 39,7 calories chez l'homme et de 36,9 chez la femme.

Or, précisément le déficit en longévité est du même ordre (71,3 et 77,6 années).

Ainsi, la masse cellulaire globale du génotype étant identique, une variance sexuelle s'établit à la maturation tissulaire dans le taux des cellules en activité plus élevé chez l'homme et des cellules quiescentes de réserve plus élevé chez la femme.

Ce mécanisme explique de multiples phénomènes biologiques dont le déterminisme reste mystérieux. Il permet même d'en préciser les limites :

A. — La femme compense son hypoplasie, sa moindre vigueur anatomique par une plus grande résistance biologique aux agressions, une usure cellulaire plus tardive et de ce fait une longévité plus importante. Il est remarquable que le grand observateur qu'était Buffon ait eu la notion de cet antagonisme entre la vigueur anatomique et la longévité, en particulier maximale. « Comme les os, les cartilages, les muscles et toutes les autres parties qui composent le corps, sont moins solides et plus molles dans les femmes que dans les hommes, il faudra plus de temps pour que ces parties prennent cette solidité qui cause la mort. Les femmes par conséquent doivent vieillir plus que les hommes... Quand les femmes ont passé un certain âge, elles vivent ensuite plus longtemps que les hommes ». Cette plus grande longévité maximale féminine est de l'ordre de 7 %.

B. — Ce taux est comparable à celui des variances biométriques entre les sexes, tant anatomiques que biologiques : métabolisme basal, formule érythrocytaire.

C. — Il est encore similaire à celui de la surmorbidity masculine pour des affections non hormono-dépendantes à égalité d'âge. Il explique en outre que la mortalité, qui « semble stationnaire de 45 à 60 ans, se stabilise pour les deux sexes au-delà de 60 ans » (Guillerme), lorsque l'épuisement sénile des réserves quiescentes tend à rétablir progressivement l'égalité des sexes dans leur potentiel de réaction de défense aux agressions.

D. — On peut présumer qu'à égalité d'âge la résistance tissulaire à une même agression mesurable présentera une flexion statique de l'ordre de 7 % en faveur du sexe féminin : vitesse de cicatrisation, restauration après une dose cytolytique radioactive par exemple.

E. — On peut entrevoir une réponse à d'autres phénomènes biologiques n'ayant pas reçu jusqu'à présent d'explication exhaustive. Comme le fait paradoxal que le déclin de la masse protoplasmique commençant plus tôt chez la femme que chez l'homme, ainsi que l'établissement des expériences isotopiques radioactives récentes, l'appauvrissement soit néanmoins plus lent. On

ne peut qu'invoquer l'intervention d'une réserve cellulaire latente plus abondante. En fait, il serait biologiquement logique d'inverser l'âge courant des régimes de retraite qui est de 65 ans pour les hommes et 60 pour les femmes.

F. — Le taux de cancérisation, dont nous verrons le rapport immédiat avec le rôle de la réserve quiescente, est remarquablement du même ordre de grandeur : décès par 100.000 habitants en 1958 = hommes, 222 ; femmes = 206 (Code OMS 162 et 163).

La surmortalité masculine a un fondement biologique. Elle est le résultat obligé d'une variance sexuelle du phénotype caractérisée par une maturation organogénétique plus prolongée et une cytopoïèse plus active chez l'homme, avec potentiel quiescent corollairement et proportionnellement amoindri.

LIMITE DES VARIATIONS BIOMETRIQUES CONTEMPORAINES

Nous assistons actuellement à une accélération de la croissance de l'espèce humaine, avec étonnante augmentation de la stature finale de l'adulte.

TAILLE (Hommes adultes)

<i>Pays</i>	<i>Période</i>	<i>Durée des observations en années</i>	<i>Taille initiale et finale en cm</i>	<i>Gain total en cm</i>	<i>Gain par décade en cm</i>
Pologne ...	1881-1894	13	164,8-165,6	0,8	0,6
Japon	1897-1917	20	155,3-156,9	1,6	0,8
Pays-Bas ..	1865-1923	58	164,1-170,8	6,7	1,1
Danemark .	1854-1925	71	165,4-169,5	4,1	0,6
France	1790-1870	80	155,5-165,0	9,5	1,2
Suède	1840-1926	86	165,4-173,0	7,6	0,9
Italie	1791-1916	125	161,7-169,7	8,0	0,6
France	1801-1954	153	169,2-174,5	5,7	0,4
Norvège ...	1741-1936	195	168,5-173,7	5,2	0,3

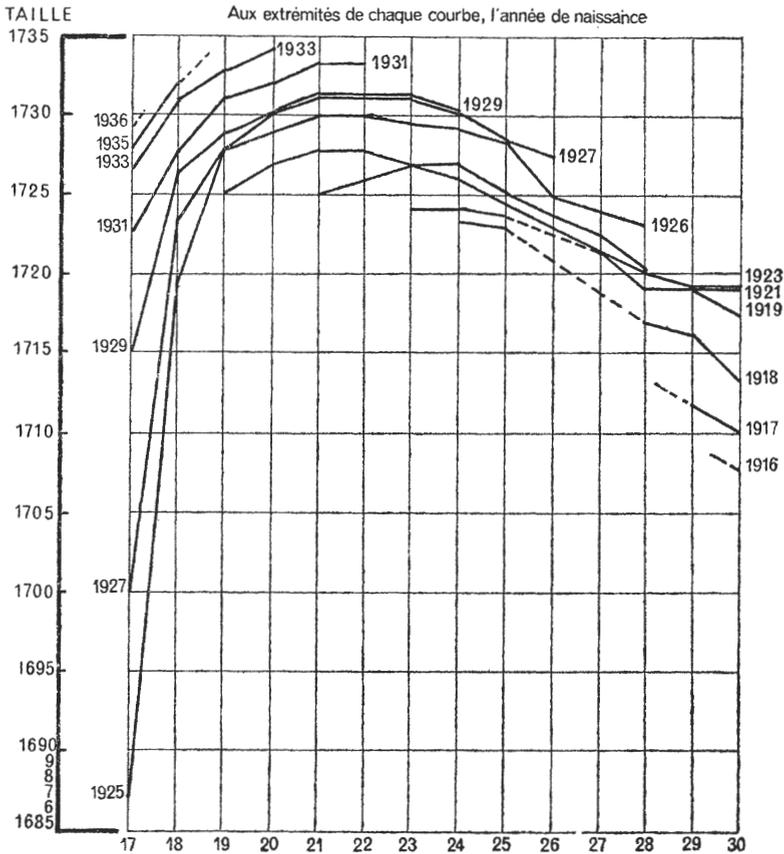
Il est établi que lorsque les conditions de vie s'améliorent, la croissance devient plus rapide et la taille augmente. On constate en outre que ces changements staturo-pondéraux sont conditionnés par des habitudes alimentaires comportant une satisfaction constante, permanente, excessive souvent par rapport aux besoins énergétiques qui, au contraire, ont tendance à diminuer. Mais cette saturation n'est pas seulement quantitative. Elle est aussi qualitative.

Le « régionalisme » des ressources alimentaires limitait naguère la valeur anabolique des aliments au niveau de celui qui était le plus carencé selon la « loi des minima ». Il fait place en raison des échanges de plus en plus développés à une alimentation variée, d'origines lointaines et diverses, annihilant les risques de carence en éléments rares ou régionalement déficitaires, en particulier pendant la période de maturation infantile et juvénile.

Les autres changements survenus avec la civilisation moderne ne sont pas biologiquement avantageux : vie citadine, usinière, augmentation des agressions acoustiques, visuelles, nerveuses.

L'eutrophisme alimentaire se traduit également au niveau de toutes les colonies cellulaires et l'accroissement actuel est harmonieux ; mais celui de la taille est le plus remarquable, parce que le plus remarquable. La saturation qualitative et quantitative des besoins entraîne une mise en jeu organogénétique et fonctionnelle plus complète d'un patrimoine cellulaire génotypique limité. Cette hyperplasie réduit par le fait même le potentiel cellulaire quiescent.

Cet accroissement est-il destiné à être continu, indéfini, ou comporte-t-il un plafond, une limitation maximale qui ne peut être biologiquement dépassée ?



Accroissement de la taille moyenne, à âge égal, dans les générations successives d'étudiants français. La stature augmente même aux âges où la taille maximum a été dépassée : il y a donc augmentation de la taille finale de l'adulte (d'après Aubenque, 1957). P.U.F.

Cette borne existe. C'est celle de la mise en activité de la totalité du potentiel cellulaire souche du génotype. C'est le gigantisme. Mais il est nécessairement limité et l'on peut poser qu'il ne peut excéder un taux de variance de 40 % par rapport au phénotype moyen, ce taux étant celui de la réserve quiescente de diverses ethnies cellulaires testées à maturité.

La variance biométrique contemporaine dans le sens d'une hyperplasie organogénétique comporte-t-elle des particularités et des conséquences ?

1° « Nous constatons que l'accroissement de la taille ne peut être envisagé, sans preuve à l'appui, comme un bienfait » et « statistiquement la grande taille est liée plutôt à quelques inconvénients ». Les individus décédés de diverses maladies entre vingt et trente ans ont une stature supérieure à la moyenne. Nous retrouvons un antagonisme entre la maturation anatomique et la résistance biologique. Il procède de la différence entre le taux des cellules en activité, favorable anatomiquement, et celui des cellules quiescentes, favorable biologiquement.

2° Cette différence, déjà analysée entre les sexes, se retrouve dans le même sexe. Nous avons vu que les sondages sur d'importantes séries de militaires révèlent par exemple que la tuberculose sévit avec prédilection chez les sujets de taille supérieure à la moyenne.

3° On peut prévoir que les records sportifs qui mettent en évidence des caractères biométriques électifs : taille, puissance musculaire, récupérations respiratoire et cardiaque, et qui s'améliorent actuellement avec le développement hyperplasique du phénotype, lui sont parallèles et auront les mêmes limitations. Les perspectives ne peuvent être précisées dans l'ignorance où nous sommes des performances réalisées il y a un siècle. Mais l'évolution des records est rapide et proportionnelle aux variations biométriques contemporaines dont elles sont fonction. Depuis un demi-siècle on constate que les records mondiaux ont suivi cette évolution.

<i>Course 100 m</i>	<i>5.000 m</i>	<i>10.000 m</i>	<i>Saut</i>	<i>Lancer-poids</i>	<i>Disque</i>	<i>Javelot</i>	<i>Marteau</i>
1910-1913 10"6	14'36"6	30'58"8	2,01	15,544 m	47,583 m	62,32 m	57,76 m
1960-1963 10	13,35"	28'15"6	2,28	20,07 m	62,62 m	86,74 m	70,67 m

On peut arguer du fait que les athlètes ne présentent pas nécessairement les variances biométriques actuelles. Ils y participent toutefois généralement et les moyennes comparatives pourraient être établies. En outre, l'hyperplasie, si elle est statistiquement globale, peut être individuellement élective pour

diverses ethnies ; ce qui importe est qu'elle soit limitée. L'amélioration des procédés d'entraînement est susceptible d'intervenir, mais la préparation est généralement optimale pour les records quelle que soit l'époque et la croissance des résultats peut lui être indûment attribuée. Il reste que cette progression n'est pas indéfinie et qu'elle se limitera quand la variance biométrique actuelle se stabilisera.

Remarquons en outre qu'en dépit des incertitudes caryotypiques qui affectent les recordwomen internationales on retrouve dans leurs performances une minoration comparable au taux de variance phénotypique intersexuel précédemment défini :

<i>Course 100 m</i>	<i>200 m</i>	<i>300 m</i>	<i>Saut</i>
H. 10"	20"	1'44"3	2,28 m
F. 11"2	22"9	1'59"1	1,91 m

4° Le gain de taille, qui s'est élevé en un siècle à 8 cm, respecte les différences sociales. Le gain prédomine pour les classes aisées qui conjugent la saturation alimentaire et de moindres besoins caloriques par allongement de la scolarité en particulier.

5° Dans la même classe sociale, et pour les mêmes raisons, les étudiants de souche ouvrière ont une taille supérieure à la moyenne de leur classe d'origine.

6° Une corrélation positive est observée entre la stature et les capacités mentales (Schreider-Thomson). « On estime que les enfants d'âge scolaire sont en moyenne plus grands de 15 à 20 cm qu'il y a un siècle, le progrès étant moins important à l'âge adolescent ». « Cette accélération semble récente (début du XIX^e siècle). Elle disparaît pendant les guerres et les grandes crises économiques pour reprendre ensuite et paraît actuellement s'atténuer ».

On admet que cette primauté intellectuelle des individus staturalement majorés est la conséquence de plus fréquentes fonctions de direction diminuant la part physique de l'activité et favorisant la stature. Mais la taille s'organise à une période d'irresponsabilité sociale. En outre, la corrélation, non seulement existe, mais augmente chez les populations socialement homogènes comme les autochtones mexicains qui n'ont pas de différence de culture. Il semble plus admissible que la maturation numérique des dix à quatorze milliards de neurones cérébraux est plus importante dans ce cas, au même titre que pour les autres ethnies cellulaires, ce qui augmente ainsi la capacité conceptuelle potentielle, à différencier d'ailleurs de l'intelligence dont elle n'est qu'une composante.

7° Les constatations biométriques suivant lesquelles les aptitudes intellectuelles modestes sont associées à une fécondité superlative n'est qu'une application particulière de l'antagonisme entre le développement somatotrope et gonadotrope. Plus le premier est favorisé, plus le second est reculé dans le temps et partiellement frustré dans sa stimulation. L'hyperplasie somatique, qu'elle soit pathologique dans l'acromégalie ou biométrique, et dont la traduction la plus évidente, mais non exclusive, est la stature, est associée à une diminution de la fécondité. Ainsi, la pléthore alimentaire se traduit en fin de processus par des modifications favorables anatomiquement, moins favorables biologiquement et du point de vue de la fécondité.

Les constatations empiriques des éleveurs rejoignent ces conceptions mais la socio-biométrie les précise : le taux annuel de natalité est passé de 30,2 pour 1.000 habitants en 1801, à 21,7 en 1901-1906, 14,6 en 1936, 21 en 1947 et 18,4 en 1961. Le taux mondial varie entre les extrêmes de 50 pour mille et 10 à 15 pour mille, il régresse vers le taux inférieur au fur et à mesure que les conditions socio-économiques s'améliorent et que le phénotype s'hyperplasiae.

Par quel mécanisme ?

« Tout d'abord, les hormones hypophysaires ne sont pas indispensables au développement prépubéral des glandes génitales, mais seulement nécessaires pour que leur croissance et leur fonctionnement soient complets ». Lorsque la maturation pubertaire des gonades est acquise, une régulation par feed-back s'établit entre les gonadostimulines hypophysaires et les hormones sexuelles : une diminution des hormones sexuelles accentue la sécrétion gonadostimulatrice et inversement. De sorte que plus la sécrétion hypophysaire fléchit dans le sens gonadotrope, moins le reliquat sécrétoire disponible pour l'action somatotrope est abondant ; et inversement cet antagonisme entre les actions somatotrope et gonadotrope d'une sécrétion induite par une masse glandulaire limitée explique la bascule que l'on retrouve constamment dans l'activité stimulatrice.

— Si l'on exclut précocement les colonies génitales et leur captation de la stimuline, on obtient l'hyperplasie somatique du castrat.

— Si au contraire on accélère par injection d'hormones sexuelles la maturation et le déclenchement fonctionnel des colonies génitales, on arrête rapidement le développement somatique.

— Si l'on exclut tardivement, naturellement ou par castration, les colonies génitales, on obtient de nouveau une hyperplasie somatique, caractéristique du syndrome de la ménopause. Le taux paradoxalement mais temporairement plus élevé des gonadostimulines que provoque cette ménopause n'est que la constatation de l'absence de catabolisme de l'hormone gonado-

trope par les récepteurs dont elle est brusquement privée. Ce phénomène est d'ailleurs d'autant plus accentué que le feedback étant rompu, la flexion gonadotrope du sécrétat est temporairement augmentée avant modulation sur les autres ethnies cellulaires résiduelles somatiques.

— Si l'on favorise les colonies somatiques par des procédés divers, saturation alimentaire par exemple, ou croisement d'individus ou de races présentant une réceptivité somatique de sensibilité privilégiée, ou injections d'extraits préhypophysaires au cours de la croissance, on diminue par le fait même l'action gonadotrope. On obtient l'insuffisance génésique de la pléthore, du gigantisme et de l'acromégalie. Dans ces cas, la sécrétion hypophysaire est incapable d'assouvir l'avidité de l'ensemble des récepteurs hyperplasiés et ceux dont le niveau de stimulation est le plus élevé sont les plus fonctionnellement frustrés. Ce qui est le cas des effecteurs gonadiques.

Au niveau biométrique, la traduction globale d'un tel processus est qu'il existe une complémentarité entre le potentiel somatotrope et reproductif. Plus le développement morphologique est intense, moins les incitations sexuelles et la fécondité sont marquées.

Le taux de natalité est d'autant plus faible que la stature et la masse spécifique des espèces et des races sont élevées. Chez l'homme, ce taux est influencé par nombre de facteurs : conditions socio-économiques, conceptions religieuses, influences étatiques, mais la différence pour des pays de civilisation comparable est néanmoins suggestive.

Au Suédois d'une taille moyenne de 175 cm correspond un taux de natalité 14,2 pour 1.000 habitants. Les deux termes sont notablement différents pour l'Espagnol : 163 cm et 21,3 et intermédiaires pour l'Allemand : 168 cm et 18,1 et le Français : 166 cm et 17,7.

8° La traduction psychique et sociologique de la diminution du potentiel reproductif est l'augmentation d'intensité des stimuli sexuels qui tend à l'équilibrer. Ceux-ci sont d'un niveau notablement plus élevé dans la vie sociale et artistique en Suède, par exemple, qu'en Espagne où les mêmes incitations génosthéniques auraient un retentissement individuel majoré et seraient socialement intolérables. Par ailleurs, la prédominance des expériences marginales dans les races staturalement favorisées procède de la même origine (1).

(1) Il se dessine une règle socio-biométrique de complémentarité entre les variations somatiques et reproductives, et secondairement entre la fonction génosthénique et les stimuli érotogènes socialement tolérables.

Les variations biométriques contemporaines étant limitées par le potentiel génotypique, on peut inférer que ces facteurs associés et complémentaires tendront vers la stabilisation.

Il n'est pas exclu que le problème de la mort qui constitue en Suède un motif obsédant de la littérature et des arts, envahissant même la décoration des lieux publics de détente, ne soit que la traduction au niveau infraconscient d'une confuse angoisse sur la fragilisation biologique de la race.

9° Une autre variation contemporaine intéressante quoique non mesurable est le retard de traduction macroscopique des stigmates de la sénescence. A l'allongement actuel de la longévité moyenne est associée l'apparition plus tardive des stigmates de la vieillesse. Ce recul du seuil de la sénescence et de l'involution apparente se traduit autant sur le plan morphologique que sur celui du comportement social. Le « barbon quadragénaire » de la comédie du grand siècle, la « vieille femme » de trente ans de l'époque balzacienne sont des entités révolues. Le prolongement de la jeunesse constitue un des éléments les plus curieux de la biométrie remettant même en cause des règles sociales communément admises, depuis les relations affectives jusque l'âge de la retraite. Peut-on en déterminer la cause ?

Ce phénomène est contemporain. Il est remarquable qu'il apparaisse avec le début de l'ère pastorienne et s'accroisse depuis lors. Il a un substratum biologique.

La sénescence est fondamentalement l'appauvrissement du patrimoine cellulaire global. Or, depuis la vaccination, la sérothérapie, la chimiothérapie et l'antibiothérapie, les agressions microbiennes et virales prolongées ou chroniques, constituant le facteur agressif le plus cyto-destructeur, sont prévenues ou jugulées très précocement. En particulier, la généralisation de la vaccination, éliminant la série des maladies infantiles, constitue un facteur important dans la protection du stock cellulaire de chaque colonie, et partant, de l'ensemble du patrimoine somatique dont l'appauvrissement est notablement retardé. La sénescence l'est identiquement, prolongeant ainsi une morphologie et une physiologie de type juvénile.

Mais le phénomène a ses limites. Si l'on considère que la plupart des affections microbiennes sont actuellement prévenues ou rapidement curables, il n'est plus susceptible de s'accroître dans les pays d'hygiène moderne où cette économie cellulaire est submaximale. Il est intimement lié et procède du même déterminisme que celui de l'augmentation de la longévité moyenne dans les pays occidentaux, cet accroissement étant un fait démographique tant en ce qui concerne l'espérance de vie à l'âge adulte qu'à la naissance.

DETERMINISME DE L'EXTINCTION DES ESPECES GEANTES

L'extinction des espèces géantes est une règle de l'Evolution. Le cas le plus classique est celui de la fin des temps mésozoïques où disparaissent simultanément les grands reptiles terrestres, nageurs ou volants, et toute une faune de poissons holostéens et d'invertébrés marins.

Cette règle est générale et n'exclut pas les invertébrés comme la meganeura, libellule de 0,75 m d'envergure. Des groupes entiers se sont ainsi éteints sans descendance ainsi qu'une innombrable série des familles, genres et espèces.

La seconde constatation est que les formes terminales sont en général d'une taille supérieure à celle des plus anciennes et que le gigantisme avec accroissement excessif du système de soutien et développement des protubérances osseuses ou d'organes hypertéliques précède l'extinction de la lignée.

Toutes les théories émises pour en élucider la cause se rattachent à un certain nombre de propositions essentielles :

- attribution aux groupes d'une puissance « vitale » qui les fait passer par les états successifs de jeunesse, maturité, vieillesse et sénilité pour les conduire à la mort (Hyatt, Cope, Caborn, Beurlen) ;
- concurrence vitale darwinienne entre espèces différentes ;
- action des épidémies (Quenstedt, Neumayer), des cataclysmes (d'Orbigny), des transformations climatiques (Colbert, Cowles) ;
- spécialisation croissante et adaptation trop étroite et irréversible à un biotope se modifiant lors des grands phénomènes géodynamiques (C. Arambourg). « Un être spécialisé n'a plus de plasticité : son adaptation est étroite, et toute variation importante du complexe risque de l'éliminer. C'est probablement ainsi qu'ont fini les grands reptiles de l'Ère secondaire, au moment des grands changements géologiques et climatiques qui ont marqué la fin de cette période » (Hovasse) ;
- l'accumulation de mutations géniques défavorables, aboutissant à des structures inadaptées.

Tout d'abord, le gigantisme peut procéder de trois origines :

— la polyplôidie. Elle se traduit, surtout chez les végétaux où elle est fréquente, par une augmentation de la taille, une robustesse et résistance accrues, le gigantisme résultant d'une plus grande dimension des cellules. Mais dans la polyplôidie animale, naturelle ou expérimentale, l'augmentation de la taille des cellules est compensée par une réduction de leur nombre ;

— une mutation de caractère dominant déclenchant un hyperpituitarisme. L'augmentation de taille comporterait un avantage évolutif indéniable, tant dans la lutte contre les agresseurs et les chances de survie que dans la sélection sexuelle, lors des combats pré-nuptiaux, imposant ainsi la mutation à l'espèce ;

— une adaptation progressive au biotope, se traduisant par une saturation alimentaire, une diminution des dépenses, nécessaires à la défense et une augmentation staturale par le même processus auquel nous assistons chez l'homme depuis un siècle. L'augmentation de masse constituant un élément favorable dans la compétition reproductrice, ce caractère se fixe et s'accroît par l'Évolution au cours des 180 millions d'années qu'elle comporte pour atteindre des tailles de 40 m : brontosaurus, 25 m : diplodocus, 10 m : ichtyosaure, ignanodon, triceratops ; des envergures de 7 m : ptéranodon et des poids pouvant atteindre 50 à 80 tonnes. Quant aux mammifères qui leur succèdent, évoluant depuis 80 millions d'années, les géants titanothères comme le paracérathérium (5 m de hauteur et 7 m de longueur), les chalicothères et le gigantesque baluchitérium ont disparu.

En fait, cette évolution acromégalique est parallèle à une diminution de la fécondité. Nous avons vu qu'il existe une complémentarité entre les potentiels somatique et reproductif. Plus le développement somatique est important, moins les incitations sexuelles et la fécondité sont marquées. Tout se passe comme si le but fondamental étant la survie de l'espèce, l'Évolution choisissait, soit l'orthogénèse optima avec les garanties qu'implique l'amélioration staturale et pondérale dans l'adaptation au biotope, soit la garantie statistique que donne une majoration de la fécondité. L'Évolution favorise l'un ou l'autre processus, antagonistes dans leur déterminisme et complémentaires dans leur finalité. Cet équilibre entre la flexion gonado ou somatotrope se traduit par plusieurs phénomènes :

a) La durée de gestation participe à limiter le nombre des portées et sa prolifération.

Or, elle est sensiblement fonction de la masse chez les mammifères. La progression est régulière de la souris 21 jours, rat 22, lapin 30, lièvre 42, chien 63, renarde 63, mouton 150, chevreuil 165, ours 240, homme 270, vache 280, chameau 320,

cheval 345, rhinocéros 560, éléphant 640. Ces différences ne sont pas fonction directe des masses somatiques. Entre la souris et l'éléphant, le rapport de la durée de gestation défavorise le mammifère pondéralement avantaagé suivant une courbe non linéaire, mais exponentielle.

b) Avec le temps, la colonie germinale s'épuise numériquement et s'altère. Cette fragilisation est parfaitement étudiée dans l'espèce humaine. Les 600.000 follicules primitifs chez la femme s'altèrent avec l'âge, en raison des agressions mutatives accumulées. Pour ne retenir qu'un critère, outre celui de l'infécondation des ovogonies ou de leur léthalité dont on sait qu'elles sont proportionnelles à l'âge, mais difficilement mesurables, observons le taux de gémellarité vraie. Il est plus faible entre 20-24 ans, plus élevé entre 35-39 ans, âge auquel les femmes ont cinq fois plus de chance d'avoir des jumeaux dizygotes que celles âgées de moins de 20 ans.

Or, plus la masse somatique est grande, plus la reproduction est tardive, plus les chances d'altérations mutatives fragilisantes ou léthales des ovogonies augmentent, participant à la réduction de la fécondité.

c) L'embryon est un récepteur avide de stimuline hypophysaire en raison de sa cytopoièse active. Si les récepteurs somatiques maternels sont trop avides ou trop préhensifs par leur masse et leur activité métabolique, l'organogénèse de l'embryon est fragilisée et sa survie devient aléatoire. La pathologie est riche en telles conditions qui sont la cause fréquente de pertes.

d) Chez les espèces caractérisées par une masse somatique importante, la portée se réduit à un foetus. Ce qui participe à limiter la fécondité.

e) Le blocage somatotrope de la sécrétion stimulatrice hypophysaire, s'accroissant progressivement avec l'hyperplasie somatique, diminue les incitations sexuelles mâles et les périodes fécondes femelles pour atteindre l'infécondité totale.

f) En outre, si l'on en juge par les actuelles races équines lourdes d'élevage, les difficultés mécaniques d'accouplement s'accroissent avec l'augmentation pondérale dont la courbe d'accroissement est exponentielle tandis qu'elle est linéaire pour la taille. On imagine la résistance squelettique nécessaire lorsqu'il s'agit d'individus de plusieurs dizaines de tonnes. Ce facteur d'extinction se majore constamment par l'avantage que donne la masse dans la compétition sexuelle et la sélection des reproducteurs mâles.

g) De plus, la raréfaction des individus d'une même espèce augmente le risque d'association de caractères récessifs nuisi-

bles. « Ce phénomène est bien connu chez les animaux domestiques lorsque la consanguinité est trop forte, elle tend à provoquer la détérioration du patrimoine génétique et finalement hâte l'extinction ».

h) L'hyperplasie somatique est nécessairement supportée et limitée par la sécrétion stimulative disponible. Si la flexion somatotrope s'accroît, elle le fait au détriment de la polarité gonadotrope. Or, de règle générale, l'augmentation massive du soma n'est pas accompagnée d'une même augmentation encéphalique et, partant, stimulo-glandulaire. C'est ainsi que le brontosaurus, herbivore colossal de 20 mètres de haut pesant une trentaine de tonnes, mangeant 10 quintaux d'herbe par repas était nanti d'une tête et d'un encéphale réduits. On peut penser que la masse stimulo-glandulaire progressivement insuffisante était incapable d'assumer simultanément son rôle somato et gonadotrope. Que penser du stégosaure pesant 10 tonnes, d'une longueur de 6 mètres et dont le cerveau n'était pas plus gros que celui d'un rat ?

Le résultat en est la diminution progressive de la fécondité et une raréfaction de l'espèce qui entraîne sa disparition brusque. Tenu compte toutefois que l'instantanéité en cette matière procède d'une référence géologique et correspond à de multiples millénaires.

(1) La fréquence des portées étant généralement inversement proportionnelle au nombre et au poids des jeunes, il apparaît un phénomène de compensation suivant les espèces. On peut penser qu'une production cellulaire néo-natale annuelle similaire est nécessaire pour assurer la pérennité de chaque espèce, sa disparition survenant si le taux régresse en deçà d'un minimum.

DETERMINISME DES CYCLES REPRODUCTIFS DES VERTEBRES MALES

De nombreux vertébrés se reproduisent au printemps. L'action déclenchante de l'hypophyse est certaine :

- l'injection d'hormone antehypophysaire fait apparaître des spermatozoïdes et l'embrassement spécifique de la parade quelle que soit la saison ;
- l'hypophysectomie inhibe tout développement gonadique et supprime la parure de noce.

Il est admis que l'augmentation de la durée du jour, de la chaleur, de la nourriture constituent les sollicitations extérieures stimulant le système hypothalamo-gonadique.

Mais il est difficile de dissocier et de préciser la valeur des stimulations composantes. « Dans de nombreux cas, on ne connaît pas le ou les facteurs de la stimulation hypophysaire et l'on est conduit à admettre qu'il s'agit de cycles annuels strictement autonomes » (Reimberg).

On dévotue à la lumière le rôle prévalent de stimulant hypophyso-gonadique et l' « on a prouvé dans les expériences précises effectuées, surtout sur le canard, que l'action de la lumière sur l'activité génitale s'exerce par l'intermédiaire de l'hypophyse ». En fait, ce facteur ne nous paraît pas être fondamental :

a) Tout d'abord, « l'action de la lumière s'exerce par l'intermédiaire des yeux normalement, mais la présence de l'œil n'est pas indispensable et la lumière agit si on éclaire le fond de l'orbite après avoir enlevé l'œil ». Il est impossible physiologiquement d'admettre l'action du stimulus lumineux dans une telle procédure expérimentale. Aussi rigoureuse qu'elle soit, l'interprétation est-elle nécessairement erronée. L'action des photons sur le squelette orbitaire ou sur le neurinome cicatriciel optique ne peut en aucune manière avoir valeur de stimulus que ne supporterait aucune conduction. Il est possible, quoique improbable, qu'il s'agisse d'un stimulus thermique mais certainement pas lumineux.

b) Rowan-Benoît démontre que l'augmentation artificielle progressive de la lumière provoque un accouplement prématuré. Mais il ne tient pas compte que parallèlement l'activité physique a été prolongée (canard, canari, pinson des neiges).

c) D'ailleurs, dans le cas du moineau, la stimulation hypophysaire est plus fonction de l'allongement des jours et de l'activité que de la lumière elle-même.

d) En outre, Kendeigh observe une stimulation gonadique en obligeant des moineaux à une activité physique prolongée en cage tournante sans modifier la durée d'éclairément.

e) On considère généralement que la plupart des mammifères se reproduisent ou commencent leurs cycles poly-œstres au printemps, lorsque la durée du jour s'allonge. En réalité, il s'agit plus souvent de la pleine période hivernale : janvier (renard), février (lapin sauvage), ou même l'automne lorsque les jours sont précisément les plus courts (mouton, cerf). Dans de tels cas, on ne peut attribuer à l'allongement de la durée du jour la stimulation antehypophysaire. En fait, « toutes les éventualités existent chez les mammifères : cycles annuels relativement autonomes, rythmes annuels dépendant de l'éclairément, de la chaleur, etc. » (Reimberg).

Ainsi, on ne peut déterminer une relation causale exclusive avec un seul de ces divers facteurs et l'on doit abandonner la notion habituelle que les cycles reproductifs s'effectuent au printemps. Cette voie d'abord du problème n'étant pas définie, accédons-y d'une autre manière. Plutôt que de considérer la période variable où les cycles des reproducteurs s'effectuent, observons celle à laquelle elle ne se produit pas.

C'est la période estivale et ceci constitue le seul dénominateur commun à la variabilité extrême d'une espèce à l'autre. Or, la période estivale est celle où la pléthore alimentaire, quantitative et qualitative, est optima. La pléthore tissulaire somatique lui est parallèle et se termine généralement par un enrichissement préhivernal en réserves lipidiques abondantes. Pendant cette période l'hyperplasie somatique, en particulier des colonies de réserves comme les adipeuses, sollicitent et infléchissent la sécrétion préhypophysaire dans le sens somatotrope. Il s'établit ainsi l'équivalent fonctionnel d'un syndrome adipo-génital frustré.

1° On peut penser que, comme dans n'importe quelle association obésité-retard pubertaire, ou obésité-déficit génital, la carence alimentaire hivernale provoque la quiescence des colonies de réserves, puis leur hypoplasie et celle des colonies somatiques dont la réceptivité régresse. Ce qui dérive progressivement, plus ou moins précocement suivant les espèces, la sécrétion hypophysaire dans le sens gonadotrope. Ce processus constitue l'équivalent du régime hypocalorique en pathologie humaine. Lorsque le niveau gonadotrope nécessaire à la stimulation

des récepteurs génitaux est atteint, le cycle reproductif s'enclenche.

Ce mécanisme explique de multiples constatations biologiques dont le caractère disparate y trouve leur lien :

- précocité des cycles reproductifs lorsque la période hivernale est prématurée ;
- déclenchement prématuré du cycle par accélération du métabolisme somatique par l'hormone thyroïdienne ;
- réajustement des phases de reproduction au cycle des saisons du nouvel habitat lors d'un transfert d'un hémisphère à l'autre (moutons, chèvres, cerfs, etc.) ;
- indifférence de certains mammifères (cobayes, spermophiles, taupes) à la durée des jours et des nuits et à leurs variations ;
- paradoxale hyperplasie préparatoire annuelle des glandes génitales à la période de raccourcissement des jours (janvier et février au sud de l'équateur pour les hirondelles qui prennent alors leur départ vers nos pays où aura lieu l'accouplement) ;
- influence de l'âge sur le cycle saisonnier. « Chez certaines poules domestiques les individus jeunes ont un maximum de ponte en novembre-décembre qui sont précisément les mois minima des poules de 2 ans et plus ». On en comprend le mécanisme : les réserves somatiques de ces dernières sont plus organisées et plus abondantes que chez la jeune poule qui les épuise d'autant plus rapidement que, non seulement elles sont moins importantes, mais qu'en outre la maturation organogénétique requiert pour se compléter une notable partie du potentiel sécrétoire stimulateur hypophysaire ;

2° Quelle est l'incidence de ces stimulations sur l'homme ? L'homme, par un conditionnement artificiel de son biotope : vêtement, chauffage, sédentarité progressive, saturation de ses besoins énergétiques sans variation saisonnière, estompe le schéma valable pour les autres mammifères.

Il n'en reste pas moins, quoique étalée, une modulation cyclique encore perceptible qui s'accroît dans des conditions biologiques privilégiées. On a invoqué une stimulation du métabolisme des stéroïdes par l'ensoleillement ; en fait, le cycle humain est comparable à celui des autres mammifères dont le pelage supprime une action cutanée des rayonnements ultraviolets. De plus, la protection vestimentaire exclut un tel effet hors des périodes estivales qui sont précisément les moins génothéniques.

Il est probable que la luminosité ne constitue qu'un stimulus d'activité hypothalamo-hypophysaire intervenant sur la sécrétion globale des stimulines mais non spécifique de la polarité gonadotrope.

On trouve chez l'homme, en dépit du caractère de plus en plus artificiel de son biotope, des rythmes annuels encore définis.

— Le métabolisme basal, qui reflète l'activité fonctionnelle du soma, est à son minimum en hiver (Reimberg, Ghatre), et le pH sanguin arrive à son minimum en avril : 7,37 et à son maximum en été : 7,46. Remarquons que l'acidose de la fin de la période hivernale est équivalente à celle d'un jeûne partiel ou de la glycolyse d'un travail musculaire prolongé. Par contre, « c'est à la saison chaude que Renbourn observe les plus fortes valeurs pour l'hémoglobine, l'hématocrite, les protéines plasmatiques, la vitesse de sédimentation des hématies, le chlore sanguin »

— Outre ces constatations d'une accentuation métabolique estivale en dépit d'une température ambiante qui nécessite moins de besoins caloriques, trouve-t-on une concordance biométrique de cette suractivité des colonies somatiques pendant la période estivale. Des tests permettant des mensurations précises, et qui ne soient pas influencés par le biotope artificiel humain sont peu nombreux. La surcharge adipeuse automnale est toutefois établie en dépit d'une variance volontaire par la diététique.

3° Il est intéressant d'analyser l'incitation reproductrice dans des conditions particulières ou imposées. C'est ainsi que l'on observe un hypergénitalisme lors des carences alimentaires (famine, séjour concentrationnaire) ou au cours d'affections consomptives (tuberculose).

Ce phénomène biosociologique curieux a plus inspiré le psychologue que le biologiste. Il a été admis que la conscience d'une fragilisation somatique provoquerait une incitation réactionnelle de jouissance immédiate.

En fait, d'autres conditions caractérisées par la conscience aiguë d'un risque vital n'entraînent pas le même hypergénitalisme. Le fantassin qui connaît le jour de l'assaut, le patient en instance de risque opératoire grave ne sont pas sujets à la même frénésie. Il semble donc qu'il faille dans ces cas réduire le facteur psychologique à la simple conscience du phénomène et rendre à celui-ci son substrat biologique. Quel est-il ?

Lorsque les colonies somatiques s'hypoplasient à la suite de carences alimentaires quantitatives prolongées mais encore équilibrées et répondant à la loi des minima, ou lors d'affections consomptives, cette hypoplasie s'associe à une moindre récepti-

vité pour la sécrétion hypophyso-stimulatrice. Elle favorise ainsi les récepteurs génitaux, dont la réponse aux stimulines requiert une concentration élevée, et se comporte comme un facteur génosthénique.

Ce phénomène n'est que l'application particulière de la loi générale de balance, d'apparente opposition, d'inhibition réciproque entre cytopoïèse et fonctions somatiques et génitales. Ce processus est général, intéressant même la biologie végétale, les auxines constituant alors les stimulines.

C'est un processus similaire qui déclenche l'activité génitale chez de nombreux animaux. Il n'y a en fait aucune différence biologique fondamentale entre l'hypergénitalisme fonctionnel du prisonnier concentrationnaire sujet à une hypoplasie somatique de carence avant la phase cachectique et la stimulation du loir au réveil de son jeûne hivernal qui a entraîné la même hypoplasie somatique.

4° Il en est de même d'un autre phénomène biosociologique, moins défini mais remarqué parce que remarquable : la poussée génosthénique de l'andropause (« démon de midi » des romanciers).

Elle se situe à la période liminaire de la sénescence réelle, lorsque les réserves cellulaires quiescentes étant appauvries, la raréfaction des parenchymes devient réelle et non compensée, et alors que l'antehypophyse maintient un taux sécrétoire normal qui ne diminuera que plus tardivement. C'est alors que la dérivation stimulatrice s'effectue dans le sens gonadotrope chez l'homme dont l'involution des récepteurs génitaux est tardive. Chez la femme, l'arrêt fonctionnel gonadique est plus brusque et la brutale et transitoire poussée de gonadostimulines à la ménopause traduit l'involution des récepteurs génitaux et la disparition de l'action déplétive des hormones sexuelles sur la modulation gonadotrope. Par la suite, lorsque la modulation somatotrope du sécrétat s'effectue, elle provoque le syndrome post-ménopausique.

— Mais alors, pourquoi les affections cachectisantes comme le cancer ne provoquent-elles aucun phénomène génosthénique et sont au contraire rapidement inhibitrices ?

Dans le cas de cancer évolutif, l'hypoplasie somatique s'accompagne du développement de colonies cellulaires dysplasiques nouvelles, monstrueuses parce qu'excédentaires, de type jeune, quasi-embryonnaire, de développement rapide et avides de stimulines. Par leur potentiel cytopoïétique élevé, ces colonies aberrantes disposent abusivement des stimulines hypophysaires. Leur avidité sans contrôle frustre toutes les colonies tant somatiques (ce qui participe à l'hypoplasie rapide du cancéreux

évolutif), que génétales (1), ce qui explique l'absence du phénomène génosthénique.

5° Parmi les mammifères, l'homme s'est exclu du cycle reproductif saisonnier rigide, en grande partie en éliminant l'influence des fluctuations somatiques.

La poussée procréatrice apparemment réflexe constatée au cours ou à la suite des cataclysmes ou des guerres, lorsque la pléthore nutritionnelle se réduit par nécessité, trouve son conditionnement dans ce mécanisme.

Il en est de même de la prédominance procréatrice des races ou groupements sociaux soumis à des conditions économiques et alimentaires précaires ou à une activité somatique difficile.

Chez les vertébrés, le déterminisme des cycles reproductifs n'est pas d'origine extrinsèque mais endogène. Il traduit la modulation gonadotrope de la stimulation des récepteurs. Chez l'homme, dans des conditions particulières ou privilégiées corrigeant ou estompant le remaniement de son biotope originel, les mêmes rythmes sont retrouvés.

(1) L'exception concerne le cancer prostatique où, au contraire, la prolifération anarchique d'une ethnie androgéno-dépendante peut provoquer une hypergénosthénie qui en constitue parfois le signe clinique révélateur.

Il est intéressant d'observer la dynamique d'une ethnie cellulaire lorsqu'elle se trouve dans des conditions anormales de cytopoièse.

Nous observerons successivement :

1. — une colonie orthoplasique à cytopoièse contrôlée : le psoriasis ;
2. — une colonie dysplasique à cytopoièse contrôlée : la môle hydatiforme ;
3. — une colonie dysplasique à cytopoièse incontrôlée : le cancer.

« Le psoriasis reste aussi mystérieux qu'aux temps bibliques et projeté sur l'audacieux qui tente d'en pénétrer le mystère une clarté de mauvais aloi et le courroux des Dieux. »

HENOCQ.

1. — COLONIE ORTHOPLASIQUE A CYTOPOIÈSE CONTROLÉE : LE PSORIASIS.

Le « problème des callosités » est une question obsédante de l'Évolution car il témoigne du passage d'acquisitions du « phénotype au génotype », du soma au germen, et de l'« hérédité de l'acquis ».

Quoi qu'il en soit du problème biologique fondamental qui oppose Lamarkiens et Weismaniens sur la possibilité de transmission héréditaire de caractères acquis, ne retenons que le simple fait : les mammifères, et certains, d'une manière privilégiée comme le chameau ou le phacochère, présentent dès l'état embryonnaire un certain nombre de callosités marquant les régions du corps sièges de friction. Chez d'autres mammifères, ces callosités macroscopiques se traduisent par un épaissement dermique à l'examen histologique. C'est ainsi que « chez l'embryon humain, avant la naissance, l'épiderme de la plante du pied est nettement plus épais que celui de la face dorsale de l'organe » (Hovasse). L'évolution a dévolu à des aires de contact ou de friction une cytopoièse plus active du revêtement dermique, décelable dès le stade foetal, conditionnée par une sensibilité allélique privilégiée à la stimulation. De sorte que ces segments dermiques constituent des récepteurs plus sensibles sans autre particularité histologique par rapport aux caractères généraux du derme.

Un rapprochement avec le problème non résolu de l'étiopathogénie du psoriasis est séduisant. Il est possible, et même probable, sinon évident, que le psoriasis se présente comme un cas particulier du problème des callosités.

Il est remarquable d'abord qu'il siège électivement sur les parties de frottement (coude, genou, sacrum), de grattage ou de traumatismes répétés (paumes et plantes). A ces niveaux, il se traduit histologiquement comme une exacerbation, une exagé-

ration des mitoses avec « persistance des noyaux dans la couche cornée, hypertrophie du corps muqueux qui est très épaissi entre des papilles fortement allongées, œdème du corps papillaire et des papilles ainsi que dilatation de leurs vaisseaux ». Le « turn-over » peut être d'une telle accélération que l'épiderme se renouvelle vingt fois plus vite que normalement. Cette exagération explique le caractère érythémateux et l'importance des squames qui est caractéristique, sans altérations cellulaires réellement spécifiques autres qu'une kératinisation tellement rapide des cellules qu'elles ne peuvent desquamier individuellement. Le psoriasis est la traduction, pathologique lorsque abusive, d'une particularité acquise par les mammifères au cours de l'Évolution, observable à l'état normal, s'accroissant pathologiquement par le renforcement privilégié d'allèles complémentaires lors de l'amphimixie.

Comme pour toutes les colonies cellulaires, cette hyperorthoplasie localisée varie avec la stimulation préhypophysaire.

Ce mécanisme pathogénique explique les caractères restés mystérieux de la pathologie psoriasique qui l'ont fait considérer tour à tour comme d'origine infectieuse, allergique, endocrinienne, métabolique, psychosomatique, au gré des facteurs « déclenchants » multiples et divers retenus par l'observateur. En fait, le psoriasis constitue une simple variance phénotypique consistant en une sensibilité privilégiée du groupement d'allèles qui conditionne un caractère normal.

— Tout d'abord le psoriasis est héréditaire de type dominant. Son déterminisme génétique est donc certain. « Ne fait pas un psoriasis qui veut » (Huriez).

— Si le psoriasis constitue un cas particulier du « problème des callosités », héréditairement transmis et ne faisant que traduire une réceptivité exacerbée aux stimulines de groupements cellulaires particuliers, on devrait retrouver chez des sujets normaux, sans prédisposition héréditaire apparente, un processus similaire si la sécrétion stimulatrice est élevée.

De fait :

1° Les sujets atteints de psoriasis « présentent généralement un type acromégalique du squelette de la main ». « On a observé qu'un pourcentage important de malades atteints de psoriasis présente un type de squelette acromégalique » (Kohler).

2° L'homme se comportant comme un hyperpituitaire somatique par rapport à la femme, le psoriasis devrait présenter une majoration statistique en sa faveur : or, « les hommes sont atteints plus particulièrement » (Kohler).

3° « Le diamètre de leur selle turcique (des psoriasiques) atteint presque le maximum des dimensions normales. Ce qui amena dès 1925 certains observateurs à conclure à une pathogénie par lésion hypophysaire » (Rochlin, Shirmunsky, Kotschneff).

Ainsi le psoriasis peut procéder d'une réceptivité excessive, par conditionnement allélomorphique favorable, d'une colonie cellulaire normale. Mais il est, soit induit, soit accentué par une surcharge stimulatrice.

4° Lorsque la sécrétion antéhypophysaire se tarit, réduisant les stimulines, le psoriasis régresse. Ce qui explique sa disparition fréquente à la sénescence.

5° La sécrétion hypophyso-stimulatrice est limitée mais constante jusqu'à la sénescence. Lorsque des conditions particulières comme l'hyperthermie favorisent la cytopoïèse des ethnies de défense, le taux disponible pour les colonies résiduelles moins réceptrices sous ces conditions se réduit. Il devient insuffisant pour supporter l'active hyperplasie psoriasique.

6° De même, lorsque avec la grossesse apparaissent de nouvelles colonies cellulaires embryonnaires de réceptivité intense, avides de stimulines du fait de leur rapide développement, le psoriasis disparaît. Corrélativement, lorsque l'accouchement libère l'organisme des récepteurs fœtaux, l'augmentation brusque des stimulines disponibles provoque fréquemment une poussée psoriasique post-gravidique.

7° C'est le même processus qui explique l'apparition fréquente du psoriasis à la prépuberté.

Cette période se caractérise par une freination et un arrêt du développement somatique. La réceptivité globale des diverses ethnies se réduisant au fur et à mesure de la maturation des diverses ethnies, la disponibilité du « site actif » somatotrope favorise la traduction du processus psoriasique, d'où l'instauration fréquente immédiatement avant les premières règles.

8° De même, lorsqu'à la ménopause l'involution des colonies cellulaires génitales frustre la stimuline préhypophysaire d'avidés récepteurs, le secrétat disponible prend une modulation somatotrope (après une brève poussée gonadotrope) et induit les poussées psoriasiques jusqu'à ce que la sécrétion préhypophysaire régresse à la sénescence.

9° Tous les facteurs favorisant l'hyperplasie des colonies somatiques favorisent les poussées psoriasiques. A tel point que le psoriasis est considéré par certains auteurs comme le « morbus fortiorum ».

10° Inversement, tous les facteurs hypoplasiant le fait régresser. Cette constatation est d'ailleurs à la base même du traitement qui comporte :

- la réduction prolongée des ingestats ;
- l'utilisation comme médicaments de base de toxiques inhibiteurs des mitoses : arsenic, mercure, bismuth ;
- l'application locale de rayonnements ionisants eux aussi inhibiteurs mitotiques : ultraviolets après décapage des squames superficielles anucléées ou radiothérapie.

11° « L'action impressionnante de la cortisone et de ses dérivés et le phénomène de rebond tout aussi impressionnant qui suit leur interruption » découlent du même processus. Les corticoïdes freinent la sécrétion antehypophysaire et du même fait l'hyperplasie dermique psoriasique. Ce qui explique d'ailleurs que seule la voie générale soit réellement efficace, les applications locales requérant en effet des applications prolongées, sans action directe sur la colonie, et n'agissant que par la déplétion hypophyso-stimulatrice due à l'effet cumulatif des absorptions cutanées. Lorsque la corticothérapie est suspendue, l'hypersecretion stimulatrice réflexe provoque une aggravation.

12° Enfin l'influence des émotions sur le psoriasis est bien observée. Par quel mécanisme ? — « Il est indiscutable que la baisse du taux d'hormone périphérique stimule la sécrétion hypophysaire correspondante (Bach) ». Or, le stress émotionnel provoque une décharge considérable d'hormones périphériques, bien définies pour l'adrénaline par Cannon, et par feed-back une inhibition sécrétoire antehypophysaire. Secondairement une réaction hypersecretétoire stimulatrice se produit dont le finalisme est de rétablir les sécrétions endocrines à leur taux normal.

Des stimuli émotionnels prolongés ou itératifs provoquent ainsi, après phase de latence d'inhibition, une poussée sécrétoire somatotrope qui se traduit au niveau de la colonie cellulaire de sensibilité privilégiée par une poussée hyperplasique.

Quels sont les critères d'exactitude et les implications thérapeutiques de cette pathogénie ?

Si elle est exacte, on devrait observer la disparition du psoriasis lorsque des colonies cellulaires somatiques ou génitales sont en phase de prolifération exceptionnellement active et hautement réceptive :

- enfance jusqu'à stabilisation pubertaire du soma : observation courante ;
- grossesse : observation courante ;

- cancer évolutif. Les centres anticancéreux doivent être pauvres en psoriasiques chez les sujets en phase d'active évolution cancéreuse focale ou métastatique ;
- de même les hospices de vieillards, en raison de l'involution sécrétoire antehypophysaire à la période de sénescence avancée ;
- le cancer glandulaire gastrique ou pancréatique doit précocement inhiber le psoriasis. La décharge directe dans la circulation des ferments digestifs, activés par les acides organiques en place du coenzyme, inhibe immédiatement les stimulines antehypophysaires ; la disparition du psoriasis devrait constituer le signe le plus précoce des cancers glandulaires gastrique ou pancréatique ;
- l'utilisation thérapeutique des inhibiteurs hypophysaires devrait entraîner la quiescence de cette affection, d'évolution désespérante tant que l'action stimulatrice préhypophysaire est maintenue ;
- les curieuses et récentes constatations de Lefkovitz et Spiera (Mont Sinai Hospital) sur l'effet des régimes alimentaires dépourvus de tryptophane (dinde en particulier) corroborent le mécanisme d'une accélération hyperplasique de groupements cellulaires privilégiés génétiquement constants, mais favorisés chez certains individus. Par cette diététique, c'est la carence en tryptophane nécessaire au renouvellement dermique qui stabilise et normalise la prolifération dermique ;
- les régimes riches ont une action cytopoïétique favorisant ces groupements cellulaires spécifiques au même titre que les autres colonies somatiques. Le psoriasique est considéré comme étant souvent un « pléthorique et gros mangeur ». En fait, le psoriasis, qui autrement serait latent, se traduit plus fréquemment lorsque, par habitude ou constitution, le sujet est pléthorique, gros mangeur ou diabétique floride.

En conclusion, si le déterminisme génétique du psoriasis est confirmé, on peut poser qu'aucune thérapeutique fondamentale éradicative n'est actuellement possible. Le psoriasis demeurera « la honte de la dermatologie » (Pautrier) parce qu'il constitue chez le malade un caractère phénotypique irréversible. Il n'est susceptible d'être influencé que temporairement, parce que toute action directe sur le groupement allélique spécifique restera longtemps problématique.

De ce fait, l'hygiène dans le choix nuptial, en réduisant les risques de dominance par amphimyxie hasardeuse, constitue le seul moyen de réduire son taux d'apparition.

Elle devrait en outre considérer la probable identité de support génique d'autres affections (cheilites, kératodermies sèches, névrodermites des avant-bras, eczéma sec parakératosique, parakératoses pityriasiformes).

2. — COLONIE DYSPLASIQUE A CYTOPOIÈSE CONTROLÉE : LA MOLE HYDATIFORME.

« La môle hydatiforme est un passionnant sujet d'étude. Que la prolifération bénigne et normale du trophoblaste bascule soudain vers la prolifération anarchique et agressive, le seuil de la malignité est atteint. Si les causes de cette rupture d'équilibre étaient connues, sans doute éclairerait-on le problème de la dégénérescence maligne » (Bourgoin, Baylet, Ballon, Grattepanche).

La môle hydatiforme constitue en effet un exemple privilégié de colonie cellulaire dégénérative de vie courte, d'analyse et de culture facile, de caryotype défini, d'évolution bénigne ou maligne. Son mécanisme biologique d'apparition et d'évolution peut être ainsi schématisé.

La sécrétion prolactinique A et B est de structure similaire aux gonadotrophines hypophysaires. « Si l'origine placentaire des gonadotrophines chorioniques a pu être montrée assez rapidement, leur identité avec les gonadotrophines hypophysaires et leur pluralité ont été longtemps discutées » (Thieblot). On a successivement démontré que « la gonadotrophine chorale fait sécréter des androgènes, ce qui est prouvé par l'augmentation du poids des récepteurs, vésicule et prostate » ; « puis que l'hormone chorionique pouvait remplacer L H » (Simpson, Li et Evans), enfin les travaux d'Aron ont contraint à abandonner la notion de dualité hormonale et ont affirmé l'identité de la gonadostimuline A (FSH : prolactin A) et B (LH : prolactin B), précisée dans les conclusions des XXI^e assises françaises de gynécologie : les hormones chorioniques ont un effet prédominant L H.

De plus, la diversité d'action selon le récepteur et en fonction de la succession d'actions corrélatives et synergiques est établie. « La gonadotrophine chorionique produit chez l'animal hypophysectomisé un développement du tissu interstitiel et, s'il existe préalablement des follicules mûrs, leur transformation en corps jaunes ». Chez le mâle, « F S H entraîne un accroissement pondéral des testicules et I C S H se caractérise par le développement des caractères sexuels secondaires ».

Quel est le finalisme de la sécrétion placentaire ?

Il s'impose à l'évidence et expérimentalement qu'elle constitue une sécrétion endocrinienne d'appoint, temporaire, nécessaire pour les nouveaux récepteurs de stimulines que constituent les colonies cellulaires génito-germinales en intense hyperplasie. Sa finalité biologique est celle d'une suppléance temporairement nécessaire. « Le placenta élabore des substances œstrogènes (folliculine, de faibles quantités de progestine et des hormones gonadotropes analogues à celles de l'hypophyse » (L. Galien). Cette suppléance est telle que « chez le rat, la souris, le cobaye, l'hypophysectomie provoque l'avortement ou la mort du fœtus lorsqu'elle est faite pendant la première moitié de la grossesse. L'opération réalisée pendant la seconde moitié de l'état gravide n'entraîne pas l'avortement. Le placenta paraît avoir un rôle supplétif ».

Cette vicariance libère l'antehypophyse de la charge fonctionnelle de stimulation des colonies génitales maternelles. Elle est même telle que, lorsque le développement placentaire est suffisant, l'hypophysectomie ne provoque plus l'avortement et permet la poursuite de la grossesse. Cette suppléance libère l'antehypophyse au fur et à mesure du développement massif et corollairement du potentiel sécrétoire du placenta. La sécrétion hypophysaire se réserve alors essentiellement à une modulation somatotrope que requiert le développement rapide des récepteurs fœtaux, et prolectogène, avec arrêt subtotal de la modulation gonadotrope.

— Le placenta constitue donc une véritable antehypophyse temporaire. Sa suppléance est telle qu'il peut assumer seul, chez le mammifère, les besoins embryonnaires pourtant particulièrement élevés en stimulines, dès que son développement est suffisant dans la seconde moitié de la grossesse. Il est donc certain qu'il ne sécrète pas que des stimulines modulées dans le sens gonadotrophique.

a) Déjà une sécrétion prolactogène a été décelée par la méthode isotopique (1). On pouvait le présumer par l'observation d'un fait banal : l'ingestion par des mammifères même herbivores de l'arrière-faix stimule le déclenchement de la lactation, cette habitude procédant d'un finalisme biologique réflexe évident. Il rejoint la procédure expérimentale : « l'administration d'hormone antehypophysaire à la vache dont la lactation

(1) (Josimovich-Atwood : Human placental lactogen (H P L) A trophoblastic hormone synergizing with chorionic gonadotrophin and potentiating the anabolic effects of pituitary growth hormone Am. J. Obstetr. Gynec. 1964 - 88.867). L'hormone placentaire lactogène (H P L) découverte en 1962 par Josimovich (Harvard) « est produite par les trophoblastes qui apparaissent douze jours environ après la fécondation, et qui se combinent avec le mésoderme pour former le chorion ».

diminue spontanément accroît fortement la quantité de lait fourni ».

b) Il apparaît en outre que le placenta doit nécessairement sécréter une hormone somatotrope. En effet, en cas d'hypophysectomie avec maintien de la grossesse, comment les récepteurs fœtaux assureraient-ils leur rapide développement ? Et le placenta apparaît à cet égard comme la seule glande endocrine douée de possibilité supplétive. Si une sécrétion à polarité somatotrope n'est pas encore définie, elle est probable parce que indispensable (2).

c) D'ailleurs, d'utilisation de la cortisone, freinatrice hypophysaire, n'a pas de traduction sur la grossesse ni sur le fœtus alors qu'elle est hypoplasiante chez l'enfant. Le caractère supplétif somatotrope de l'hormone placentaire trouve ainsi une confirmation quasi expérimentale.

d) Si les stimulines placentaires suppléent l'antehypophyse dans les conditions particulières du besoin gravidique, caractérisé par l'apparition de récepteurs fœtaux de plus en plus avides au fur et à mesure de leur organogénèse, on devrait trouver la traduction histologique d'une sécrétion antehypophysaire maxima, la fonction supplétive placentaire n'ayant de justification que lorsque la fonction hypophysaire est totale.

C'est le cas en effet : « l'hyperplasie hypophysaire est constante au cours de la grossesse où elle se traduit par une prolifération intense des cellules chromophobes qui deviennent volumineuses et présentent un cytoplasme plus colorable et plus distinct que dans l'hypophyse normale. Ces cellules forment à elles seules des travées entières dans lesquelles se trouvent clairsemées des cellules chromophiles » (Roussy, Oberling). « Durant la grossesse, l'hypophyse est véritablement soumise à rude épreuve » (Linquette).

e) Ainsi, grandement libérée, la masse glandulaire préhypophysaire prépare précocement sa modulation prolactogène. « Dès les premiers mois de la grossesse, l'hypophyse voit se développer des cellules à prolactine. Ce développement expansif des cellules à prolactine fait que l'hormone gonadotrope disparaît presque complètement de l'hypophyse » (Linquette). Et à la mise bas, à la libération des récepteurs fœtaux, la masse glandulaire disponible dérive sa différenciation sur le récepteur mam-

(2) L'école liégeoise vient de faire paraître récemment le résultat de ses recherches d'après lesquelles « il existe dans le placenta une substance de nature protéique très proche de S T H et identique à elle du point de vue antigénique » (Pr. Linquette). Ce qui confirme une supposition qui s'imposait comme une nécessité biologique.

maire dont les gonadotrophines ont préparé l'hyperplasie. « Le placenta est lui-même un organe endocrine extrêmement actif, qui émet de nombreuses hormones, et parmi celles-ci, la prolactine » (Linquette).

— On conçoit que dans les races caractérisées biométriquement par un hypopituitarisme constitutionnel, qui se traduit somatiquement par un moindre développement pondéro-statural, le besoin de suppléance par les stimulines placentaires soit majoré. Cette sollicitation supplétive favorise la promotion et le développement de clones cellulaires altérés dont la fragilité dans des conditions normales entraîne l'éradication rapide. Dans la compétition entre cellules orthoplasiques et dysplasiques, ces dernières sont normalement systématiquement perdantes. Seule la difficulté pour la lignée orthoplasique d'assurer le niveau homéostasique requis assume leur survie et leur promotion.

On conçoit que cette promotion de la dysplasie molaire présente une majoration inverse du potentiel sécrétoire préhypophysaire. C'est pourquoi la fréquence de la mole passe de $1/2.000^{\circ}$ - $1/3.000^{\circ}$ en Europe à $1/5^{\circ}$ - $1/100^{\circ}$ en Indochine par exemple où les individus présentent un net déficit biométrique comparatif. Il en est de même dans les pays biométriquement similaires comme les Philippines.

— Au sein d'une même race, cette corrélation de la fréquence molaire et de la dynamique sécrétoire préhypophysaire est évidente. Chez la très jeune femme postpubère, dont les colonies somatiques n'ont pas encore atteint leur maturation complète et sont encore d'actifs récepteurs, dont l'antehypophyse doit assumer difficilement de ce fait les besoins simultanés des colonies génitales et fœtales en hyperplasie, la suppléance est sollicitée d'une manière aiguë, d'où la fréquence de la promotion molaire dans ce cas (cp. P. Gellé).

— Paradoxalement, mais par un mécanisme similaire, la fréquence molaire augmente régulièrement à partir de la 35^e année lorsque avec l'âge le potentiel sécrétoire préhypophysaire commence à se réduire et requiert de ce fait un besoin supplétif progressif.

Quel est le devenir de cette colonie dysplasique ? Elle a dû sa promotion et son développement à sa fonction supplétive. Mais lorsque cette finalité disparaît avec l'avortement ou l'expulsion fœtale elle perd le support physiologique de sa survie. Ce qui constitue le cas général. Mais dans 10 % des cas chez la femme de race blanche l'évolution tumorale trophoblastique se poursuit.

1^o Notons tout d'abord qu'il s'agit des mêmes cellules que l'histologiste décèle avec des caractères variables de rapidité

évolutive. Le fait, récemment contrôlé par les constatations caryotypiques, est vérifié depuis longtemps : « la transformation néoplasique de la môle n'est pas facile à apprécier car les phénomènes prolifératifs des cellules choriales peuvent se rencontrer dans toutes les môles » (Roussy, Laroux, Oberling). L'histologiste est incapable de présumer à l'examen d'une môle de son évolution chorio-épithéliomateuse ultérieure.

2° Notons ensuite que le chorio-épithéliome est particulièrement fragile et que cette forme apporte le plus grand taux aux guérisons spontanées du cancer. On admet classiquement que sa régression, même à un stade avancé, est due à la mise en jeu de mécanismes immunologiques entre l'organisme maternel et le greffon foetal : « le chorio-épithéliome reflète une interaction spécifique entre le tissu maternel et le tissu foetal et doit être considéré comme une véritable tumeur d'inoculation. La guérison met en jeu des mécanismes immunologiques » (Bardawel, Toy, rapp. Fauvet). Il ne semble pas que ce mécanisme puisse être retenu car il impliquerait l'impossibilité de la grossesse qui constitue une greffe homologue et qui est néanmoins un processus biologique normal.

- a) Tout d'abord, si on peut l'évoquer pour le chorio-épithéliome développé sur môle, il ne peut intervenir dans les cas masculins avec régression complète quoique temporaire après orchidectomie (Calderon, Caballos, Malament).
- b) On a donc pensé que l'utérus constituait une barrière dont l'effraction était responsable des réactions immunitaires : la cavité utérine serait un site privilégié de greffe.

Mais ce n'est pas le cas et Schlessinger (1965) a démontré que des greffes de peau ou de tumeur pratiquées dans l'utérus sont éliminées comme en tout autre lieu.

- c) On a alors supposé que l'endomètre modifié par la stimulation œstrogénique (Kirby 1967) constituait une « zone-tampon » vis-à-vis des réactions immunitaires maternelles.

Mais ce concept n'a aucun support expérimental. Il est d'ailleurs contourné par l'intrication histologique choriale. Que penser en outre des grossesses extra-utérines et des lithopédiions ?

- d) Le trophoblaste comporterait-il un potentiel antigénique particulier ? — Greffons des cellules placentaires à l'animal. « Simmons et Russel ont obtenu du trophoblaste pur, non contaminé par les cellules conjonctives embryonnaires, en isolant le cône ecto-placentaire de l'œuf de souris au sixième jour de la vie intra-utérine. Ils ont greffé ces cellules trophoblastiques sous la capsule rénale et ont constaté qu'elles se

développaient, quelles que soient les conditions immunitaires qui leur étaient offertes. Par contre, l'autre segment de l'œuf qui contenait l'ébauche embryonnaire était détruit chez les souris immunisées ». Confirmation expérimentale de la parfaite tolérance de l'organisme maternel à une colonie cellulaire différemment caryotypée, sans réaction immunitaire de rejet qui interdirait d'ailleurs toute grossesse.

- e) À cet égard, le mécanisme physiologique de la grossesse, qui constitue une greffe homologe, n'est pas élucidé.

« L'œuf, qui comporte des molécules étrangères, est conservé dans l'organisme maternel. Et pourtant, des expériences réalisées chez la souris, il résulte que dès leur apparition le foie et le thymus par exemple sont antigéniques et que l'œuf lui-même est porteur d'antigènes » (Ricard) et sans histo-compatibilité maternelle. Il est donc certain que les défenses immunitaires sont modifiées pendant la grossesse. Elles régressent, non seulement envers les colonies foetales, mais envers n'importe quel greffon. C'est ainsi que la femme enceinte sur laquelle on effectue une greffe cutanée la rejette en 18 jours au lieu de 14.

Cette diminution des défenses immunitaires n'est toutefois pas une éradication et elle n'est que partielle. La fréquence des rejets morulaires qui fait de nous des « rescapés de la naissance » (Varangot) — en fait des rescapés de la greffe — nous l'atteste. Nous l'atteste tout aussi bien la persistance des défenses contre les agresseurs infectieux, même si elles sont minorées.

Quel mécanisme explique donc la tolérance immunitaire de la femme enceinte ?

Les expériences d'Andersen (1965), reprises par David, montrent qu'une greffe de peau de son souriceau nouveau-né à la souris-mère tient si elle est réalisée dans les 4 premiers jours de la vie de l'animal. On en a conclu à des qualités antigéniques particulières de la peau du nouveau-né (Billingham, Medawer). Mais la naissance ne constitue aucun facteur particulier intervenant dans l'histogénèse ; elle n'est qu'un phénomène mécanique d'expulsion dont la date est d'ailleurs variable et modifiable à volonté. Par contre, le délai du 4^e jour correspond à une période où la sécrétion stimulo-hypophysaire maternelle n'a pas effectué son involution et chez la femme la traduction histologique du retour à la normale requiert 3 semaines (Branca).

On peut penser que l'effet favorisant de l'hormone somatotrope sur la prise du greffon est tel qu'il est alors permis et excède celui des réactions immunitaires de rejet.

De même au cours de la grossesse l'extrême avidité des néo-récepteurs foetaux en active cytopoïèse dérive à leur profit, non seulement la sécrétine hypophysaire dont la sécrétion est pourtant maximale, mais la stimuline somatotrope complémentaire induite par le placenta. Ce processus frustre par la même occasion les lignées immunocytaires maternelles (1).

Ce qui revient à constater qu'un greffon très cytopoïétique s'implante plus facilement que celui qui l'est peu. Si l'on choisit un greffon ayant une cytopoïèse aussi active que celle des cellules embryonnaires, comme le cancer évolutif, on observe de même une prise d'autant plus aisée que l'on y associe un apport de stimulines hypophysaires ; et l'on a bien évité lors des greffes expérimentales sur les volontaires du pénitencier d'Arkansas une telle procédure habituelle en expérimentation animale.

Le fait que l'immunodépression par les corticoïdes provoque une freination sécrétoire hypophysaire et qu'elle soit néanmoins utilisée lors des transplantations d'organes n'est pas contradictoire. Le greffon est alors orthoplasique ; il est constitué d'un nombre limité de cellules génératrices, de potentiel cinétique réduit, parfois nul, en tout cas limité et sa réceptivité n'est pas comparable. La dépression hypophysaire joue alors dans le sens d'une dépression des lignées immunocytaires du porte-greffe.

3° Ainsi la môle, colonie cellulaire de sexe et de caryotype embryonnaires, constitue après l'expulsion foetale une rémanence dysplasique de l'embryon.

Quel est son destin ? — Elle est le siège d'une cytolysse avec disparition ou continue à proliférer dans 10 % des cas.

a) Son devenir normal est de disparaître. Parce que l'arrêt de la grossesse annule sa finalité biologique. La condition d'une active cytopoïèse étant la sollicitation fonctionnelle, la môle devient une ethnie biologiquement aberrante à l'arrêt de la grossesse. Les cellules trophoblastiques rémanentes sont alors d'autant plus fragiles que l'hôte récupère à l'arrêt de la gravidité sa modulation hypophysaire somatotrope et l'in-

(1) Cette dépression histo-immunologique n'est d'ailleurs que la traduction particulière d'un processus étendu à l'ensemble des colonies somatiques maternelles et qui provoque l'arrêt immédiat du développement statural chez la jeune femme gravide quand son organogénèse n'est pas encore mature.

Corollairement, on conçoit la fréquence des pertes dans les mêmes conditions d'âge, quand les récepteurs somatiques maternels encore en cours de développement restent en compétition de réceptivité active.

tégrité de son potentiel immunologique. Il se débarrasse d'un greffon non autoplasmique, d'autant plus facilement que l'hypophyse perd son hypersécrétion et son tropisme privilégiés gravidiques et carence ce récepteur inutile. La moindre cytolysé additionnelle, quel que soit le procédé : chirurgical, cytotoxique, radiothérapique, complète ce processus.

b) Son évolution peut être de se fixer et de proliférer. Par quel mécanisme ?

1) Soit parce que l'hyperstimulation hypophysaire gravidique se maintient, ce qui favorise la fixation du greffon. Soit même qu'elle soit constitutionnelle. Il existe une variance statistique nette en faveur des états d'hyperpituitarisme réel ou fonctionnel.

C'est ainsi que les races présentant des stigmates biométriques d'hyperpituitarisme fonctionnel, comme en Indochine où les données statistiques sont bien établies, induisent notablement plus de môles que les races plus développées somatiquement. Mais l'évolution chorio-épithéliomateuse en est par contre notablement plus rare que dans la race blanche occidentale, ou noire nigérienne par exemple, en raison même de la moindre stimulation permissive de la cytopoïèse. Ces deux phénomènes procèdent de la même cause.

2) Soit parce que la finalité supplétive de la colonie dysplasique molaire ne disparaît pas avec l'arrêt de la grossesse.

Ce qui se produit dans le cas où la maturation somatique du porte-greffe maternel n'est pas effectuée. Dans ce cas la sécrétion somatotrope chorionique peut conditionner en la justifiant biologiquement la survie et le développement du clône dysplasique.

3) Dans le cas où la colonie dysplasique a pu établir des colonies aberrantes, échappant donc à l'expulsion molaire, sa survie est fondamentale conditionnée par la masse totale cellulaire rémanente que constituent ces îlots métastatiques.

Ceux-ci se comportent alors comme des greffes homologues placées dans des conditions thermiques et nutritives idéales. Elles survivent si la compétition entre les lignées histo-immunitaires de l'hôte et la stimulation cytopoïétique de la greffe bascule en faveur de cette dernière.

A cet égard, et ceci constitue un exemple unique, le trophoblaste présente le caractère de sécréter lui-même la somathormone stimulatrice indispensable pour sup-

porter une cytopoïèse active. C'est la raison essentielle pour laquelle l'évolution bénigne ou maligne se résoud uniquement à l'importance du développement massif de la dysplasie. Dès que sa sécrétion endocrinienne propre excède le potentiel de rejet immunologique de l'hôte, la compétition entre les deux mécanismes antagonistes bascule en sa faveur. Le chorio-épithéliome réalise ainsi la procédure expérimentale habituelle de greffe néoplasique promue et favorisée par l'injection d'hypophysostimuline à l'hôte.

C'est pourquoi :

a) Il est nécessaire que la masse cellulaire sécrétante soit suffisante pour déborder le potentiel de rejet par l'hôte. Au même titre que dans la grossesse, il est indispensable que la sécrétion hypophysaire soit suffisante pour maintenir la greffe homologue embryonnaire non histocompatible jusqu'à l'organisation du relai placentaire.

b) Cette notion de masse nécessaire à la promotion et à l'établissement du clone dysplasique est remarquablement pressentie par M. et H. Hinglais : « L'évolution favorable ou défavorable est déterminée par l'importance quantitative relative des métastases ».

c) Si l'on admet comme probable, sinon évident, que la masse cellulaire est proportionnelle à la sécrétion, on remarque que le chorio-épithéliome est décelé après gestation molaire par des critères quantitatifs de la courbe de la réaction d'Ascheim-Zondek.

d) Même à la phase clinique asymptomatique, on peut poser un diagnostic précoce certain par les « réactions quantitatives en série » de Brindeau-Hinglais. On ne voit pas pour quelle raison la sécrétion des autres hormones placentaires, comme la somathormone, ne serait pas similaire à celle des œstrogéniques qui sont les plus remarquées parce que les plus remarquables et l'on peut présumer que leur taux varie avec celui de la masse sécrétante chorionique. Or, c'est l'élément quantitatif de la réaction qui permet le diagnostic :

« Dans le chorio-épithéliome, le taux hormonal atteint 15 à 20.000 unités-lapine, tandis que dans la grossesse normale il évolue entre 1.000 et 4.500 unités, et donc l'élément de développement massif est fondamental ».

e) La régression est toujours consécutive à la réduction de la masse dysplasique. « Si l'élimination du foyer principal est précoce, les métastases occultes qui sont déjà

constituées guérissent pratiquement toujours spontanément » (Hinglais).

f) Le chorio-épithéliome apporte le plus gros lot de guérisons spontanées de cancer et pourtant son potentiel d'essaimage métastatique est élevé et précoce. Il serait paradoxal que plus les protéines immuno-incompatibles qu'il constitue sont abondantes, moins les réactions immunitaires de rejet du porte-greffe soient intenses. On pourrait arguer que l'antigénicité de la greffe déborde ces réactions, ce qui conduirait à admettre que le clône dysplasique est massif dès son apparition.

En réalité, la masse antigénique ne peut s'implanter que si la stimulation qui conditionne sa cytopoïèse excède le potentiel immunologique de rejet de l'hôte, par un processus identique à celui de la grossesse.

g) La sécrétion endogène de stimulines par le chorion, ortho ou dysplasique, explique l'extrême évolutivité de cette néoplasie qui est capable, fait unique, de sécréter sa propre hypophysio-sécrétine-like. Mais son extrême fragilité, qui entraîne son éradication par le simple fait d'une réduction massive, quel que soit le procédé qui la provoque (chirurgical, cytolysé physique ou toxique) procède du même mécanisme. En effet, en réduisant la masse dysplasique, non seulement on permet aux réactions immunitaires de rejet de ne plus être débordées, mais on réduit simultanément la sécrétion endogène stimulatrice.

h) La masse dysplasique étant généralement la plus abondante au niveau du foyer primitif, avant que l'évolution métastatique ne soit avancée, l'éradication du foyer principal rééquilibre l'antagonisme immunitaire du porte-greffe et le potentiel stimulateur endogène de développement de la greffe.

D'autant plus que la sollicitation sécrétoire préhypophysaire induite par une colonie en active cytopoïèse risque de bloquer le caractère hypersécrétoire gravidique de l'hypophyse et d'empêcher son retour normal à une quiescence post-gravidique.

C'est pourquoi « si l'élimination du foyer principal est suffisamment précoce, les métastases occultes qui sont déjà constituées guérissent pratiquement toujours spontanément. L'exception est la non-guérison » (Hinglais).

i) L'évolution clinique traduit parfois la dynamique opposant les deux processus de rejet immunitaire et d'auto-implantation et « dans certains cas, les métastases apparais-

sent après l'intervention (hystérectomie), durent quelques mois et disparaissent » (Fauvet).

Il reste que le développement du clône molaire est conditionné par un facteur de masse cellulaire et partant par une stimulation de sa cytopoïèse prévalant sur le processus immunitaire de rejet.

Cette stimulation procède, non seulement d'un facteur exogène, mais aussi endogène proportionnel à sa masse, ce qui rend la dysplasie simultanément extrêmement évolutive mais aussi extrêmement fragile à toute réduction ou cytolysse de cette masse.

3. — COLONIE DYSPLASIQUE A CYTOPOÏÈSE INCONTROLÉE : LE CANCER.

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

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

Les colonies cellulaires disposent d'un patrimoine génétiquement déterminé et rigoureusement défini. Lorsque leur maturation adulte est effectuée, ce stock cellulaire se compose :

- de cellules génératrices en phase de division, donnant naissance à des cellules-filles fonctionnelles ;
- de cellules en phase de repos mitotique constituant une réserve quiescente.

Le stock des cellules génératrices est nanti d'un potentiel mitotique qui n'est pas indéfini mais limité ; de 50 à 100 divisions (Bourlière) (1).

(1) La fixation d'hydrogène radioactif (tritium) sur les composants de l'ADN cellulaire vient d'apporter une confirmation de la fonction exclusivement génératrice ou fonctionnelle de la cellule. Cette méthode d'autoradiographie démontre « qu'en processus normal, une cellule-mère se divise en deux cellules-filles dont une seule pourra se diviser par la suite » (R.V. Presse Médicale 12-X-68).

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

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

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

Parmi ceux-ci, les cellules dont le contrôle de la mitose est lésé par une mutation portant sur la cinétide constituent des éléments compensateurs les plus favorables en raison de la rapidité de suppléance qui s'attache à leur pouvoir prolifératif. « Bien des apparences inclinent à penser qu'une grande activité règne dans une tumeur cancéreuse. Ces grands éléments, qui se colorent bien, ont toutes les apparences d'une robuste santé, ce qui ne les empêche pas naturellement d'être mortels pour leur porteur » (Imbert).

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

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

Cette réaction de défense biologique est un processus qui n'a d'autre sens que d'assurer obstinément la fonction et la

pérennité de la lignée cellulaire « qui semble en définitive la seule loi fondamentale de la vie » (Abéloos). Le processus de cancérisation est une adaptation de la colonie cellulaire pour sa survie fonctionnelle et organique. Il répond à la règle de Spencer : « La vie est l'adaptation continue de relations internes à des relations externes ».

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

Ce schéma liminaire est simple, trop peut-être. Nous nous proposons de démontrer qu'il est cohérent avec toutes les données biologiques et pathologiques.

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

La cancérisation est un processus de suppléance homéostatique.

*A. — Révision du postulat d'agressivité,
et rappel du principe fondamental de Cl. Bernard.*

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

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

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

D'ailleurs, le fait qu'un processus aussi fréquent que la cancérisation puisse présenter un caractère d'agressivité systématique n'a pas laissé d'étonner tous les biologistes. Lecène traduit l'opinion générale : « C'est un fait absolument unique, sans ana-

logie avec tout ce que nous connaissons actuellement de l'évolution des maladies humaines ou animales ».

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

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

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

Ce qui explique la conclusion désabusée : « les fondamentalistes, qui considèrent volontiers qu'il est trop tôt pour que démarre la recherche appliquée au cancer, puisqu'ils n'ont pas encore découvert tous les mécanismes intimes du fonctionnement cellulaire, n'ont pas encore permis, par leurs travaux, de guérir un seul cancéreux » (G. Mathé).

En fait, aucune réaction physiologique ou tissulaire n'est a priori neutre et indifférente. Elle correspond toujours à une action dirigée dans le sens de la défense de l'intégrité tissulaire. « Tout fait pathologique n'est qu'un dérèglement d'un phénomène physiologique normal » (Holpern). La physiologie et l'his-

topathologie ne sont d'ailleurs que l'analyse de ces réactions. Il serait inconséquent que la cancérisation échappât à cette loi.

Certes les réactions de défense peuvent être excessives, dépasser leur objectif et devenir nuisibles. Le vomissement émonctoïre des intoxications peut être incoercible, la cicatrisation peut être chéloïdienne, la consolidation osseuse peut devenir exostotique et exubérante, la fièvre accélératrice de la multiplication des cellules de défense peut devenir une hyperthermie léthale, la toux expulsive de la bronchorrhée peut être asphyxiante, mais fondamentalement et essentiellement toutes les réactions sont favorables à l'organisme. Cette finalité permanente n'est jamais en défaut, mais peut être abusive.

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

B. — *L'appauvrissement cellulaire inducteur de la suppléance cancéreuse.*

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

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

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

2. — Tous les facteurs agressifs sont cytolitiques et le temps ne fait que traduire la sommation de leurs effets. Mais on peut accélérer cet appauvrissement et provoquer ainsi une sénescence prématurée favorisant le processus cancéreux. La clinique a d'ailleurs retenu la valeur d'états précancéreux de toutes les affections chroniques ou prolongées ou dues aux rayonnements ionisants. Pour ne prendre qu'un exemple : « l'âge moyen des malades atteints de recto-colite compliquée de cancer est de 15 à 20 ans plus jeune que l'âge moyen de ceux présentant un cancer du colon sur un intestin préalablement normal » (Saegesser).

C'est pourquoi il importe que l'involution des diverses colonies somatiques se fasse isochroniquement. La déficience prématurée d'un groupe cellulaire par rapport aux autres le surcharge dans son potentiel fonctionnel et favorise la promotion de cellules dysplasiques supplétives pour maintenir l'équilibre homéostatique.

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

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

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

ce fait la promotion supplétive de mutants dysplasiques des ethnies les plus appauvries et les plus défailantes.

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

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

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

En fait, n'est connu que le cancer qui réussit ; lorsqu'il reste paucicellulaire, il est totalement méconnu. Les biopsies systématiques chez le vieillard nous éclaire sur l'extrême fréquence de ces formes commensales. Dans les cas où la régulation humorale par feed-back est directe, ce commensalisme devient symbiotique et nous verrons par exemple que ce mécanisme explique les aberrances parathyroïdiennes.

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

L'appauvrissement d'une ethnie induit une hyperplasie compensatrice d'individus cellulaires dysplasiques lorsque la réserve

quiescente est épuisée ou insuffisante pour maintenir l'homéostasie spécifique.

C. — *L'altération cellulaire.*

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

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

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

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

Au fur et à mesure que l'organogénèse se complète et qu'une colonie cellulaire accède à son état terminal adulte, chaque mutation présente une traduction de plus en plus réduite, la descendance affectée étant elle-même de plus en plus limitée en nombre et différenciée. C'est ainsi que les mêmes facteurs mutagènes sont plus actifs aux stades initiaux de l'embryogénèse. Par contre, au stade ultime de la maturation de la colonie, les cellules-filles deviennent amitotiques et la mutation devient inapparente. Il est évident qu'un syndactylie ou une phocomélie sont plus caractéristiques qu'une altération de chondriome. Mais la structure germinale, embryonnaire ou somatique du génome étant identique, les mêmes lois régissent ses mutations.

On peut les résumer ainsi : les mutations apparaissent brusquement, sont totales d'emblée et héréditaires. Les mutants surgissent au hasard parmi des milliers d'individus soumis aux mêmes conditions. Les mutations sont d'amplitude quelconque, peuvent affecter toutes les colonies cellulaires et dans tous les sens.

D. — *Fréquence des mutations.*

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

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

Divers auteurs, à la suite de Müller, par la méthode C I B, indiquent que la fréquence des mutations produites augmente avec l'intensité des radiations. « Expérimentalement il existe entre la dose et le nombre de mutations ponctuelles radio-induites une réaction linéaire. La dose capable de doubler le taux des mutations est comprise entre 30 et 200 rad chez l'animal et probablement chez l'homme » (Comité OMS). Et, « depuis le bombardement d'Hiroshima jusqu'à ce jour, on estime que les différents essais thermonucléaires ont fait s'accroître cette radioactivité permanente dans laquelle nous baignons d'au moins 1 r » (Roberet).

Ce taux moyen est d'ailleurs celui de la tératologie. Quatre enfants sur cent naissances viables présentent une malformation plus ou moins importante. Il convient d'ajouter celles qui « ne sont pas évidentes, macroscopiques, et celles qui sont léthales (40 % des pertes présentent des anomalies du caryotype). Ces dernières présentent un taux de fréquence similaire chez les mammifères. « Dans toutes les espèces animales, une forte proportion d'œufs fertilisés dégénèrent et sont résorbés sans avoir donné de développement embryonnaire appréciable : furets 24 %, lapins 40 %, juments 48 % (sur 28.000 fécondations), rats et souris 30 %, opossums 38 % et truies 30 % » (Hinglais). Hertig a trouvé dans les avortements spontanés 48 % d'œufs pathologiques. Ces malformations de l'œuf entraînent des avortements précoces : selon Mall les 4/5^e des œufs expulsés

au cours du premier mois seraient anormaux, la moitié au cours du 2^e mois, une proportion moindre ultérieurement.

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

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

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

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

Elles mettent aussi en évidence le fait qu'une anomalie congénitale fragilise la structure du génome et favorise le mutant dans sa compétition avec les lignées orthoplasiques : « C'est ainsi que les chances de devenir leucémique sont beaucoup plus élevées pour le jumeau homozygote d'un leucémique que pour un sujet quelconque, que les mongoliens ont 20 fois plus de chance que les enfants normaux d'être atteints de leucémie, que la fréquence de celle-ci est particulièrement élevée chez les mongoliens porteurs de la trisomie 21 », que « l'immense majorité

des leucémies myéloïdes chroniques présente une anomalie du chromosome 21, que les enfants atteints de tumeur de Wilm présentent de fréquentes anomalies congénitales ». Schaffer insiste sur le rapport des altérations chromosomiques ou la présence de gènes défectueux avec l'apparition des tumeurs malignes.

Ces altérations du génome interviennent en favorisant l'induction de mutants. Mais, de toute manière, celle-ci est permanente si l'on tient compte qu'une ethnie cellulaire présente un nombre d'individus excédant celui d'une espèce zoologique. Elles interviennent surtout du fait que la viciation du génome le fragilise et affaiblit son pouvoir de compétition avec le clone dysplasique.

Ces aberrations chromosomiques sont le résultat d'un accident dû à des facteurs d'environnement ou se situent au moment de la méiose des cellules germinales : « l'incidence familiale de certaines affections telles que le rétinoblastome, le mélanome, a une base génétique certaine » : d'autres tumeurs (xeroderma pigmentosum, neurofibromatose) sont génétiquement déterminées.

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

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

E. — *Conditions de dominance du mutant.*

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

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

Ainsi, trois processus se conjuguent :

- l'appauvrissement du stock des cellules-mères ;
- la réduction et l'épuisement de la réserve quiescente provoquant le besoin de suppléance ;

— l'augmentation du nombre des mutants, dont les plus remarquables sont ceux dont la régulation mitotique est altérée.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Cette nécessité provoque la disparition de l'immense majorité des mutants, la cellule différenciée orthoplasique étant parfaitement adaptée à son rôle métabolique. Pour que l'association, de « fermée » devienne « ouverte », il faut qu'une déficience de la colonie soit assez profonde et prolongée pour infléchir la compétition en faveur du mutant en dépit du fait qu'il est fondamentalement un taré fragile (1).

4° Il faut qu'il ait une « place à prendre » et la « dimension des populations est l'un des facteurs dominants dont dépendent les chances de fixation d'une mutation ». Il est constaté que

(1) La fragilité constitutionnelle du mutant rejoint l'hypothèse des combinaisons interdites : « La modification du dosage génique qui entraîne une aneuploïdie fait sans doute dévier certaines voies métaboliques aux dépens d'autres voies. Certaines combinaisons caryotypiques seraient donc interdites car non compatibles avec la survie des cellules anormales » (Lejeune).

« dans les populations réduites, la sélection est moins efficace » (Simpson), la compétition s'affaiblit et la symbiose des deux lignées est favorisée.

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

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

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

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

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

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

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

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

D'ailleurs, la caryotypie apporte la preuve de cette compétition entre les deux clones. Ainsi « la présence du chromosome

Ph1, "variant commun" au cours de la leucémie myéloïde, a été maintes fois vérifiée et sa fréquence augmente au cours des poussées, diminue au cours des rémissions » (Turpin).

F. — *Mutations affectant la cinétide.*

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

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

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

Le rôle du centromère est démontré dans les « misdivisions » par les multiples affections conditionnées par des ruptures ou anomalies à son niveau, rendant évident son tropisme fusorial.

La plupart des processus malins se caractérisent par des clones cellulaires présentant des anomalies chromosomiques acquises. L'exemple le plus typique est le chromosome Philadelphie, correspondant à un élément 21 qui a perdu partiellement son bras long, pathognomonique de la leucémie myéloïde chronique. Ce clone cellulaire mutant présente des caractères de dominance sur la colonie cellulaire saine. D'autres processus malins, sans altération caryotypique, mais avec perte de la régulation mitotique, sont induits par des mutations portant sur le centrosome.

Parmi tous les facteurs mutagènes, les ribovirus constitués d'ARN paraissent électifs pour induire des mutations portant sur la cinétide : leur survie est précisément conditionnée par l'ARN.

En effet, « le virus peut libérer son acide nucléique pour l'accrocher à un gène afin de pouvoir se multiplier avec lui, la preuve étant faite, par les expériences en phosphore radioactif, qu'à ce moment le virus se substitue à la cellule comme bénéficiaire des synthèses que celle-ci effectue ».

Parasitant la cinétide, s'y substituant, la remplaçant, les ribovirus usurpent son rôle dans le déterminisme de la division cellulaire. Leurs propres divisions induisent alors celles de la cellule jusqu'à ce que les réactions anti-infectieuses et immuno-

logiques les détruisent avec comme résultat un appauvrissement de la colonie, variable avec la durée de l'infection virale et sa virulence.

Comme n'importe quel autre gène, la cinétide peut être altérée par de multiples agresseurs mutagènes mais les épidémies de type infectieux des leucémies africaines sont suggestives d'une telle induction virale avec prolifération présentant tous les caractères de transmissibilité et de syndrome infectieux. Dans de tels cas, l'épuisement de la colonie orthoplasique est particulièrement rapide car, dès que la cellule constitue sa structure chromatique prémitotique à la prophase, l'infestation virale se produit, favorisant ainsi de plus en plus la lignée dysplasique et expliquant le caractère suraigu de l'évolution.

Quel que soit le facteur mutagène, quelle que soit en outre sa modalité d'action, directe ou due à une activation lysosomiale modifiant structurellement les chromosomes avec rupture des chromatides, l'altération centrosomique, si elle réalise la forme la plus pure de dysrégulation de la mitose, n'est pas exclusive.

« Des tumeurs histologiquement voisines ou identiques et de même origine ne comportent pas toujours apparemment les mêmes anomalies caryotypiques. De nombreux cytogénéticiens estiment que les modifications chromosomiques varient avec chaque tumeur, et qu'aucun variant commun, qu'aucune anomalie systématisée ne peut être actuellement reconnue » (Spriggs). D'ailleurs, « l'existence de plusieurs populations cellulaires simultanées différant par leur caryotype a été constatée dès les premiers examens chromosomiques de cellules cancéreuses » (Lejeune). En résumé, « alors que les cellules des tumeurs bénignes ont une quantité d'ADN correspondant à une constitution diploïde, on observe dans la cellule cancéreuse deux grands types d'anomalies : anomalies de nombre et anomalies de structure. Les anomalies de nombre constituent des modes aneuploïdes, avec un ou plusieurs modes anormaux coexistant dans la même tumeur. Les modes observés sont très variables : hypodiploïdes le plus souvent proches de la diploïdie ou de la triploïdie, 70 à 80 chromosomes par exemple, parfois proches de la tétraploïdie ; la polyploïdie peut être considérable : 600 à 1.000 chromosomes. Les anomalies de structure sont elles aussi très variables » (Lejeune, Berger).

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

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

Schématisation de la carcinogénèse.

1° Induction de la néoplasie.

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

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

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

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

Dès 1951, il apparaissait « qu'en réalité la cancérisation est encore beaucoup plus fréquente qu'on ne peut le penser » et que « la guérison » spontanée « du cancer microscopique peut être envisagée » (Driessens). Cette guérison s'effectue par le manque de promotion de la cellule dysplasique ; elle constitue un processus permanent et fondamentalement inactif par absence de conditions nécessaires pour assurer cette promotion.

2° Commensalisme de la néoplasie.

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

La « dimension de la population » cellulaire étant un facteur dominant, quoique non exclusif, les chances de survie de la cellule mutée sont « majorées dans les populations réduites », donc dans les groupements cellulaires numériquement appauvris et de ce fait fonctionnellement déficients.

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

3° Symbiose.

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

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

4° Promotion de la néoplasie.

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

Tous les facteurs défavorables aux clones cellulaires normaux : hypoxie ; carences enzymatiques ; appauvrissement virtuel de la colonie par surcharge fonctionnelle ; appauvris-

sement par amputation, intoxication, altérations microbiennes prolongées ; stimulations cytopoïétiques anaboliques ou préhypophysaires excédant le potentiel de réponse de la réserve quiescente,

concourent par le fait même à imposer la lignée mutée qui :

- peut survivre et se développer en hypoxie ;
- se contente pour ses divisions de catalyseurs de substitution ;
- répond d'autant plus facilement à toute stimulation cytopoïétique de la colonie que la surcharge fonctionnelle ou l'appauvrissement cellulaire rendent son rôle supplétif plus indispensable pour le maintien de l'homéostasie ;
- n'est pas limité dans son potentiel mitotique si sa cinétique est dysrégulée.

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

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

La compétition avec les clônes orthoplasiques reste ouverte et si la nécessité de vicariance disparaît, elle s'effectuera encore en faveur des clônes cellulaires sains.

Toutefois un danger se précise. L'effet du feed-back et l'homéostasie constituent les éléments essentiels de la cinétique cellulaire. Ils dépendent de la concentration plasmatique en déchets cellulaires ou produits métaboliques spécifiques de la colonie. L'incitation mitotique se maintient ainsi normalement autour d'un point de constance. Elle risque alors de basculer au profit du clône dysplasique.

5° Dominance de la néoplasie.

A cette phase de développement de la lignée dysplasique, ce mécanisme est en effet modifié par deux effets complémentaires :

- une incitation mitotique moindre pour les clônes cellulaires sains ainsi suppléés et consécutivement une diminution de leur stimulation cytopoïétique. Cette carence progressive favorise la lignée néoplasique.
- une réponse plus rapide et de plus en plus prioritaire du clône dysplasique à l'incitation mitotique. En effet, le feed-back freine aussi le clône néoplasique et stabilise son développement, cet effet régulateur se produisant même en milieu artificiel de culture. Toutefois, dès que

l'abaissement de la concentration cyto-métabolique spécifique de la colonie, provoquant un déséquilibre homéostasique, déclenche les divisions, la lignée néoplasique favorisée par sa rapidité mitotique répond avec priorité. Elle rétablit rapidement un taux humoral normal tout en freinant ainsi prématurément les mitoses des clones cellulaires sains, ce qui concourt à accentuer progressivement leur déficit physiologique. L'association de ces deux effets simultanés se résout à une variation des masses proportionnelles ortho et dysplasiques. On sait à quel point ce facteur est fondamental. Il conditionne l'importance de la précocité de l'éradication du clone dysplasique. La dominance du clone dysplasique ne répond pas en effet à une fonction linéaire mais suit une courbe exponentielle, d'où l'importance majeure de détruire le clone en début de courbe.

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

6° Prévalence de la néoplasie. - Cancérisation.

Son action a dépassé alors la finalité supplétive, est devenue substitutive au lieu de complémentaire. Il devient alors envahissant et physiologiquement parasitaire pour les clones sains qui perdent progressivement leur incitation mitotique.

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

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

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

Ce processus correspond à une extension de la loi de Wolff : « La différenciation et la croissance des organes se poursuit automatiquement, indépendamment, presque aveuglément ». Et la maturité acquise, ils maintiennent obstinément leur fonction en utilisant tous les individus pour lutter contre l'involution et

se pérenniser, obéissant à la loi biologique fondamentale qui est la perpétuation des espèces.

7° Essaimage métastatique.

Le réseau lymphatique et veineux draine les cadavres cellulaires qui ne desquament pas à l'extérieur des épithéliums ou dans les lumières glandulaires.

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

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

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

Dans le cas d'une prolifération tumorale inflammatoire ou bénigne, toute cellule migrant dans l'aire anhiste sous-basale meurt par hypoxie, est charriée par drainage lymphatique ou veineux et la discontinuité disparaît immédiatement, soit par glissement cellulaire péricentral, soit par comblement fibreux. Dans le cas de tumeur dysplasique, l'hypoxie induite par de telles conditions n'est ni létale ni même inhibitrice des mitoses (Warburg).

C'est pour la même raison que la cellule dysplasique peut survivre, se greffer et proliférer dans les lymphatiques.

8° Précocité de l'ensemencement métastatique.

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

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

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

« Dans les tumeurs des tissus mésenchymateux et des glandes endocrines où la circulation est de type sinusoidal, les cellules cancéreuses sont d'emblée en contact direct avec le courant sanguin et y desquament ». On peut étendre cette notion de drainage lympho-veineux à toutes les néoplasies épithéliales ayant rompu la basale : « la diffusion du processus cancéreux

est extrêmement précoce et tout porteur de tumeur maligne, même extrêmement petite, doit être considéré comme ayant déjà des cellules cancéreuses répandues largement dans son organisme » (Driessens).

9° Promotion et fixation de l'ensemencement métastatique.

La cellule essaimant se trouve dans des conditions de survie moins favorables que celles de la première cellule néoplasique génératrice pour plusieurs raisons : la suppléance homéostatique que réalise la tumeur primitive est déjà assurée. Ce facteur qui serait favorable au développement d'une nouvelle colonie n'existe donc pas, excepté dans le cas où la néoplasie primitive est elle-même incapable d'assumer la totalité de la suppléance ou si un développement trop rapide ou numériquement trop abondant provoque une avascularisation et une nécrose de la tumeur primitive.

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

Enfin, les déchets cyto-métaboliques du foyer primitif freinent par effet de feed-back sa propre cytopoièse et inhibent celle d'autres foyers, ce mécanisme étant observé en culture où les lavages et repiquages sont les équivalents du jeu des émonctoires *in vivo*.

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

10° Biologie de la métastase fixée.

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

1) En effet, tant que la tumeur primitive reste localisée dans la sphère neuro-vasculaire de l'organe, elle en suit les cycles et rythmes métaboliques.

La colonie lointaine n'est plus sujette à un tel contrôle. Elle se comporte comme une simple culture de tissu dans des conditions thermiques et nutritives les meilleures. Elle est insensible à la régulation nerveuse et vasculaire de l'organe originel et n'est susceptible de répondre qu'aux incitations humorales.

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

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

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

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

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

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

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

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

Deux cas se présentent alors :

- a) Le cancer concerne une colonie cellulaire ayant normalement une fonction endocrine.

« L'imprégnation de l'organisme par les hormones n'est pas permanente ; il se produit des bouffées de sécrétion par lesquelles les phénomènes sont lancés et peuvent, pendant un certain temps, se poursuivre de façon quasi autonome » (Bounhiol). Lorsque les métastases, libérées du « champ métabolique » et du contrôle régulateur nerveux, participent à la fonction ou l'assument, ces bouffées sont remplacées par une stimulation permanente de niveau de plus en plus élevé au fur et à mesure de leur développement massique. Elle est épuisante pour les autres colonies cellulaires corrélatives qui doivent équilibrer leur métabolisme pour maintenir l'homéostasie.

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

- b) Le cancer concerne une colonie cellulaire n'ayant pas de fonction endocrine.

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

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

11° Rupture de l'homéostasie.

Toutes les dys-synergies vont alors s'accroître et provoquer la rupture léthale de l'homéostasie.

Cette phase terminale a surtout inspiré les thérapeutes. Le marasme de l'économie est pourtant riche en réactions excessives des corrélations inter-tissulaires et le biologiste commence à démêler dans cet écheveau d'intrications complexes divers phénomènes spécifiques de chaque ethnologie cellulaire, comme les états paranéoplasiques.

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

- élévation progressive des niveaux homéostatiques de chaque ethnie cellulaire dans le but de maintenir leur équilibre (comme l'hyperéosinophilie des néoplasies viscérales) ;
- prédation abusive ou exclusive de certains anabolites par le clône en cytopoièse indéfinie ;
- dérivation privilégiée puis exclusive des stimulines hypophysaires, par la dysplasie, participant à induire l'hypoplasie somatique globale et le déficit fonctionnel qui lui est corollaire ;
- captation et catabolisme abusif des autres hormones stimulatrices ou de leurs précurseurs, comme dans le cancer mammaire ;
- stimulation anormale d'ethnies cellulaires orthoplasiques dont l'hypercytopoièse est induite par les reliquats de la chaîne hypopho-stimulatrice après captation du site actif par la dysplasie (états para-néoplasiques) ;
- viciation métabolique tenant au fait que la dysplasie acquiert une fonction endocrine alors que la colonie-mère est nantie d'un rôle exclusivement exocrine (protéinolyse générale du cancer glandulaire gastrique qui y associe la négativation immédiate des stimulines hypophysaires par les ferments digestifs).

L'association variable de ces divers processus entraîne la léthalité du soma.

Nous nous proposons de reprendre l'examen plus exhaustif de ce mécanisme de la carcinogénèse à ses diverses phases et sous ses diverses modalités.

Il n'est aucune autre affection pour laquelle on dispose de renseignements histologiques, cliniques et statistiques aussi abondants. Il n'en est aucune autre pour laquelle ces données restent aussi mystérieuses, contradictoires parfois, paradoxales souvent et sans lien apparent.

Nous proposons au lecteur de se situer au niveau de la colonie cellulaire et d'observer comment le mécanisme supplétif invoqué constitue le schéma conducteur permettant de les intégrer.

Nous examinerons successivement :

La justification de la conception supplétive homéostasique.

Les rapports de masse.

Les facteurs généraux de la carcinogénèse.

Les facteurs électifs de la carcinogénèse.

Le processus métastatique.

Les caractères évolutifs de la cancérisation.

Les greffes.

Les guérisons spontanées.

Les localisations diverses.

Les mythes pathogéniques actuels.

La prophylaxie.

Le fondement biologique de la procédure d'éradication de la dysplasie.

GLOSSAIRE

— A —

ACROMÉGALIE : affection caractérisée par une hypertrophie du squelette et des viscères, s'accompagnant de gigantisme lorsqu'elle survient à la puberté, généralement due à une tumeur de l'hypophyse.

ACROMÉGALOÏDISME : syndrome rappelant l'acromégalie, mais sans atteinte hypophysaire.

AKINÉTIQUE : dépourvu de potentiel divisionnel ou hors phase divisionnelle.

ALLÈLE : Gènes localisés au même endroit dans les chromosomes (locus du gène).

AMPHIMIXIE : fécondation par réunion de cellules mâle et femelle provenant de deux individus différents.

AMYOTROPHIE : atrophie musculaire.

ATYPIC : Caractère de ce qui n'est pas conforme à un type ou au type courant.

— C —

CARCINOGÉNÈSE : formation d'un cancer.

CARCINOME : carcinomatose. Tumeur maligne d'un tissu épithélial.

CARYOCINÈSE : synonyme de « mitose » (mode de division de la cellule).

CENTRIOLES : cylindre autoreproductible qui, associé à un autre, constitue la partie centrale du centrosome.

CENTROMÈRE ou **CINÉTOCHORE** : constriction locale du chromosome au niveau

de laquelle celui-ci s'insère au fuseau lors de la division cellulaire.

CHONDROCYTE : élément cellulaire des cartilages.

CLONE : ensemble des cellules issues de la même cellule originelle.

CORTICOTROPHINE : hormone d'origine anté-hypophysaire excitant la sécrétion de la substance corticale de la capsule surrénale.

CYTOLYSE : dissolution ou destruction des cellules.

CYTOPOÏÈSE : multiplication cellulaire.

— D —

DYSPLASIE : altération portant sur la division cellulaire, ou lignée cellulaire dont la division est altérée.

— E —

ERYTHROCYTE : ou **Hématie** ou **globule rouge** du sang.

ERYTHROPOÏÉTIQUE : qui se rapporte à l'érythropoïèse (formation des érythrocytes).

EXOPHTALMIANTE (exophtalmie) : saillie, protrusion plus ou moins accentuée du globe oculaire hors de l'orbite.

— F —

FEED-BACK : rétro-action.

— G —

GÉNOME : ensemble des chromosomes.

— H —

HOMÉOSTASIE : maintien des constantes biologiques.

HYPERPLASIE : augmentation du développement cellulaire.

HYPOPLASIE : diminution du développement cellulaire.

— K —

KARYOKINÈSE : voir Caryocinèse, Mitose.

— L —

LÉTHALITÉ : mort.

— M —

MÉLANOPHORE ou **CHROMATOPHORE** : cellules porteuses de pigment.

MÉTAPHYSE : portion d'un os long comprise entre l'épiphyse et la diaphyse.

MÉTASTASE : extension cancéreuse hors du siège primitif.

MYOFIBRILLE : élément caractéristique de tout tissu contractile, se présentant sous forme de filament long et grêle, dont la morphologie est différente selon le type de muscle auquel il appartient.

— N —

NÉOPLASIE : dysplasie cancéreuse, cancer.

NYCTHÉMÉRAL : qui est associé à l'alternance du jour et de la nuit.

— O —

ONTOGÉNÈSE : série de transformations subies par un organisme animal ou végétal depuis la fécondation et jus-

qu'à la réalisation de sa forme définitive. Développement de l'individu par opposition à phylogénie, développement de l'espèce.

ORGANOGÉNÈSE : formation et développement des différents organes d'un organisme.

ORTHOPLASIQUE : dont la division est normale.

OXYPHORIQUE : qui concerne le transport de l'oxygène.

— P —

PHÉNOTYPE : type individuel résultant des actions exercées par le milieu extérieur sur le modèle héréditaire qui est le génotype.

POÉCLOTHERME : se dit des animaux à température variable.

PROGÉRIA : affection rare de l'enfant caractérisée par un nanisme accentué, de la maigreur, une apparence générale d'enfant prématurément vieilli.

— Q —

QUIESCENCE : repos.

— S —

SOMA : ensemble des cellules qui constituent un organisme, abstraction faite des cellules génitales ou germes.

SPLANCHNO-MÉGALIE : mégasplanchnie, augmentation du volume des viscères, dilatation des différents segments du tube digestif.

STÉNOSE : rétrécissement ou étroitesse anormale d'un canal ou d'un orifice organique.

SYMBIOSE : association durable et à bénéfice réciproque de deux organismes à besoins complémentaires.

— T —

TACTISME : sensibilité à certaine substance ou forme d'énergie.

TÉRATOLOGIE : étude des anomalies et des monstruosité des êtres organisés.

TABLE DES MATIERES

Le mythe du déterminisme humoral de la multiplication cellulaire dans l'ontogénèse	8
Définition de la colonie cellulaire	14
Constante massique des colonies cellulaires dans l'organogénèse	15
Le mythe de la dédifférenciation prémitotique	21
Déterminisme des limitations massiques phéno et génotypiques de la colonie cellulaire	26
La réserve quiescente	28
Rôle de la réserve quiescente	32
Coexistence et durée des colonies cellulaires	34
Altérations qualitatives des lignées cellulaires	36
Le mythe de la hiérarchie cellulaire	38
L'induction différenciatrice	40
Déterminisme limitatif de la variance phénotypique et de la variabilité individuelle	43
Limitations de l'hypertrophie compensatrice et des phénomènes de « régénération »	49
Limitation de l'hyperplasie inflammatoire	53
Déterminisme limitatif et totipotentialité de la sécrétion ante-hypophysaire	56
Applications du postulat de la totipotentialité de la sécrétion pré-hypophysaire	63
Déterminisme limitatif de la longévité du soma	78
Limitation et facteurs de variance de la longévité maximale	83
Déterminisme de la longévité maximale des mammifères	85
Variance biométrique de la longévité humaine	90
Déterminisme de la surmortalité masculine	96
Limite des variations biométriques contemporaines	102
Déterminisme de l'extinction des espèces géantes	109
Déterminisme des cycles reproductifs des vertébrés mâles	113
Colonie orthoplasique à cytopoièse contrôlée : le psoriasis	120
Colonie dysplasique à cytopoièse contrôlée : la môle hydatiforme ..	126
Colonie dysplasique à cytopoièse incontrôlée : le cancer	136
Glossaire	161