

Les travaux du Docteur André Gernez

Sauvegarde des documents du site :

<http://www.apag-asso.org/>

Alzheimer

p.3

Athéromatose

p.10

Autisme

p.18

Biologie de la Fonction Religieuse

p.25

Cancer

p.51

Myopathie

p.67

Premier écrit

p.108

Alzheimer

◆ ALZHEIMER ◆

Épilogue : argumentaire

Un siècle après son apparition (1906-2012) la maladie d'Alzheimer reste énigmatique, progressive et incurable.

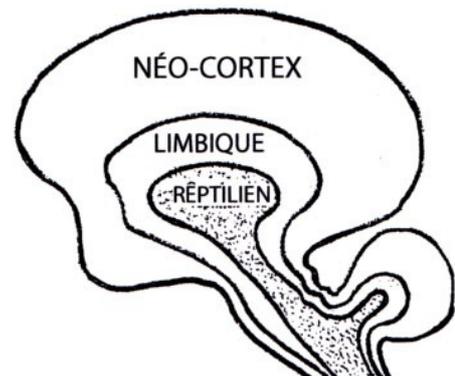
La fédération européenne de neurologie fait le constat de cet échec (Stockholm, 16^{ème} congrès).

Le Monde 15 septembre 2012	article suivant En bref
Maladie d'Alzheimer : des espoirs déçus	
Stockholm, envoyée spéciale médecine Alors que la stratégie thérapeutique visant les protéines bêta-amyloïdes a mobilisé beaucoup d'équipes et de financements, les résultats négatifs d'essais cliniques fragilisent l'un des piliers de la recherche dans cette maladie	
T⁺ Série noire dans la recherche de nouveaux traitements contre la maladie d'Alzheimer. En un mois, T⁻ trois molécules (deux visant à ralentir l'évolution de la maladie et une à la prévenir) ont échoué lors de vastes essais cliniques. Il en est ainsi du bapineuzumab, un médicament en phase finale d'évaluation dont les résultats, très attendus, ont été présentés mardi 11 septembre au 16 ^e congrès de la Fédération européenne des sociétés de neurologie (EFNS) à Stockholm (Suède).	

La reconnaissance de ce revers lève enfin l'hypothèque d'une erreur prolongée d'orientation consistant à attribuer à des protéines cicatricielles le décès des neurones qu'elles remplacent ; c'était confondre l'effet et la cause, le corbillard et le cadavre.

La voie est enfin ouverte pour reprendre le problème en commençant par définir la pathogénie limbique d'une maladie dont la progression est effrénée.

Selon l'un des vice-présidents de l'Association Alzheimer, Bill Thies, « nous sommes tout près d'une épidémie mondiale ». À moins d'un traitement miracle, le nombre de malades devrait quintupler dans les cinquante prochaines années et le nombre de personnes touchées dans les pays en développement devrait être multiplié par huit.



Avec l'âge, tous les organes constitutifs de notre organisme perdent des cellules ; c'est le classique "appauvrissement sénile des parenchymes"

Le cerveau ne fait pas exception mais **sa partie limbique a présenté en 1906 une raréfaction neuronale prématurée imprévue aboutissant à la démence**. C'est l'Alzheimer.

Quel est le facteur ayant introduit brusquement, massivement et inexorablement cette maladie dans le groupe restreint des sujets à risque.

- Ce facteur n'est pas génétique car il eut fallu que le génome d'une fraction de la population ait simultanément varié en 1906.
Il est donc acquis.
- La maladie ne peut s'exprimer histologiquement qu'à la présenescence parce que toute perte neuronale chez l'individu jeune est compensée par la réserve neuro-blastique quiescente locale.

PRÉCIS
D'ANATOMIE
PATHOLOGIQUE
—
GUSTAVE ROUSSY

Une blessure cérébrale pratiquée chez un animal jeune n'est suivie d'aucune gliose ; toute perte de substance est définitive et n'est point comblée par la glie néoformée.

La plupart des tissus de l'organisme sont en constant renouvellement, comme la moelle osseuse et la peau. Le tissu nerveux cérébral et de la moelle épinière était considéré, depuis la fin du siècle dernier, comme l'exception à cette règle. C'est pourquoi la découverte de Samuel Weiss et Brent Reynolds (University of Calgary, Canada), publiée cette semaine dans *Science* du 27 mars, est si surprenante.

Ces observations conduisent à la conclusion suivante : il persiste, dans le cerveau adulte de mammifère, un petit contingent de cellules souches puisque capables de donner naissance, à la fois à des cellules de la neuroglie et à des neurones, mais qui sont dans un état quiescent.

Impact Médecin - 30-III-02

- Cette traduction histologique tardive de la maladie en masque l'évolution muette pendant une ou plusieurs décennies avant sa manifestation clinique.

Au cours de cette période muette, on peut tout au plus définir les groupes à risque caractérisés par une hypoplasie innée ou acquise du stock-souche (démences familiales, hypothyroïdie, trisomie, traumatismes crâniens)

- L'évolution centrifuge de la lésion limbique accroît et diversifie l'expression clinique de la maladie jusqu'à ce que soit concerné le néo-cortex avec pour conséquence la démence.

Les lésions touchent de façon préférentielle le système limbique, mais aussi le néocortex (particulièrement les aires associatives pariéto-temporales, occipitales et préfrontales), ainsi que certains noyaux sous-corticaux.

JM N°309 - 23 MARS 1994

À mesure que la maladie se développe, les cellules présentes dans les zones du cerveau responsables de la mémoire et de la connaissance sont progressivement détruites.

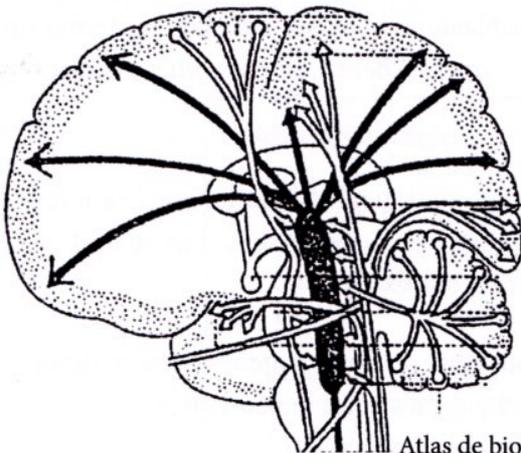
Office des publications officielles
des Communautés européennes
FISR 04/41B

© Communautés européennes 2006

Le problème à résoudre est donc de définir la nature du facteur déclenchant la maladie en 1906.

Le système limbique, initiateur de l'Alzheimer, est la couche cérébrale archaïque qui régit la vie émotionnelle et la religiosité.

Neurophysiologie

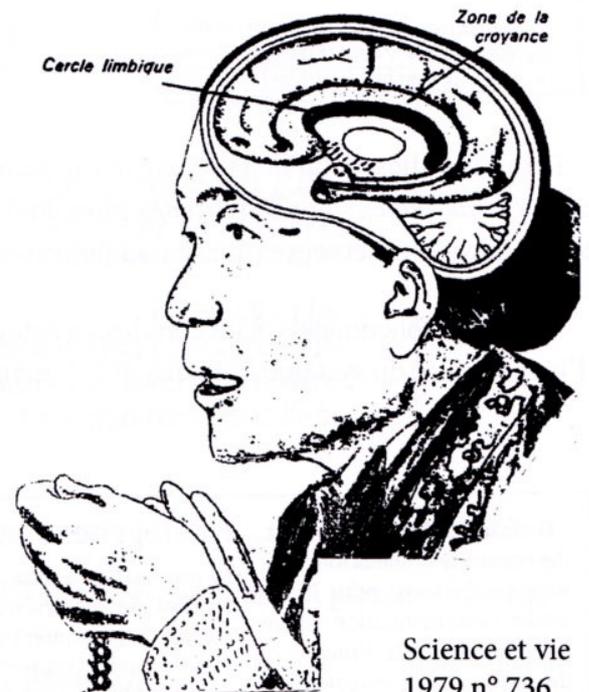


La vie émotionnelle et la croyance dépendent du système limbique.

De sorte que le cerveau archaïque active la zone frontale qui régit nos activités rationnelles mais nos raisonnements sont impuissants à interdire l'activité du cerveau limbique.

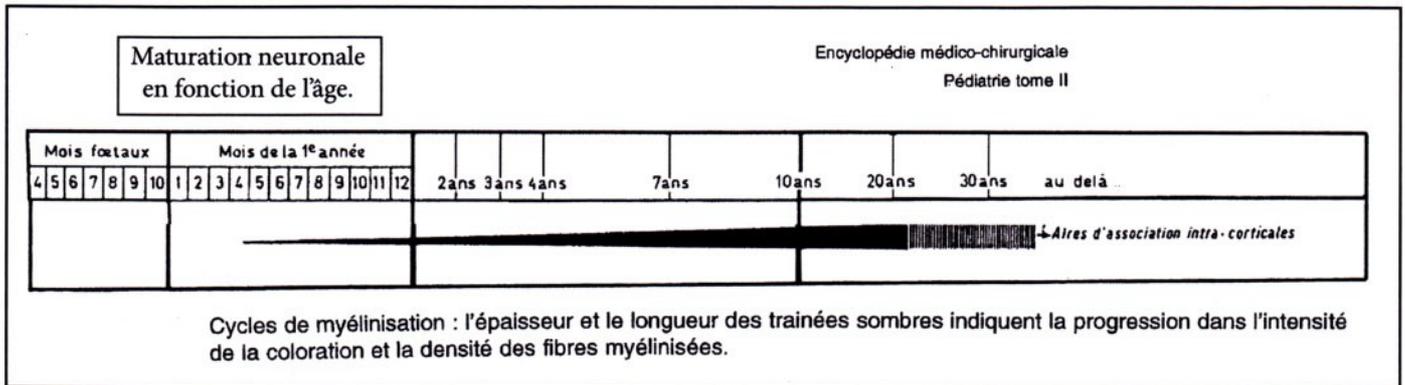
Le lobe préfrontal, celui de l'intelligence conceptuelle, peut refouler ou dévier les signaux limbiques mais aucun raisonnement ne peut aboutir à leur désinscription.

LE SYSTÈME LIMBIQUE OU S'IMPRIMENT LES CROYANCES.

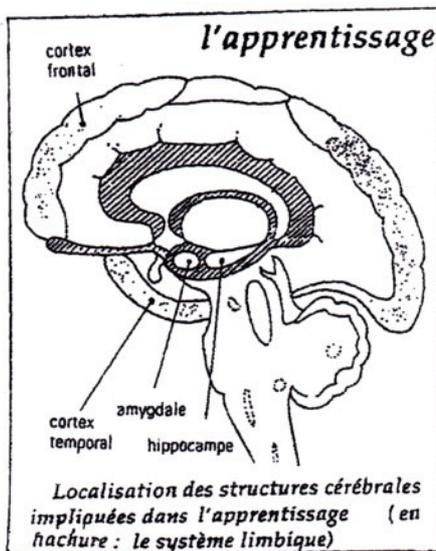


Science et vie
1979 n° 736

L'organogenèse neuronale se réalise progressivement avec une maturation en fonction de l'âge.



Au cours de cette période dite d'apprentissage le cerveau limbique est éduqué et stimulé par le milieu extérieur.



Les diverses fonctions non sollicitées à temps présentent un risque d'inadaptation ou d'involution conformément à la règle de Lorenz selon laquelle " ce qui est inné en tant que prédisposition ne s'accomplit dans sa forme achevée qu'à la rencontre de l'apprentissage ou de stimulations variées du milieu extérieur "

La suppression de l'apprentissage a pour conséquence une hypoplasie des sites concernés au terme de l'organogenèse : "après l'heure, ce n'est plus l'heure".

Parmi ces sites, celui de la religiosité se caractérise par une inscription génétique lui conférant le caractère *de facteur dominant indélébile*, dont la pérennité est confortée par le sens univoque des communications nerveuses qui se font du cerveau limbique au néo-cortex.

Les sites fonctionnels étant corrélés, la défaillance de l'un au cours de l'organogenèse déséquilibre l'homéostasie du système limbique qui aboutit à la démence quand est atteint le néo-cortex.

<p>- Durant le développement, des réseaux neuronaux fonctionnels s'établissent pour la vie adulte. Cette maturation suit un programme précis. <u>L'incidence des facteurs environnementaux est déterminante.</u></p>	<p>Neurogenèse et apprentissage</p> <p>Ce nouveau type de plasticité, la neurogenèse, entretient lui aussi des relations très ténues avec l'apprentissage, comme le démontrent des expériences chez le rat. L'apprentissage augmente la survie des nouveaux neurones formés dans la partie spécifique de l'hippocampe. Et inversement, lorsque la neurogenèse est expérimentalement empêchée, l'apprentissage est perturbé.</p>	<p>En résumé</p> <p>Tout au long de notre vie, nous nous servons de la plasticité de notre cerveau à notre insu. Nos neurones disparaissent à la vitesse de 5 % par décennie. Fort heureusement, en vieillissant nous augmentons le nombre de connexions synaptiques. Même à un âge avancé, la plasticité neuronale est présente, laissant des possibilités au cerveau de se régénérer.</p>
---	--	--

la stimulation cognitive précoce et intense apportée par l'éducation créerait une réserve cérébrale en augmentant le nombre de neurones et de synapses. Dans la suite de la vie, un entretien intellectuel régulier et varié permet de maintenir la réserve cognitive dans le temps.

Si le cerveau a été fortement stimulé auparavant, les ressources cognitives compensent l'installation des lésions cérébrales qui altèrent la réserve cérébrale. Lorsque la maladie fait irruption dans le décours naturel de la vie et qu'elle a en face d'elle des connexions synaptiques d'une grande stabilité et d'une forte diversité, s'instaure alors une plus grande tolérance aux lésions dégénératives.

Mireille Peyronnet

PATHOGÉNIE LIMBIQUE

Dans des conditions normales le patrimoine neuroblastique assure la normalité des fonctions cérébrales jusqu'au terme de la longévité. Son tarissement avec l'âge se traduit par une involution lacunaire progressive et cumulative sans rupture avec le réel.

Par contre, son tarissement prématuré aboutit à une atrophie cérébrale qui atteint la formation la plus anciennement organisée, le système limbique, détenant la mémoire sémantique. La désagrégation de cette mémoire fondamentale a pour conséquence la perte des repères qui amarrent la personnalité de l'individu à une réalité révolue et non reproductible.

C'est l'Alzheimer qui, comme le cancer, exprime cliniquement un processus latent depuis une ou plusieurs décennies et qui reste muet tant que la compensation cellulaire reste opérante.

L'atrophie limbique, initiatrice de l'Alzheimer, résulte d'une décision administrative.

Sous la III^{ème} république, un cortège de lois et de règlements bote hors de France 265 congrégations religieuses, interdisant l'enseignement religieux dans les institutions publiques et fermant 16 000 écoles catholiques.

Instruction religieuse : depuis la loi de 1882, elle ne peut être donnée dans les écoles primaires.

A partir de *mai 1877*, les républicains combattent l'Eglise et l'éducation religieuse. **1879 (9-8) loi** obligeant les départements à entretenir une école normale d'institutrices.

1882 (28-8) loi Jules Ferry (5-4-1832/17-3-93) : instruction primaire obligatoire de 7 à 13 ans, l'école publique devenant neutre et gratuite ; l'instruction morale et civique remplace l'enseign. religieux.

Or, la loi de 1882 concerne précisément la fraction d'âge correspondant à la période infantile d'apprentissage fonctionnel de la fonction de religiosité.

Il en résulte une hypoplasie du constituant limbique dominant.

Cette carence n'a pas de traduction histologique tant que subsiste la réserve neuro-blastique.

Mais, avec l'âge, le classique "*appauvrissement sénile des parenchymes*" a pour conséquence d'anticiper le tarissement histologique et fonctionnel du cerveau limbique qui induit et caractérise l'Alzheimer.

Cette pathogénie rend compte des données étiologiques et cliniques :

- le facteur initiateur procède de l'acquis résultant d'une décision administrative et non de l'inné
- il est de ce fait d'emblée actif sur une large population
- son expression apparaît après des décennies cliniquement muettes
- son incidence prédomine dans l'aire géographique française sous l'emprise du positivisme (A. Comte).
- elle frappe les pays industrialisés en fonction de leur développement.
- Dans une même ethnie et à égalité d'âge, la fraction respectant l'apprentissage de la fonction religieuse bénéficie d'une minorité d'incidence.

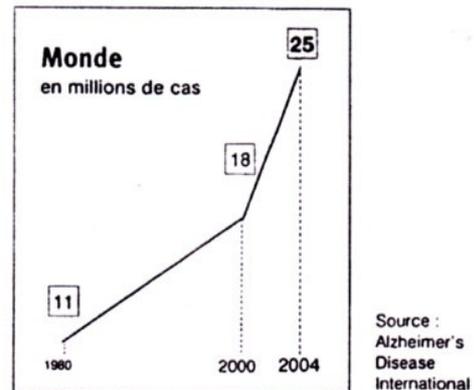
En conclusion, le Congrès de Stockholm (2012) vient de déboucher sur la nécessité de ré-orienter la recherche.

La nouvelle voie sort du domaine biologique et déborde sur le territoire sociologique.

Cette responsabilité partagée est d'abord de mettre en garde du risque alzheimerien les pays encore indemnes accédant à la modernité.

La maladie d'Alzheimer touche déjà les pays industrialisés et elle va frapper de plein fouet dans les années à venir les pays en développement. « Nous sommes tout près d'une épidémie mondiale », a souligné l'été dernier l'un des vice-présidents de l'Association Alzheimer, Bill Thies, devant les spécialistes réunis à Washington pour le congrès mondial sur cette maladie incurable.

BIOsciences 2001



La progression exponentielle actuelle de l'incidence alzheimerienne interdira à court terme les tergiversations.

Il s'imposera l'évidence qu'atrophier une fonction au cours de son organogenèse est une aberration biologique et que rendre obligatoire, dans les pays industrialisés, une éducation publique génératrice d'Alzheimer pose un grave problème sociologique.

Athéromatose

Sommaire

- 6 Editorial**
G. Lagrue
- 9 Intérêt du doppler pulsé dans l'évaluation quantitative des sténoses unilatérales de l'artère carotide interne**
I. Pithois-Merli, J. Levenson, A. Simon, R. Anido, M. Safar
- 15 Cardioprotection et lipides**
R. Bakir, B. Chanu, J.-J. Monsuez, I. Aubert, J. Rouffy
- 25 Hypertension et athéropathie chronique**
I. Pithois-Merli, R. Anido, J. Levenson, A. Simon
- 29 Thrombocytémie essentielle et hypertension artérielle par sténose de l'artère rénale**
G. Lagrue, C. Antelin, M. Kazandjian
- 35 La cancérisation athéromateuse : nouvelle approche pathogénique et thérapeutique de l'athéromatose**
A. Gernez
- 40 Inhibiteurs de l'enzyme de conversion : intérêt dans le traitement de l'HTA**
F. Linard
- 43 Activité et tolérance de l'Hémoclar* dans la prévention des thromboses post-opératoires en chirurgie orthopédique**
F. Sardnal
- 47 REUNIONS-CONGRES**
- 50 Artères et veines : pleins feux sur l'hémorhéologie**
C. Marin

Editorial

Athérosclérose et cancer : même combat !

Il apparaît de plus en plus évident que l'environnement joue un rôle très important dans la genèse de l'athérosclérose comme nous l'avons développé dans plusieurs éditoriaux successifs. Il joue également un rôle essentiel pour les cancers et très curieusement (et heureusement) les facteurs de risque responsables sont souvent les mêmes dans ces deux principales causes actuelles de mortalité.

*A tout seigneur tout honneur, le **tabac** est au premier rang, responsable à lui seul de plus de 70 000 morts par an en France, par accident vasculaire (infarctus, artérites périphériques, accidents vasculaires cérébraux) et par cancer (non seulement cancer des bronches et du larynx mais aussi vessie, pancréas...) ; toutes localisations réunies, le tabac double le risque de cancer.*

La nutrition joue également un rôle extrêmement important.

*L'**alcool** est un dangereux dénominateur commun : sa responsabilité est grande dans l'hypertension artérielle, les accidents vasculaires cérébraux ; en association au tabac, il est le facteur de risque principal des cancers des voies aérodigestives supérieures (pharynx et surtout œsophage).*

Le rôle du sel dans la genèse de l'hypertension est un élément bien établi sur les données épidémiologiques, biochimiques et expérimentales. Il intervient également dans le cancer de l'estomac pour lequel il constitue un important facteur de risque. Les pays où la ration journalière de sel dépasse 15 g/jour ont une mortalité élevée pour cette localisation cancéreuse (Japon, Corée, Colombie, Chine, Autriche, Italie) ; la fréquence est beaucoup plus grande que pour les pays où la consommation est moindre (Hollande, Belgique, France, etc.). Depuis le début des années soixante-dix, la ration de sel a diminué dans ces pays avec secondairement diminution de la mortalité par cancer. Les courbes de mortalité par ce type de cancer décroît actuellement partout dans le monde, parallèlement à la réduction de la ration salée. Cette réduction de l'apport salé semble consécutive aux progrès de la conservation des aliments par le froid ces cinquante dernières années et également à la diminution de consommation de pain et de pommes de terre (tout particulièrement les frites). Il y a une étroite relation, dans les divers pays et dans le temps, entre la fréquence des cancers de l'estomac et les accidents vasculaires cérébraux, principale complication de l'hypertension artérielle.

*L'**excès d'apport calorique** (et son corollaire, l'obésité), de même que **des apports lipidiques trop importants**, sont indiscutablement, avec l'hypertension artérielle (le sel) et le tabac (principalement la cigarette), un des trois grands facteurs de risques vasculaires. On sait maintenant que c'est principalement le déséquilibre en acides gras saturés et non saturés avec excès des premiers, qui est en cause dans la genèse de l'athérosclérose, vraisemblablement par l'intermédiaire des modifications du métabolisme des prostaglandines induit par cette modification, avec, secondairement, altérations des fonctions plaquettaires. Mais cette surcharge calorique alimentaire globale est aussi un facteur retrouvé à l'origine de tous les cancers et principalement les cancers du sein, du colon et du pancréas. Là encore, ce sont les apports excessifs en graisses saturées qui sont en cause, comme le souligne un travail récent du New England J. Med. (1986, 315 : 1629-1633) ; il existe une corrélation entre la cholestérolémie et le risque de cancer colo-rectal, principalement chez l'homme, avec un risque relatif d'environ 1,70 lorsque se trouve associées une cholestérolémie supérieure à 6,5 mmol et des bêta-lipoprotéines supérieures à 2,2 g/l. Ce rôle cancérogène d'un régime riche en graisses saturées a pour mécanisme vraisemblable une excrétion excessive de sels biliaires et leur influence carcinogénétique à l'intérieur du tube digestif.*

Ce rôle nocif des sels biliaires explique inversement l'action préventive des régimes riches en fibres végétales vis-à-vis des cancers coliques. Ces régimes riches en végétaux, ont également une action protectrice vis-à-vis des accidents par athérosclérose, car ils réduisent l'hypercholestérolémie, l'hyperglycémie post-prandiale et par leur apport important en potassium, ils exercent une action antihypertensive. Les régimes riches en végétaux ont également le mérite d'apporter des éléments protecteurs vis-à-vis de la carcinogénèse, tels le bêta-carotène, la vitamine C, la vitamine E (rôle des anti-oxydants).

Pour les cancers du sein, des phénomènes identiques ont été décrits par les épidémiologistes, bien que le poids des facteurs nutritionnels soit peu important par rapport aux facteurs endocrines. Plus que les apports lipidiques, c'est essentiellement la surcharge pondérale globale qui semble responsable, surtout lorsqu'elle existe après la ménopause, vraisemblablement en rapport avec les taux d'estrogènes libres contenus dans les tissus adipeux mammai-

res. Il en est de même pour le cancer de la prostate : les mortalités des cancers du sein et de la prostate dans diverses parties du monde apparaissent d'ailleurs étroitement corrélées.

Les facteurs de risque de cancer du pancréas sont encore mal connus ; plusieurs éléments semblent en cause tels l'alcool, le tabac, les graisses saturées et peut-être également, mais à un moindre degré, le café ; là encore on retrouve les facteurs de risque vasculaire. Le café peut être également considéré comme un facteur de risque vasculaire, étant à l'origine d'une tachycardie avec élévation tensionnelle et d'une hypersécrétion de rénine-angiotensine, ainsi que d'une hypercholestérolémie, lorsque sa consommation est importante, dépassant cinq tasses de café par jour. Dans ces conditions, il y a risque d'atteinte coronarienne avec un risque relatif de 2,5 par rapport aux non consommateurs.

Toutes ces données épidémiologiques sont concordantes et elles ont d'autant plus de poids qu'elles sont également confirmées par certaines données expérimentales. Ainsi, on peut considérer actuellement qu'un pourcentage important de cancers et d'accidents vasculaires graves sont liés à des facteurs nutritionnels.

Or, ces deux groupes d'affection sont actuellement en France, et de très loin, la principale cause de mortalité. Dans les dernières statistiques de l'INSERM (1984) pour une mortalité globale de près de 600 000/an, il y a près de 200 000 accidents vasculaires et plus de 130 000 cancers ; ainsi, à eux seuls, accidents vasculaires et cancers représentent près de 60 % de la mortalité globale ! Plus de 75 % des cancers et plus de 50 % des accidents vasculaires sont liés, comme nous l'avons vu, à des facteurs d'environnement. Si l'on tient compte d'une morbidité encore plus importante, on imagine sans peine le coût social de ces deux groupes d'affection et on peut immédiatement mettre en face et en balance la possibilité d'une action préventive puisque les facteurs d'environnement jouent un rôle essentiel. Très heureusement, les facteurs responsables de l'un de l'autre de ces accidents sont le plus souvent les mêmes et l'action préventive sera donc simultanée, si elle est possible. Ainsi, les responsables sont bien identifiés et il semble théoriquement simple de les écarter puisque ce sont avant tout le tabagisme et les facteurs nutritionnels résultant le plus souvent d'habitudes sociales et familiales qui se sont installées au fil des années.

L'arrêt du tabagisme est toujours facile à conseiller mais beaucoup plus difficile à réaliser ; en fait, le véritable problème est d'empêcher l'instauration du tabagisme, ce qui ne pourra être fait que s'il existe une volonté politique d'agir dès l'enfance, et en particulier dès l'école, comme cela est en train d'être réalisé dans certains pays scandinaves qui préparent pour l'an 2 000 une génération sans tabac.

Pour le facteur nutritionnel, la solution est également théoriquement simple puisque ce sont essentiellement l'excès calorique global, les apports trop importants en alcool, les régimes trop riches en graisses saturées et trop pauvres en fibres végétales qui sont responsables. Tout ceci résulte de modifications progressives et récentes de notre type d'alimentation, qui se sont produites en un siècle environ, avec enrichissement progressif de la ration en sucres d'absorption rapide, en graisses d'origine animale (lait, viande) avec simultanément diminution de la consommation de végétaux. Là encore, il est possible mais difficile de lutter contre des habitudes prises dès l'enfance ; c'est par une action préventive qu'une solution pourra être apportée, mais la décision ne peut être que politique en instaurant dès le plus jeune âge une éducation sanitaire : c'est dès l'école (rôle qui serait ô combien important de la nutrition dans les cantines scolaires !) que pourront progressivement être transformées des habitudes nutritionnelles qui s'avèrent extrêmement néfastes.

Mais ces mesures sont pour l'avenir et elles seront toujours difficiles à mettre en place. Elles ne supprimeront pas, bien entendu, le risque génétique. C'est pourquoi l'approche nouvelle de ce problème, par A. Gernez, dans ce même numéro, paraît très originale et très importante. Proposer pour l'athérosclérose des thérapeutiques antimittotiques, paraît très séduisant, d'autant que l'effet antiathérosclérotique de la colchicine a récemment été vérifié expérimentalement. (G. Lagrue et coll. Effect of colchicine on atherosclerosis. Clinical and Biological studies. Clin. Physiol. Biochem 1985, 3 : 221-225).

Ainsi, cancer et maladies vasculaires sont favorisés dans un pourcentage très important de cas par des facteurs exogènes liés à notre environnement et qui, le plus souvent, dépendent essentiellement de notre volonté. Mais c'est un problème d'éducation sanitaire très difficile car il se heurte à des habitudes anciennes qui ont été prises au fil des générations et des années. Un temps certainement long sera nécessaire si l'on veut réussir à modifier ces comportements dont la nocivité est pourtant maintenant bien établie ; il y a actuellement un hiatus extrêmement important entre la connaissance épidémiologique et scientifique des phénomènes nocifs et l'application pratique qui est loin d'être encore réalisée. Mais la voie est ouverte. C'est aux décideurs de prendre les mesures nécessaires.

G. Lagrue

Hôpital Henri-Mondor
94010 Créteil

La cancérisation athéromateuse : nouvelle approche pathogénique et thérapeutique de l'athéromatose

La pathologie et la cytologie entretiennent depuis près d'un siècle un dialogue de sourds sur l'origine de la lésion athéromateuse.

Le pathologiste la situe dans l'intima artérielle où il constate la lésion ; le cytologiste, qui analyse cette lésion, la situe initialement dans la média. De sorte que l'étudiant incrimine l'intima ou la média selon l'examineur qui l'interroge.

De ce divorce amiable résulte une stérilité qui se traduit par l'échec de toutes les procédures préventives, dont la plus spectaculaire est celle de Framingham.

A. Gernez
Groupe de biologie
Nihous
59100 Roubaix

La situation ne peut être débloquée qu'en définissant une fois pour toutes les caractères de la lésion initiale.

Pour les auteurs anciens, à l'ère microscopique, cette lésion a toujours été caractérisée par la dégénérescence des fibres musculaires de la média. La lésion initiale est une tumeur myocytaire. Les procédés modernes d'investigation ont confirmé ce point de vue.

Cette tumeur est-elle bénigne ou maligne ? A l'évidence, elle est maligne. Comme tous les cancers mésenchymateux, elle se particularise par un remaniement anarchique des structures sans anomalies nucléaires caractérisées. Elle est constituée de cellules musculaires lisses, constituant la filiation monoclonale d'une cellule mutée (Banditt). Elle n'est pas délimitée mais rompt ses assises avec ascension des cellules dans l'intima puis migration dans l'adventice. Ses cellules subissent une involution qui réduit leurs dimensions et dévie leur métabolisme avec sécrétion de collagène. Leur potentiel métastatique est nul du fait de la lenteur cinétique qui est conforme à la cinétique sarcomateuse de l'adulte dont la courbe végétative requiert un minimum de 15 années pour accéder à la masse métastatique, délai qui doit être suivi d'un délai similaire pour que la métastase s'exprime ; la cellule migrante ne trouve d'ailleurs pas dans le cou-

rant sanguin et les organes rétentionnels de métastases le biotope hypoxique qui est celui de la média originelle.

Soumise au critère de fluorescence par HPD, la plaque athéromateuse présente expérimentalement une positivité qui signe sa nature cancéreuse (Spears, Serur).

La lésion initiale est donc une cancérisation myocytaire de la média artérielle, un léiomyosarcome. Le développement ultérieur de cette lésion comporte des inclusions lipidiques, des suffusions hémorragiques que favorise la fragilité de la vascularisation tumorale et finalement une conséquence occlusive qui résulte du grossissement de la tumeur et de ses inclusions inertes.

Epidémiologie

L'épidémiologie athéromateuse est la même que celle de la cancérisation générale, dont elle est une composante. Mêmes âges, même prévalence masculine, même progression.

Pathogénie

La pathogénie athéromateuse est la même que celle qui conditionne toute autre cancérisation. Elle procède soit d'une surcharge fonctionnelle

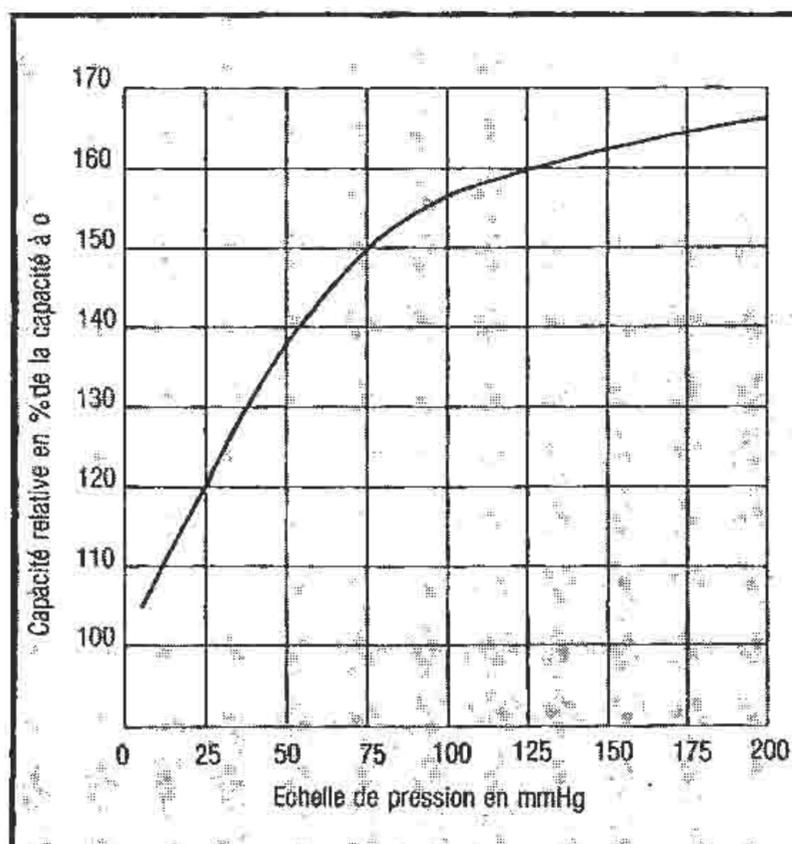


Figure 1 - Dilatation des parois artérielles en fonction de la pression interne (d'après Lovatt Evans)

Le graphique emprunté à Lovatt-Evaus résume les données de Bramwell et Hill sur l'extensibilité des parois artérielles. Les abscisses indiquent les pressions internes en millimètres de Hg. Les ordonnées donnent les augmentations de calibre de l'artère en pourcentage de la surface de section pour une pression nulle. On peut voir que la dilatation des artères devient extrêmement faible lorsque la pression continue à croître au-delà de 120 millimètres Hg.

prolongée d'origine sanguine, soit d'une surcharge fonctionnelle de nature artérielle, soit de facteurs adjuvants de la promotion cancéreuse.

1 - Surcharge d'origine sanguine

La média artérielle comporte des fibres élastiques qui absorbent les variations de pression de l'ondée systolique et des fibres musculaires qui régularisent le débit sanguin dans les organes.

Le potentiel de dilatation élastique de la paroi artérielle est limité (figure 1). Au-delà d'une pression sanguine de 170 mm Hg, ce potentiel s'effondre et les fibres musculaires prennent en charge, en plus de leur rôle de régulation de l'irrigation des organes, la régulation des variations systoliques de pression. Cette suppléance constitue une surcharge fonctionnelle qui est permanente chez le sujet hypertendu. Il en résulte une athérogénèse myocytaire d'autant plus rapide que l'hypertension est précoce ou d'une valeur élevée.

Si par contre elle s'instaure tardivement, son effet athérogène régresse. Le *vieillard*, dont le débit sanguin baisse de 20 % dans les territoires cardiaque et cérébral et de 40 à 60 % dans les territoires viscéraux, allège de ce fait la sur-

charge et échappe aux accidents athéromateux en dépit de l'involution progressive des fibres élastiques vasculaires.

De même, les *artéioles* qui affinent l'homéostasie vasculaire à l'intérieur des organes où toute variation systolique a disparu, échappent au processus athéromateux.

A l'inverse, chez l'individu de *taille* anormalement réduite la longueur du conduit élastique, qui agit comme un tube de caoutchouc, est insuffisante pour neutraliser totalement l'ondée systolique. En prenant en charge la suppléance de régulation du débit sanguin, la musculature dote le sujet de taille inférieure à 1,68 m d'une morbidité athéromateuse 1,3 supérieure à celle de l'individu de taille supérieure à 1,83 m (Gertler, Villiger).

De même, la charge mécanique constituée par l'*obésité* accroît le débit cardiaque et coronarien. Sans incidence athérogène chez le sujet jeune normotendu, la régulation du débit systolique mobilise la musculature quand l'élasticité artérielle se réduit avec l'âge, au terme de 15 à 20 ans de durée d'évolution, constituant alors un facteur athérogène autonome.

La majoration de morbidité coronarienne dans les *climats froids* résulte d'une particularité physiologique du réseau vasculaire. Le refroidissement déclenche un réflexe adrénalino-sécréteur qui est vaso-constricteur pour les artéioles périphériques alors qu'il vaso-dilateur pour les coronaires. Il en résulte un coup de boutoir tensionnel coronarien qui, répété à longueur de vie dans les climats froids, accroît la morbidité athéromateuse coronarienne (figure 2).

Le même déterminisme rend compte du facteur psycho-affectif. La décharge adrénalino-sécrétoire ne survient normalement que pour *des stress psycho-sensoriels majeurs*. Le seuil de réactivité est abaissé chez les individus dont le profil psychique s'apparente à la névrose obsessionnelle et pour qui les stimuli de la vie courante sont réactigènes. Il en résulte une majoration de l'athérogénicité coronarienne chez les sujets à *profil coronarien de Friedman*.

2 - Surcharge d'origine artérielle

Avec l'*âge*, la tunique moyenne de l'artère perd progressivement ses fibres élastiques. Cette perte d'élasticité reporte sur la musculature la totalité de la charge de la régulation sanguine des organes. Il en résulte une précarité athérogène de l'homéostasie vasculaire si la minoration des besoins d'irrigation des organes, qui survient

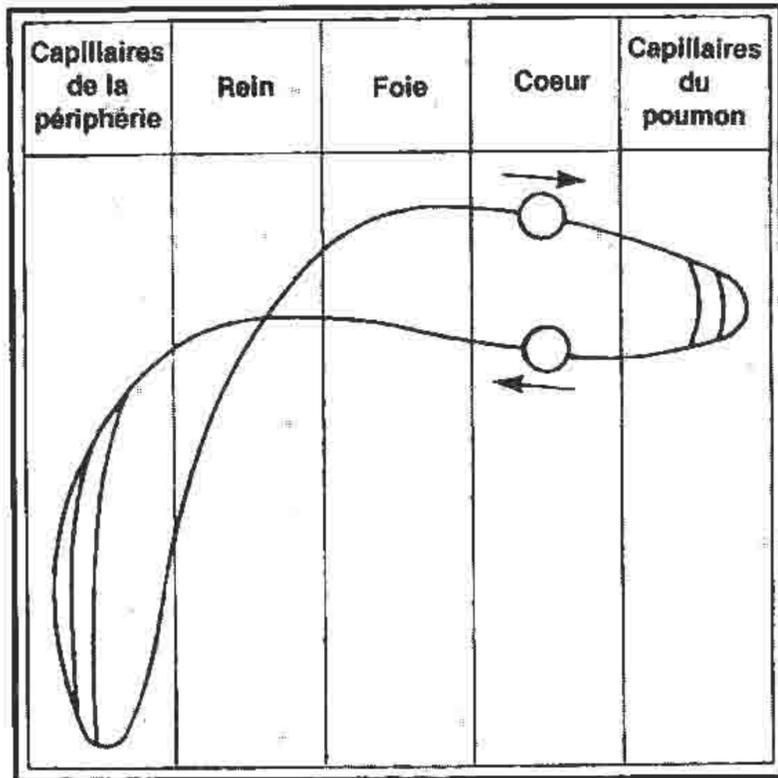


Figure 2 - Schéma de la topographie de la température (d'après Bergonne). Comparaison des circulations cutanée et pulmonaire

Les déperditions de chaleur de l'organisme se répartissent comme suit d'après Best et Taylor :

- | | |
|---|--------------|
| 1. Rayonnement cutané..... | } 90 p. 100 |
| 2. Evaporation d'eau par la peau et les poumons ... | |
| 3. Echauffement de l'air inspiré..... | 2 à 3 p. 100 |
| 4. Excrétion pulmonaire de CO ₂ | 3 à 4 p. 100 |
| 5. Urines et fèces..... | 1 à 2 p. 100 |

avec l'âge, n'équilibre pas cette perte d'élasticité.

Cette précarité est acquise d'emblée chez les individus jeunes qui présentent une déficience constitutionnelle se traduisant par un *vieillessement prématuré de leurs tissus mésenchymateux*. Cette déficience est décelable par une biopsie du derme qui objective un vieillissement précoce et intense du tissu conjonctif. Elle se constate dans 12 % de la population adulte jeune et a une valeur prédictive d'athéromatose de 79,3 % (Bonnet, Larrue).

3 - Facteurs dysplasians

La cellule cancéreuse diffère de la cellule saine par trois particularités : son aptitude à vivre en anaérobie en raison de son métabolisme de type fermentatif, à effectuer ce métabolisme avec des enzymes de substitution et à être stimulée par les hormones spécifiques de la population cellulaire originelle ainsi que par l'hormone de croissance.

Tous les états favorisant ces particularités sont athérogènes comme ils sont cancérogènes pour les autres populations cellulaires.

Anaérobie

La tunique moyenne de l'artère est dépourvue d'irrigation directe. Son oxygénation s'effectue

par diffusion gazeuse de l'oxygène du plasma sanguin à travers l'intima.

Cette oxygénation est en conséquence dépendante de la perméabilité de l'intima, fine membrane constituée d'une seule assise de cellules pavimenteuses.

La perméabilité de cette membrane diminue proportionnellement à la concentration en graisses que véhicule le plasma sanguin. Une élévation de la lipémie transforme l'intima de papier buvard perméable aux échanges gazeux en papier huilé imperméable à la diffusion de l'oxygène sanguin du plasma à la média musculieuse. L'anoxie de la média qui résulte de cette hyperlipémie interdit le métabolisme des cellules saines qui est dépendant d'une oxygénation suffisante alors qu'elle n'influe pas sur les cellules cancéreuses dont la végétation s'accommode de ce biotope anoxique. L'anoxie lipémique, réalisée par le *cholestérol* et les triglycérides, est de ce fait un facteur de promotion athérogène.

Comme les liquides ayant un groupement oléique désagrègent le film lipidique imperméabilisant l'intima, les *lipoprotéines* HDL ainsi que l'*alcool* constituent des facteurs anti-athérogènes, au même titre que les *abstinences rituelles* (Carême, Ramadan, Jom kipour), alors que l'alimentation *pléthorique* grasse constitue un facteur aggravant.

Ce déterminisme explique les *localisations athéromateuses* (figure 3). Celles-ci se font au niveau des zones d'hyperpression sanguine (bifurcations ou courbures artérielles) où la pres-

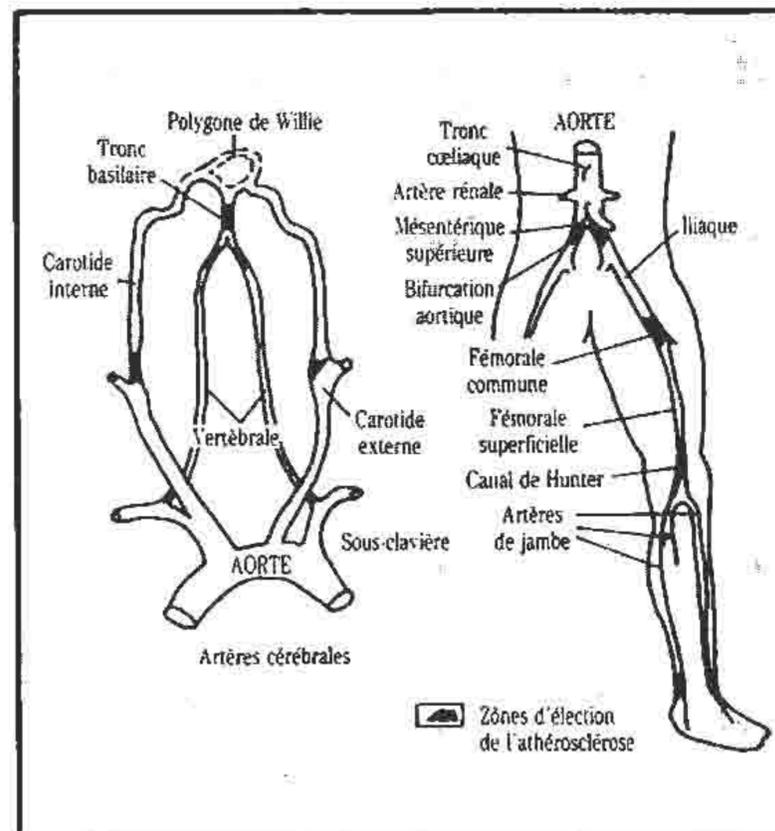


Figure 3 - Localisations athéromateuses

tervention sur un processus qui est devenu autonome chez l'adulte est obligatoirement inefficace. Force a donc été d'envisager et de reporter sur la pédiatrie une action préventive qui est du domaine de la gériatrie, dans l'espoir d'intervenir à un âge qui précède la lésion initiatrice de l'athéromatose dont on sait qu'elle apparaît dès l'adolescence. Ce report est lui-même condamné à l'échec parce que, d'une part, il est socialement inapplicable et que, d'autre part, il ne peut éliminer le facteur de risque génétique qui échappe à toute action correctrice et qui est responsable de l'athérogénèse dans la majorité des cas.

Il reste l'attaque directe de la néoplasie myocytaire qui enclenche tout le processus athéromateux. Cette attaque se présente dans les meilleurs conditions pour une double raison. Tout d'abord, la tumeur athéromateuse des artères vitales (coronaires, cérébrales) est obligatoirement petite, avec une masse réduite n'ayant pas atteint la masse occlusive. Cette végétation réduite est nécessairement proche du stade de réversibilité et rend la tumeur très vulnérable à l'action médicamenteuse destructrice. En outre, la cinétique extrêmement lente de la prolifération tumorale, quinze années au minimum, permet une action étalée dans le temps et cumulative.

La réponse du léiomyosarcome athéromateux aux actions cancérologiques est la même que pour tout autre cancer.

Les cancérogènes physiques (radiations) sont athérogènes (Peters, Bradley), de même que les

cancérogènes chimiques dans les diverses espèces animales (Revis, Majesky, Penn, Hipfer).

Inversement, les anticancéreux classiques inhibent l'athéromatose chez l'animal (Lee, Reiner) et chez l'homme traité pour un autre cancer (Malinow, Senner).

Comme la toxicité des anticancéreux usuels les excluent d'une procédure préventive large, il convient d'opter pour des cytostatiques mineurs, dont l'innocuité est reconnue par une longue pratique.

Parmi ceux-ci, la colchicine est une substance cytostatique faible utilisée depuis un siècle sans effet retardé connu. Elle est utilisée comme antalgique dans les crises de goutte. L'hyperuricémie est un facteur d'athérogénèse unanimement reconnu. Les individus qui en sont atteints ont ou n'ont pas de crises douloureuses de goutte. Ceux qui ne souffrent pas de ces crises ont une morbidité athéromateuse coronarienne, cérébrale et périphérique très élevée. Ceux qui souffrent de crises goutteuses utilisent la colchicine comme antalgique et se protègent ainsi, sans le savoir, de l'athéromatose qui est rare chez les goutteux algiques. Un cytostatique mineur, d'innocuité complète, est suffisant pour détruire les néoplasies athéromateuses paucicellulaires instables, fragiles et vulnérables à une chiquenaude anti-mitotique.

En conclusion, l'attaque directe par des cytostatiques mineurs du léio myosarcome athéromateux ouvre une voie séduisante par sa facilité, son innocuité et son efficacité pour la prévention et l'inhibition de l'athéromatose.

RESUME

L'athéromatose est le facteur principal de la mortalité humaine et la plus grande pourvoyeuse de handicaps majeurs.

Une discordance existe depuis toujours entre la pathologie et la cytologie sur la lésion initiatrice du processus.

La pathologie, qui la constate, situe la lésion dans la tunique interne de l'artère et la considère comme de nature réactionnelle et métabolique.

La cytologie, qui l'analyse, situe cette lésion dans la tunique moyenne et lui attribue une nature dysplasique = leio-myosarco de la musculature.

La cytologie a raison. Toutes les analyses modernes confirment son point de vue et celui-ci éclaire avec cohérence les divers paramètres pathogéniques de l'athéromatose.

En outre, la reconnaissance de la nature dysplasique de la lésion initiatrice de l'athéromatose ouvre une voie expérimentalement et cliniquement efficace de prévention et de traitement, alors que tous les essais de prévention par élimination des causes ont échoué.

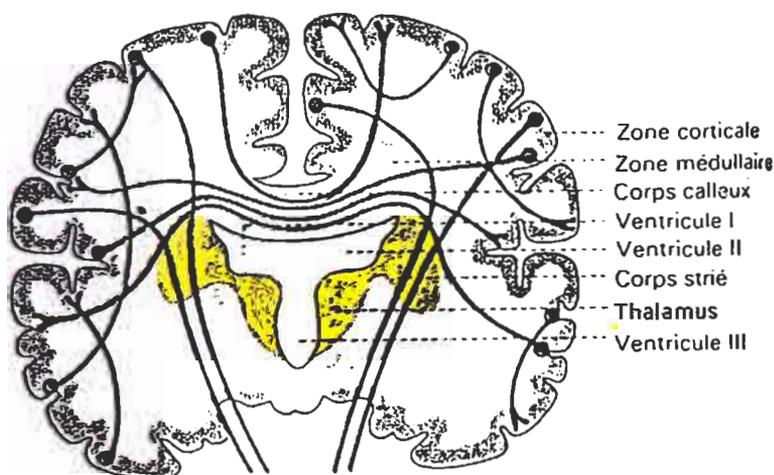
Autisme

L'AUTISME

Déterminisme structural - Solution

Le syndrome autistique de renfermement sur soi-même (indifférence affective, focalisations dépersonnalisées, déficiences de communication, amnésie de fixation, mutisme akinétique et régression intellectuelle) traduit une altération du **thalamus** qui est commune à l'autisme infantile et à la "démence thalamique" de l'adulte.

Le thalamus est en effet "le centre intégrateur capital et le relais essentiel" des activités comportementales et de leur compatibilité avec l'environnement.



Encéphale humain (coupe frontale).

Atlas de biologie Stock

Le thalamus, centre affectif, joue évidemment le rôle de metteur en train pour toutes les réactions motrices déclenchées par un facteur affectif : mimique affective et mimique automatique, réactions instinctives d'adversation, fuite, bref dans ce qu'on a appelé l'automatisme primaire.

Physiopathologie

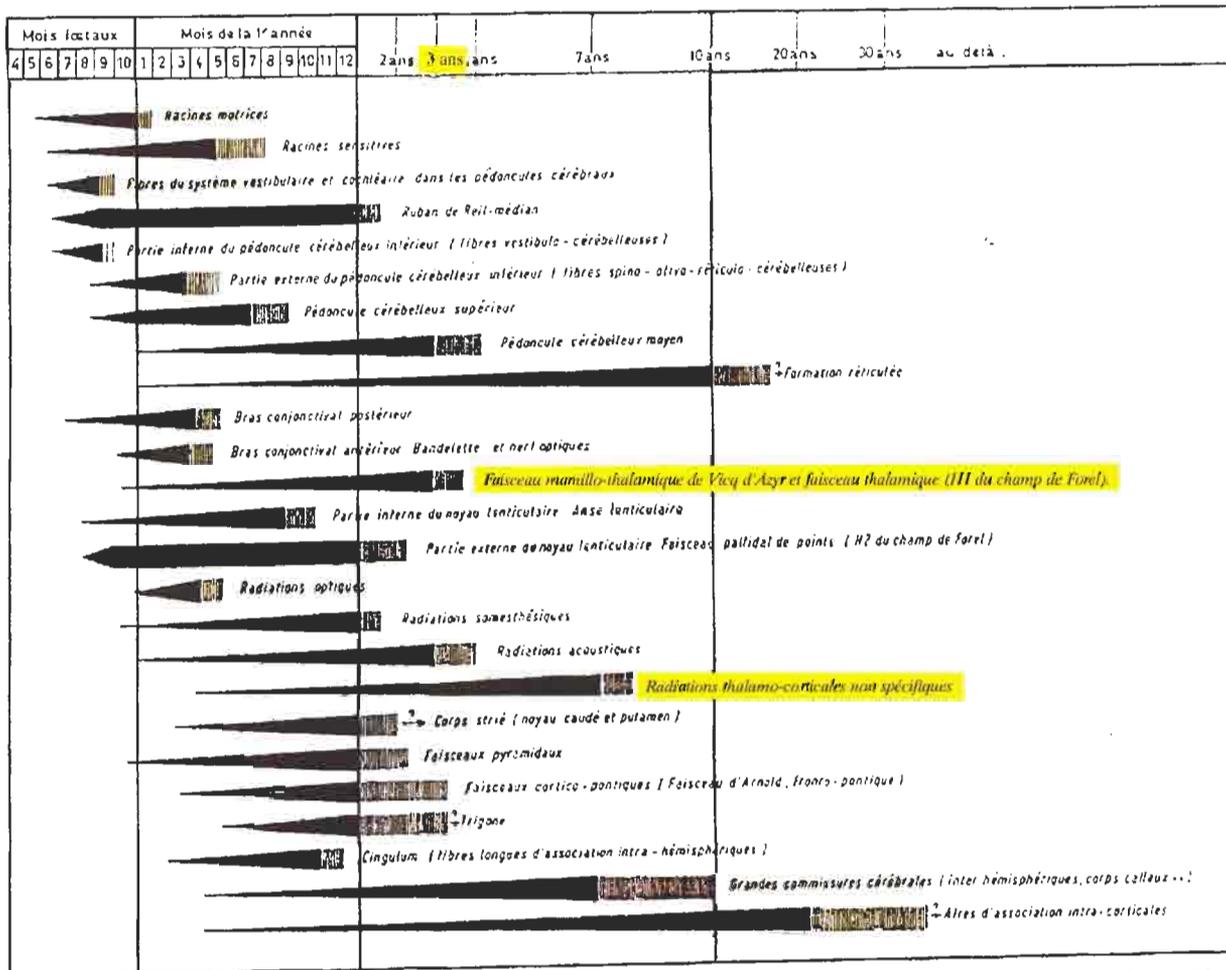
PAUL COSSA
PHYSIOPATHOLOGIE
" "
SYSTÈME NERVEUX

- L'altération thalamique peut survenir à tout âge et être de natures diverses mais elle présente une gravité particulière et des effets définitifs quand la viciation survient au cours de l'organogenèse.

La maturation organogénétique du thalamus, traduite par sa myélinisation, s'instaure à la naissance, est réalisée à l'âge de quatre ans, et parachevée à sept ans.

MYELINOGENESE en fonction de l'AGE

Encyclopédie médico-chirurgicale
Pédiatrie tome II



Cycles de myélinisation : l'épaisseur et le longueur des trainées sombres indiquent la progression dans l'intensité de la coloration et la densité des fibres myélinisées.

- Au cours de cette période se réalise l'**apprentissage** de la fonction thalamique ; son terme balise les dates de l'autisme infantile.
- Un **déterminisme génétique** prévaut sur tous les autres facteurs étiologiques. Le taux de concordance entre jumeaux homozygotes est en effet de 90 % et l'incidence d'un nouveau cas d'autisme dans une famille est cinquante fois plus forte que dans la population générale (*Ce qui n'exclut pas les mutation aléatoires, les carences péri-natales frustrant des stimuli nécessaires, la polygénie de formes liminaires chez les sujets normaux*).
- Le facteur pathogénique différentiel est une **prévalence masculine** de l'autisme infantile avec un sex-ratio significatif : sur cinq cas d'autisme, quatre concernant les garçons.

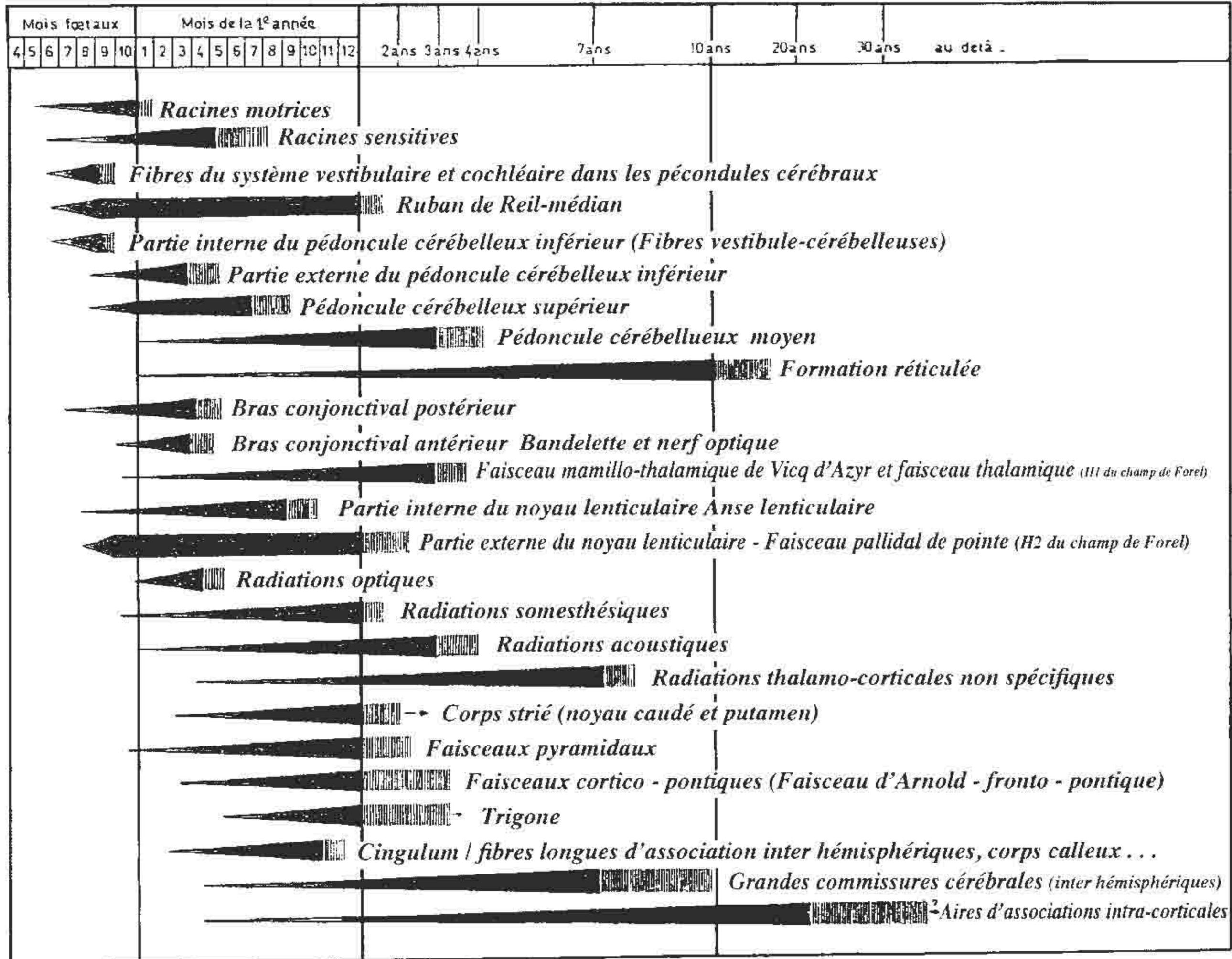
Quel en est le déterminisme ?

- "Aujourd'hui encore, l'hypothèse selon laquelle l'autisme correspondrait à une forme extrême et pathologique de l'intelligence masculine, logique et orientée vers le monde physique plutôt que sociale et interhumaine, initialement proposée par Asperger, continue d'être défendue par certains chercheurs (S. Baron-Cohen), jusqu'ici sans arguments réellement probants" (N. Georgieff).

MYELINOGENESE en fonction de l'AGE

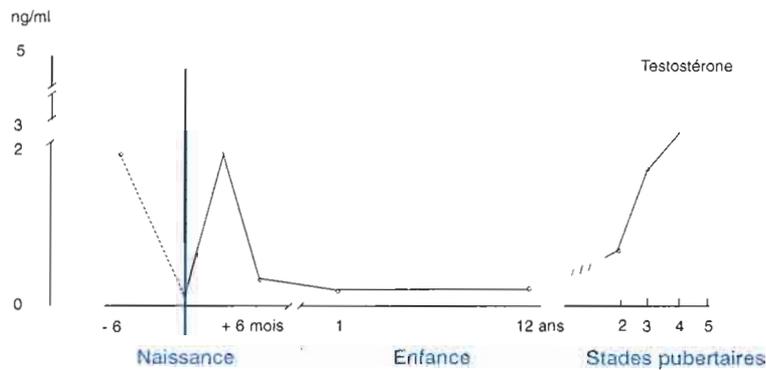
Encyclopédie médico-chirurgicale

Pédiatrie tome II



Cycles de myélinisation : l'épaisseur et la longueur des trainées sombres indiquent la progression dans l'intensité de la coloration et la densité des fibres myélinisées.

- Cette conclusion ne tient pas compte d'une donnée établie, à savoir que se produit dès la naissance du **nourrisson masculin une bouffée sécrétoire de testostérone** qui atteint une valeur équivalente à celle de la puberté et est proche des valeurs de l'adulte.



Evolution prépubertaire et pubertaire des taux plasmatiques de testostérone chez le garçon.

Or, la réceptivité du thalamus à l'hormone mâle est intense, comme en témoignent les modifications comportementales consécutives à la virilisation médicamenteuse jadis réalisée dans le traitement du cancer mammaire.

- Une autre donnée, tout aussi classique, veut que, "les hormones sexuelles, anabolisantes à l'âge adulte, sont **structurantes** au cours de l'organogenèse".

C'est le cas pour la fonction thalamique.

Son apprentissage débute à la naissance par une "phase sensible" de son organogenèse au cours de laquelle sa normalité sera structurée de même que seront fixés les altération, déficit ou retard éventuels.

Comportement / Processus d'apprentissage

La limite héréditaire des possibilités d'apprentissage est mise en évidence par le fait que des activités instinctives déterminées sont susceptibles d'être fortem. modifiées par l'apprent. alors que des activités fonctionnellem. voisines ne le sont pas :

Les phases sensibles de la faculté d'apprentissage :

L'imprégnation

est un cas particulier de l'apprentissage, au cours duquel la connaissance du facteur de déclenchement permettra l'acquisition d'une action instinctive. Elle se caractérise par les critères suivants :

- phase sensible très courte,
- apprentissage extrêmement rapide,
- irréversibilité du processus, c.-à-d. que l'acquis ne sera plus oublié de toute la vie.

Atlas de biologie Stock

Cette orientation sera définitive et irréversible après l'âge de trente six mois, qui est celui du diagnostic.

La fille, dégagée de ce facteur hormonal, garde une latence de correction plus prolongée qui réduit son incidence de morbidité aux facteurs non-amendables par l'apprentissage.

Une étude anglaise sur l'autisme met en cause la testostérone

Le professeur Simon Baron-Cohen, professeur de psychopathologie du développement, connu pour ses travaux sur les liens entre cerveau masculin et autisme, vient de publier une nouvelle étude confirmant le rôle joué par la testostérone dans certaines caractéristiques associées à cette pathologie. Ce travail, mené par le centre de recherches sur l'autisme de l'Université de Cambridge (Grande-Bretagne), a consisté à suivre, de la naissance à l'âge de 8 ans, 235 enfants dont les mères avaient eu une amniocentèse (NDLR: prélèvement du liquide am-

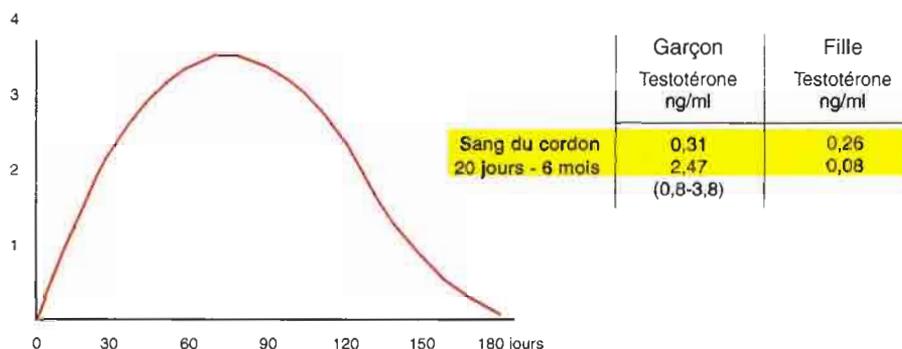
niotique) au cours de la grossesse. Les chercheurs avaient alors mesuré le taux de testostérone, la principale hormone mâle, dans les différents prélèvements. Selon *The Guardian*, qui a révélé l'information hier, ils se sont aperçus que les enfants chez qui l'on avait retrouvé des taux élevés présentaient des traits de personnalité associés à l'autisme, tels que de moins bonnes interactions avec l'environnement – à 12 mois, moins de contacts par le regard, par exemple – ou des compétences verbales limitées. À l'âge de 4 ans, ces mêmes enfants se sont révélés moins sociables que les autres, avec des centres d'intérêt plus limités

L'idée de fond de Simon Baron-Cohen, auteur d'une théorie psychologique de l'autisme, est qu'il existe deux formes de psychologie: une intelligence féminine marquée par des compétences sociales et une grande sensibilité, et une intelligence masculine caractérisée, elle, par une forte logique et un esprit de type «ingénieur», traits que l'on retrouve, grossis, dans l'autisme. Pour ce chercheur, l'autisme serait ainsi une forme d'intelligence masculine poussée à l'extrême. Une hypothèse qui cadre avec la découverte d'un fort taux de testostérone chez les fœtus mâles.

Il ouvre la voie à une action thérapeutique pour les Troubles Envahissants du Développement des enfants mâles et de leur parentèle constituant les groupes à risque.

► **Les troubles envahissants du développement (TED)** touchent en moyenne 60 enfants sur 10 000, avec une fréquence quatre fois plus élevée chez les garçons, selon l'Inserm.

La **solution**, de réalisation simple et d'une totale innocuité, consiste à supprimer ou à reporter la poussée sécrétoire de testostérone du nourrisson mâle à risque pour en ramener l'incidence d'autisme à celle du statut féminin.



Evolution de la testostérone plasmatique du 10^e au 180^e jour après la naissance :
valeurs individuelles et courbe de régression polynomiale.

La progestérone présente l'avantage d'être un anti-androgénique périphérique qui est sans effet sur le tissu leydigien et ne fait que prolonger l'imprégnation progestative gravidique.

Le mode d'administration par l'application sur la peau d'un gel à coefficient d'absorption percutanée de 10 à 80 % est simple et anodin.

Destinataires :

◆ **Monsieur François Gros**
Secrétaire Perpétuel Honoraire
Académie des Sciences
23, quai de Conté - 75006 Paris

◆ **Monsieur Geraud Lasfargues**
Président
Académie de Médecine
16, rue Bonaparte - 75006 Paris

◆ **Fédération Française Autisme**
53, rue Clisson - 75013 Paris
◆ **Autisme Avenir**
8, rue Lasson - 75012 Paris

◆ **Autisme France**
1, place d'Aisne
87000 Limoges

Biologie de la Fonction Religieuse

BIOLOGIE de la FONCTION RELIGIEUSE

TABLE DES MATIERES

1 – ANTHROPOLOGIE

- Remontons le temps
- L'homme moderne
- L'homme de Neandertal
- Le pithécanthrope

2 – ANATOMIE

3 – PHYSIOLOGIE

4 – STATUT GENETIQUE DE LA FONCTION RELIGIEUSE

5 – EXPERIMENTATION CONTEMPORAINE

6 – ADEQUATION AU PROGRAMME GENETIQUE DE L'ESPECE

7 – OBJET DE LA FONCTION RELIGIEUSE : LE THEOTROPISME

8 – EVOLUTION DE LA FONCTION RELIGIEUSE

9 – FINALITE DE LA FONCTION RELIGIEUSE

QUESTIONS – REPOSES

Il est universellement admis et considéré comme évident que l'activité religieuse procède de la fonction conceptuelle de l'homme, que cette fonction crée le mythe ou en reçoive la révélation.

Tous les auteurs s'accordent sur ce déterminisme :

- Pour les uns, c'est la crainte (Lucrèce), le besoin sécuritaire (Diderot), la sublimation de la personnalité (d'Holbach), l'aspiration à la survie (Scheler), la confrontation avec la nature (Engels), l'altération mentale (Nietzsche), des conditions sociologiques (Durkheim), psychologiques (Freud), oniriques (Dalian).
- Pour d'autres, l'abstraction (Koenig), la conscience réfléchie (Tresmontant), l'angoisse métaphysique (Coppens) ou une révélation extrinsèque proposée à la conscience de l'homme par les 2000 religions répertoriées.

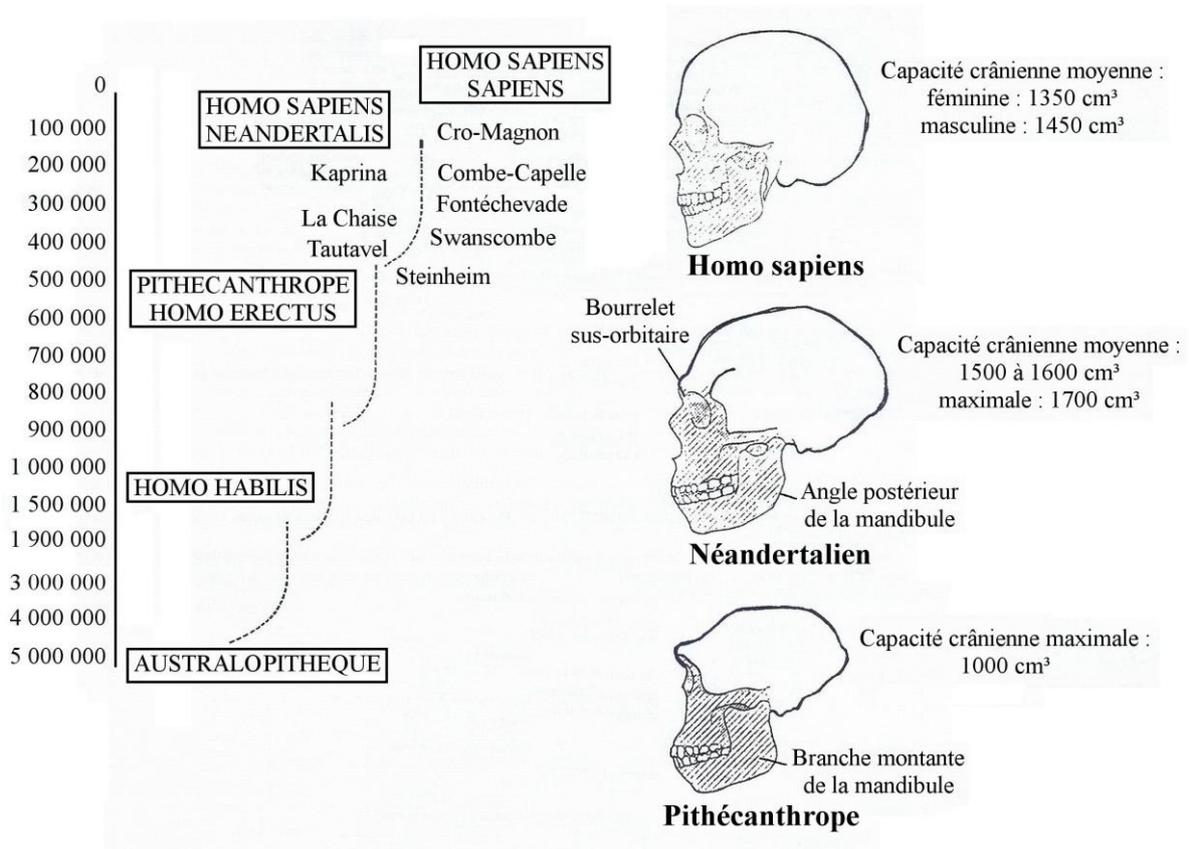
En un mot, **la hiérophanie résulterait de l'activité conceptuelle qui la crée ou la reçoit.**

Or, ce déterminisme est contradictoire avec toutes les données de l'anthropologie, de l'anatomie et de la physiologie.

Le but de cet exposé est d'analyser ces données et d'en tirer des conclusions conformes au stade actuel de la connaissance.

1 – ANTHROPOLOGIE

Considérons le phénomène religieux aux différents stades de l'hominisation, en fonction de l'intelligence et du langage articulé qui en véhicule les abstractions.



- L'homme moderne

C'est l'homme de Cro-Magnon, c'est-à-dire nous.

Il s'est attribué le nom de sapiens-sapiens, c'est-à-dire concepteur intelligent, pour se différencier de ses prédécesseurs hominiens. De fait, les lobes frontaux de son cerveau, ceux de l'intelligence abstraite, se sont développés chez lui en effaçant le bourrelet sus-orbitaire qui caractérisait ses ascendants.

Cet homme moderne, vieux de 35 000 ans, est doté de la pensée réfléchie dont il peut formuler les abstractions au moyen du langage articulé qui accède il y a 8 à 11 000 ans à une linguistique différenciée.

A ce stade d'homínisation, la religiosité est généralisée avec sépulture des morts, qui singularise l'espèce humaine, et des rites funéraires qui témoignent de son souci métaphysique.

Des mythes complexes ont pu perdurer sans pour autant que les hommes croient en des divinités. Celles-ci sont vraisemblablement apparues un peu avant le Néolithique, il y a environ 12 000 ans (voir papier suivant).

ment une spiritualité élaborée, très complexe. Ainsi, les hommes de Cro-Magnon ont creusé des centaines de sépultures garnies d'offrandes et de parures sophistiquées, faites d'animaux sculptés dans l'os, de figurines d'ivoire ou de colliers de coquillages.

Une véritable spiritualité se dégage des sépultures de l'homme de Cro-Magnon

Si les prémices du sacré remontent à des périodes reculées, largement antérieures à l'émergence de l'homme moderne, c'est avec l'explosion de l'art et des parures, il y a quelque 40 000 ans, que l'homme développe véritable-

Autant de soins et d'attentions qui impliquent des préoccupations métaphysiques et une symbolique de la mort

2002 > AOÛT > SCIENCE & VIE

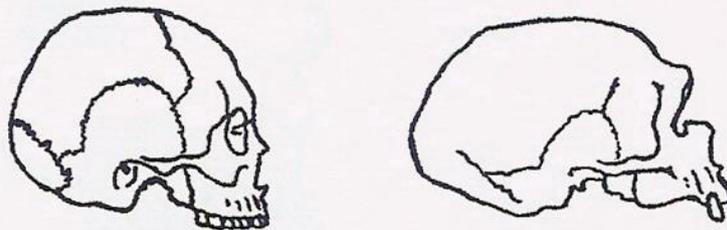
La corrélation de l'intelligence abstraite, du langage articulé et de la fonction religieuse est possible à ce stade d'évolution.

Remontons le temps.

- L'homme de Neandertal

Il précède le sapiens, couvre la période de - 35 000 à - 80 000 ans, et disparaît quand apparaît le Cro-Magnon moderne.

Son crâne est aplati avec un front fuyant dont le bourrelet sus-orbitaire traduit la ténuité des lobes frontaux, ceux de l'intelligence ; les moulages intra-crâniens traduisent en outre une simplicité des circonvolutions cérébrales similaire à celle des simiens ancestraux.



Comparaison d'un Français actuel (à gauche) et d'un Neandertal (à droite).

Comme tous les mammifères, il communique avec son groupe pour exprimer ses émotions par un code qui lui sert pour signaler les événements.

Ne disposant pas du pharynx, qui est l'organe glottique permettant le langage articulé, son langage est simple, sans vocabulaire ni structure grammaticale.

Les anthropologues l'appellent la lallation qui correspond à la phase prélinguistique de l'enfant. Elle ne comporte pas de mots capables de véhiculer des concepts.

Langage Généralités

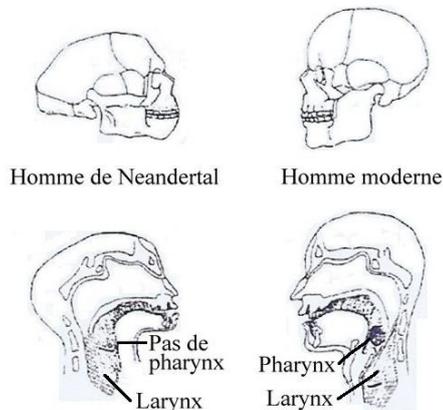
Le plus ancien. Les anthropologues assurent que le pharynx de l'homme de Neandertal étant tronqué, son langage ne ressemblait pas plus à notre langage moderne que celui du bébé ou du singe. L'homme de Cro-Magnon (40 000 av. J.-C.) possédait déjà un organe vocal efficace.

Guinness Noms 1975

L'HOMME DE NEANDERTAL PARLAIT TROP MAL POUR SURVIVRE

*L'homme de Neandertal s'est vu supplanté
par des races au langage plus riche
et en régime de sélection naturelle.*

Anthropologie Science et Vie n° 690



L'HOMME DE NEANDERTAL N'AVAIT PAS DE PHARYNX

Selon Crelin et Lieberman, l'homme du Neandertal (à gauche) n'avait pas de pharynx et ne pouvait moduler les sons que par la seule cavité buccale.

Or, cet hominien, encore aux confins de l'animalité, sans abstraction et s'exprimant par un registre réduit et inarticulé, pratique des rites funéraires et des cultes magiques.

Les preuves de cette activité magico-rituelle abondent : sépultures, tombes familiales, rite de la position fœtale des morts, enfouissement des offrandes, culte de l'ours des cavernes et même pratique florale des sépultures comme en témoigne l'accumulation de pollen sur les corps de Shavidor.

Aucune corrélation de la fonction de transcendance avec l'intelligence abstraite et le langage articulé n'est possible au stade Néandertalien.

Une abstraction métaphysique qui d'aventure aurait germé dans la conscience de cet hominien n'aurait disposé ni de l'appareil conceptuel pour la fixer, ni du langage pour la traduire, ni d'un interlocuteur capable de la recevoir et de la transmettre.

Cette constatation retire leur fondement à tous les déterminismes proposés jusqu'à présent pour expliquer la naissance des religions. Quelle que soit la modalité retenue, tous invoquent une activité créatrice de l'intelligence réfléchie et la transmission d'abstractions.

Autrement dit, tous postulent des conditions qui n'existaient pas à ce stade d'évolution.

Déjà évidente au stade néandertalien, l'impossibilité d'une corrélation entre le phénomène religieux et les causes qu'on lui a supposées devient éclatante si, remontant le temps, on passe au pithécantrophe qui vivait au-delà de - 80 000 ans avec des racines à la profondeur de - 500 000 années.

- Le pithécantrophe

Chez le pithécanthrope, la communication s'effectue par des onomatopées qui sont éloignées de centaines de millénaires du langage articulé.

	Chronologie absolue	Glaciations (EUROPE)	Principales inventions	
Homme moderne				
Sapiens sapiens	10 000	POST-GLACIAIRE	← Sédentarisation	
Cro-Magnon	35 000	WÜRM IV III II I	← Plus anciennes manifestations de l'art	
Neandertal	80 000		← Plus anciennes sépultures	
	120 000		RISS-WÜRM	
	200 000		RISS III II I	
	300 000	MINDEL-RISS	← Invention du débitage levalloisien	
Pithécanthrope	600 000	MINDEL II I	← Plus anciennes manifestations d'un rituel ← Plus anciens campements organisés en plein air ← Invention du feu	



Encyclopédie Larousse
(Anthropologie)

Marchant sur ses membres inférieurs, ses bras deviennent libres pour utiliser des objets. Il va s'en servir pour transmettre le feu et tailler les pierres.

Or, du premier galet qu'il utilise, le pithécanthrope se sert pour une activité rituelle.

L' homo habilis apparaît en Tanzanie vers 4 MA (fouilles de Laetolil), en Afar (Ethiopie) il y a plus de 3 MA et vers 2 MA à Olduvai (Tanzanie) et dans la vallée de l'Omo (Ethiopie).

L' homo erectus, plus évolué, lui succède peu après. C'est le premier pithécanthrope, vieux de sept cent mille ans. Mais on a trouvé des fossiles plus anciens (1,5 MA en Afrique et 1,9 MA en Indonésie). Associes à l' homo erectus : les premières traces de domestication du feu et de soucis métaphysiques.

Compte-rendu du IX^{ème} Congrès International des sciences préhistoriques
Quotidien du médecin n° 1675

Telle est une des plus surprenantes constatations de l'anthropologie, et la conclusion du IX^{ème} Congrès de l'Union Internationale des Sciences pré et proto-historiques (septembre 1976).

Il y a 500 000 ans, le pithécanthrope brise les crânes humains selon un rite identique de la Chine à l'Afrique en passant par Java.

Ce rituel s'effectue toujours de la même façon et s'accompagne d'une dissociation de la face qui concerne les crânes humains, à l'exclusion de ceux des animaux retrouvés dans les mêmes fouilles.

En revanche, les crânes de l'homo habilis qui le précède et ceux du Neandertal qui lui succède se retrouvent sous les formes les plus diverses, selon les caprices de l'érosion.

Ce rituel correspond à une période bien déterminée qui s'instaure à – 300 000 ans avec une datation que les découvertes successives étalent jusqu'à – 700 000 ans. Cette traduction, la plus ancienne, d'une activité de transcendance, s'est pérennisée dans une crypte ethnique de Nouvelle Guinée, présumée d'une filiation pithécantropienne directe, où le cannibalisme cérébral rituel est à l'origine d'une maladie démyélinisante : le Kuru.

La corrélation de l'abstraction, du langage articulé et du phénomène religieux, impossible au stade néandertalien n'est même pas à considérer au stade du pithécantrope.

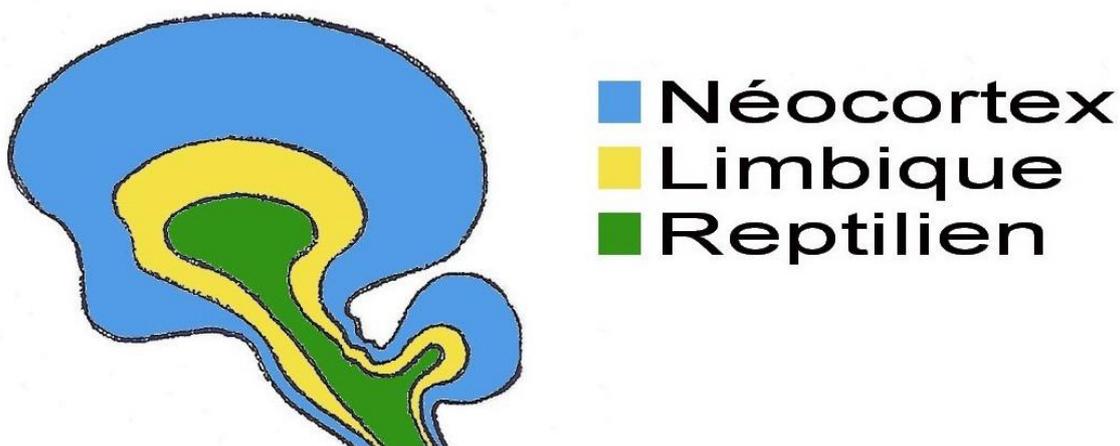
Le fait religieux a plus de 500 000 années, l'abstraction et le langage articulé moins de 50 000 ans. L'avenir peut affiner la datation des stades ; il est hors de question qu'il modifie la chronologie des phénomènes.

L'anatomie explique cette autonomie de la fonction religieuse et la physiologie éclaire son indépendance par rapport à une activité conceptuelle et son expression linguistique.

2 – ANATOMIE

Le cerveau s'est développé en trois couches successives « dont chacune a conservé sa propre intelligence spécifique, sa propre subjectivité, ses propres mémoire, motricité, sens de l'espace-temps et autres fonctions ».

Chaque couche correspond à un stade essentiel de l'Evolution.



La partie la plus ancienne comprend le bourgeon cérébral de la moelle épinière. C'est le cerveau dit « **reptilien** », souvenir de nos lointains ancêtres. C'est le cerveau de la **VIE**.

Autour de lui s'est développé le cerveau « **limbique** », ou de bordure, ainsi appelé parce qu'il se situe autour du cerveau reptilien. Il a pris en charge les automatismes végétatifs fondamentaux. C'est le cerveau des **AUTOMATISMES**.

Ce cerveau limbique stimule la troisième couche, la plus récente : le « **néo-cortex** ». Le néo-cortex est d'autant plus développé que le mammifère est évolué ; chez l'homme actuel, il représente 85 % de la masse cérébrale. Il assure les fonctions les plus spécialisées, comme le raisonnement et le langage articulé. C'est le cerveau de la **CONNAISSANCE**.

Lors de notre développement intra-utérin, nous refaisons le chemin parcouru par l'espèce depuis son origine et notre cerveau passe par les stades similaires à ceux des reptiles, mammifères et primates avant d'accéder au cerveau humain qui conserve cette structure trinitaire.

NEUROPHYSIOLOGIE

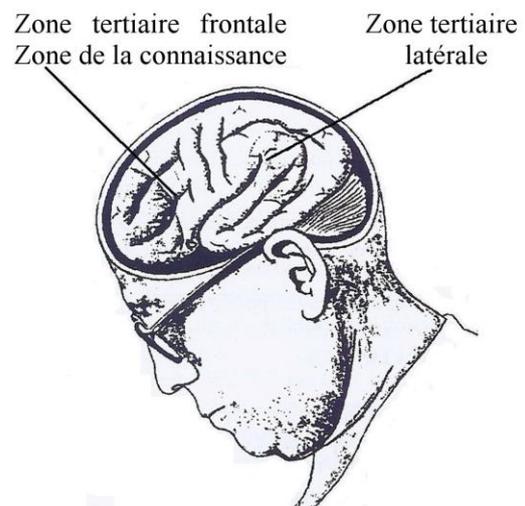
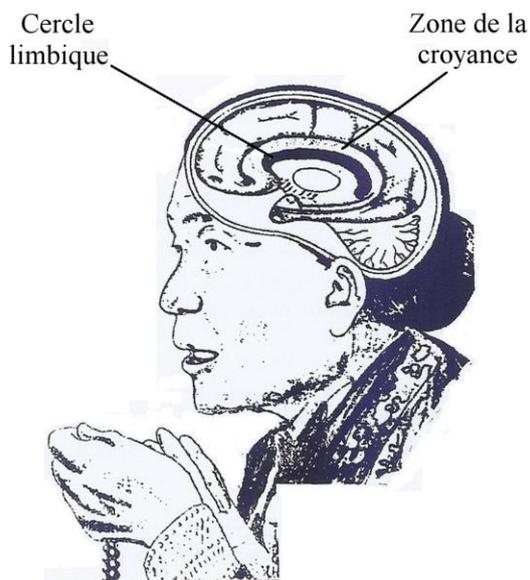
« ANATOMIE » DE LA CROYANCE ET DE LA CONNAISSANCE *

LE SYSTEME LIMBIQUE OU S'IMPRIMENT LES CROYANCES.

Le système limbique n'est pas soumis au système cortical « tertiaire ». Sa signification primordiale est de fournir à l'individu un stock d'automatismes coordonnés pour parer aux urgences vitales (tout d'abord survie de l'individu et de l'espèce), et une surabondance d'énergie immédiatement disponible.

LA ZONE TERTIAIRE OU S'INSCRIT LA CONNAISSANCE

Les zones « tertiaires » du cortex cérébral, dont l'activité nous permet l'action psychique de **connaissance**. En avant : une zone qui occupe la partie antérieure du lobe frontal, située sous les bosses du front. En arrière, une zone située sous la bosse que nous avons sur la face latérale du crâne. Elle correspond à une région « carrefour » entre les lobes pariétal, occipital et temporal.



* Le terme de « croyance », dans cette représentation anatomique, est conforme au statut hominien actuel ; celui de « religion » est plus adapté au statut du pré-sapiens dont la fonction transcendante n'est encore ni conceptualisée ni dogmatisée.

La neurologie situe l'inscription génétique de la fonction religieuse au niveau limbique.

Cette localisation à un stade archaïque de l'évolution cérébrale explique les caractéristiques de la physiologie religieuse.

3 – PHYSIOLOGIE

Sa localisation limbique rend compte des attributs de la fonction religieuse.

- Au stade archaïque, avant que ne se développent les centres de l'intelligence conceptuelle et du langage articulé, son expression est purement gestuelle.

L'homme a été **ritualiste** avant d'être concepteur, religieux avant d'être pensant.

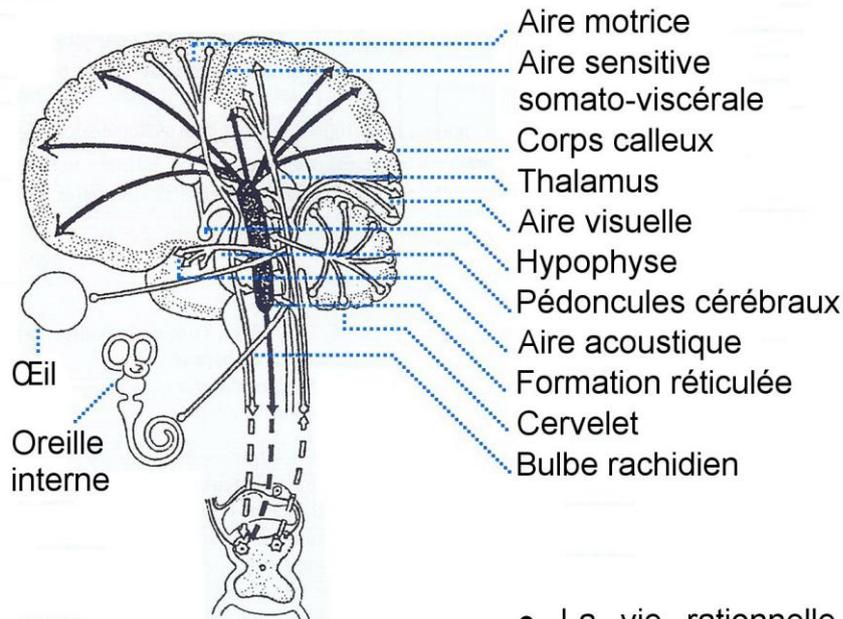
- Le cerveau limbique ayant sa propre mémoire, cette gestuelle de base allant de la prosternation aux rituels d'attitude subsiste et se maintient dans toutes les religions élaborées, dans lesquelles elle perpétue son rôle de **stimulus**.

- La **pérennité** sans rupture du phénomène religieux depuis l'origine de l'espèce procède aussi de son anatomie.

Les communications nerveuses entre le cerveau limbique et le cortex cérébral s'effectuent en effet dans un seul sens, du cerveau limbique vers les centres corticaux.

NEUROPHYSIOLOGIE

Interactions entre les régions corticales et subcorticales



← Impulsion vers la formation réticulée

← Impulsion provenant de la formation réticulée

Liaisons entre la formation réticulée et les autres parties du système nerveux central

Atlas de biologie Stock

- La vie rationnelle et la connaissance dépendent des systèmes corticaux tertiaires.
- La vie émotionnelle et la croyance dépendent du système limbique.
- Les voies de communication nerveuse se font dans le sens émotion → raison et non en sens inverse. C'est-à-dire que l'émotion peut diriger le sens de nos activités rationnelles, mais nos raisonnements sont impuissants à modifier nos émotions.

De sorte que le cerveau archaïque active la zone frontale qui régit nos activités rationnelles mais nos raisonnements sont impuissants à interdire l'activité du cerveau limbique.

Le lobe préfrontal, celui de l'intelligence conceptuelle, peut refouler ou dévier les signaux limbiques mais aucun raisonnement ne peut aboutir à leur désinscription.

Toutes les théories faisant dériver l'instinct religieux de la fonction conceptuelle étant incompatibles avec les données de l'anthropologie, de l'anatomie et de la physiologie, le statut génétique de la fonction religieuse est à considérer.

4 – STATUT GENETIQUE DE LA FONCTION RELIGIEUSE

Le patrimoine génétique de notre espèce contient les caractères inscrits dans les chromosomes de nos cellules et transmis héréditairement.

Certains de ces caractères sont fondamentaux ; ils se traduisent automatiquement et sont dits dominants. D'autres peuvent ne pas se manifester ; ils sont dits récessifs et finissent par disparaître.

La fonction religieuse correspond-elle à un caractère dominant ou récessif ? C'est-à-dire est-elle fondamentalement et définitivement incluse dans le patrimoine génétique de notre espèce ou est-elle labile et inconstante ?

Un caractère héréditaire dominant doit répondre à une série de conditions : être observé depuis l'origine de l'espèce, être universel, permanent, généralisé et irréprouvable.

La fonction de croyance répond positivement à la totalité de ces critères :

- Elle est **ancienne** : l'homme a été un animal religieux avant d'être un animal pensant.
- Elle est **universelle** et depuis le pithécantrophe on ne peut citer aucune ethnie où le phénomène religieux ne soit actif.
- Elle est **permanente** quels que soient l'époque, la latitude, le climat et le système sociologique.
- Elle est **généralisée** avec un taux d'expression constant.

Ce taux biométrique définit le nombre d'individus qui exprime cette fonction, quelles qu'en soient la modalité, l'intensité et la fréquence.

Il est commun à toutes les ethnies.

- Dans les pays d'expression homogène, il est de 98 %. C'est en Turquie le pourcentage d'individus pratiquant le ramadan musulman et, au Mexique, le taux de baptisés.

Aux Etats-Unis, 94 % des ressortissants déclarent être monothéistes et le reliquat s'investit dans 3 000 sectes politico-religieuses recrutant trois à dix millions d'adeptes.

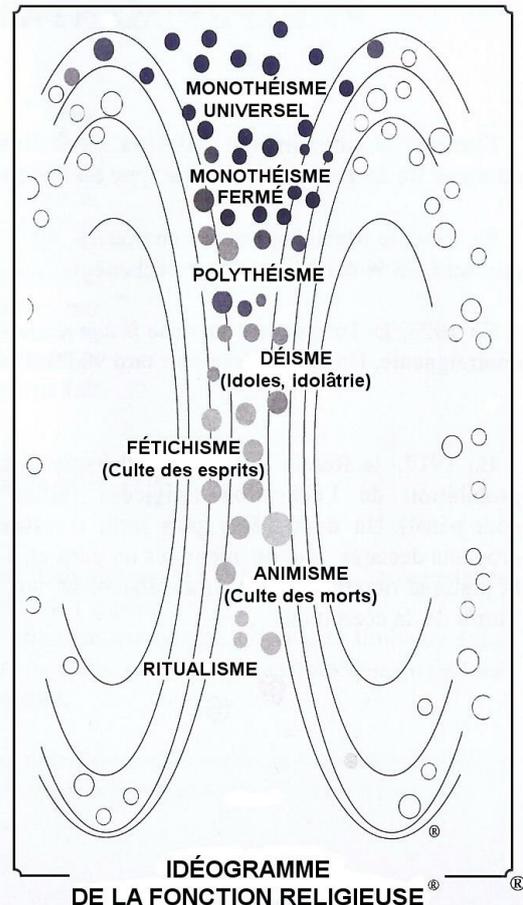
- Dans les ethnies d'expression variable, qui associent des formes évoluées de type néocortical à des expressions magico-ritualistes de type limbique primitif, le taux biométrique est le même.

Il est de 98 % en France en 1872 ; en 1976, ce taux d'attachement confessionnel se retrouve à 74 % sous l'influence du positivisme qui, entre temps, a conquis les courants de pensée et les structures de l'instruction publique. L'expressivité y adopte un mode limbique décapité de référence théiste (voyance, astrologie, fétichisme, occultisme, ritualisme transcendantal, ésotérique) recrutant douze millions d'adeptes, avec 50 000 cabinets de consultation, tous florissants dont les officiants sont donc plus nombreux que les membres du clergé, et desservant quatre millions de consultants réguliers d'un catéchisme zodiacal dispensé par les rubriques astrologiques de trois quotidiens sur quatre à une population dont le taux de crédibilité est de 28 %.

- Le même phénomène est observé dans les ethnies en phase d'instabilité des institutions religieuses, les transferts s'effectuant soit vers les expressivités primitives magico-ritualistes, soit vers les religions en genèse dogmatique dénommées sectes, avec partout maintien biométrique général.

L'Express. Effectué par la Sofres pour le compte du ministère de la Recherche et de la Technologie, ce sondage a été interprété, à notre demande, par Daniel Boy, sociologue, chercheur au Centre d'études de la vie politique française du CNRS et de la Fondation nationale des sciences politiques

Première constatation de l'enquête : 42 % des hommes et 49 % des femmes croient au moins à l'un des phénomènes suivants rangés dans la catégorie paranormale : envoûtements, sorcellerie, tables tournantes, télépathie, fantômes ou revenants. Et, respectivement, 29 et 49 % estiment que l'on peut faire confiance aux astres (via les horoscopes ou l'explication des caractères par les signes astrologiques) pour lire le passé, prédire le futur ou mettre à nu votre personnalité, au choix. Etonnant résultat : près d'une personne sur deux (46 % de la population) est sensible aux charmes paranormaux et un peu plus d'une sur trois (39 %), grisée par les attraits de l'astrologie.



La fixation génétique de type dominant de la fonction de transcendance l'a fait résister depuis cinq cents millénaires à d'innombrables conditions antagonistes. Pendant toute cette période, on ne peut citer aucun site où les tentatives d'éradication religieuse ou la dégénérescence interne des institutions ecclésiastiques aient abouti à l'extinction du phénomène religieux.

L'ère contemporaine, qui abonde en tentatives d'élimination, se prête à une analyse chiffrée.

5 – EXPERIMENTATION CONTEMPORAINE

Eliminer le phénomène religieux s'est révélé un problème insoluble parce qu'on ne peut pas éliminer un facteur génétique de type dominant.

En 1910, le Mexique instaure un pouvoir athée anticlérical qui met l'Eglise hors la loi. Un demi-siècle plus tard, 98 % des Mexicains se réclament d'une obédience catholique.

En 1923, la Turquie est soumise à une déconfessionnalisation radicale accompagnée d'une politique contraignante. Un demi-siècle plus tard 98,29 % des habitants professent la religion musulmane.

En 1917, la Russie institue un athéisme d'état avec prohibition de l'éducation religieuse (article 142 du code pénal). Un demi-siècle plus tard, il restait plus de croyants déclarés que de membres du parti et, à ce jour, la pratique rituelle rétablit immédiatement son taux à l'arrêt de la coercition.

Le président russe voit un « miracle » dans la renaissance de l'Église orthodoxe

Le président russe Dmitri Medvedev a qualifié samedi de « *vrai miracle* » la renaissance de l'Église orthodoxe russe ces vingt dernières années, lors d'une rencontre avec le patriarche Kirill de Moscou. « *À vrai dire, je ne pouvais pas imaginer il y a quinze ou vingt ans que la renaissance de la foi orthodoxe en Russie serait si rapide* », a-t-il affirmé.

8 novembre 2011

En 1850, la France est endoctrinée par le positivisme introduit par Auguste Comte. Ce principe veut que l'humanisation passe par trois stades successifs : fétichiste, métaphysique puis scientifique.

Le succès fut foudroyant et le positivisme inspira la plupart des philosophies modernes et les régimes qui en sont issus. D'où les tentatives d'imposer le stade scientifique par l'élimination des stades ancestraux considérés obsolètes et séquellaires.

Le résultat en est une régression de la fonction de transcendance dans le milieu scientifique où le positivisme la ravale à son niveau primitif.

Le progrès, la science, l'éducation n'y changent rien, l'homme moderne a toujours l'irrationnel chevillé au corps.

Dans un récent sondage CSA *Le Monde-La Vie*, 37 % des Français affirmaient croire à l'analyse des caractères par les signes astrologiques, 23 % aux prédictions des voyants et 21 % aux envoûtements et à la sorcellerie. Plus surprenant, selon le sociologue Daniel Boy, auteur de *les Français et les parasciences, vingt ans de mesure*, diverses enquêtes montrent que la crédulité est proportionnelle au niveau des connaissances scientifiques.

L'Union des Athées en prend conscience de l'échec :

C'est pourquoi un athéisme armé de la seule logique n'a jamais remporté sur la religion, depuis Lucrèce, que des victoires purement rhétoriques écornant à peine l'édifice. C'est aussi pourquoi l'athéisme ne peut être proclamé par décrets : les enragés pendant la Révolution française, l'Etat soviétique de nos jours en ont fait l'expérience.

Union des Athées. n° spécial 16 bis juillet 1978.

Cette faillite était prévisible car son inscription au niveau limbique assure à la fonction de transcendance la pérennité par transmission héréditaire jusqu'à l'extinction de l'espèce. C'est pourquoi on n'a jamais constaté un seul isolat ethnique irréligieux. L'intégrité limbique étant indispensable à la survie, *une lignée est viable et religieuse ou elle n'est pas*. **Si une extinction du facteur religieux est survenue, la lignée s'est simultanément éteinte.**

Toutes les fonctions étant corrélées, la fonction de transcendance est-elle conforme au programme génétique de l'espèce et en particulier en adéquation avec la fonction conceptuelle qui régit la connaissance ?

6 – ADEQUATION AU PROGRAMME GENETIQUE DE L'ESPECE

Avant de définir à quoi sert la fonction religieuse, il convient d'établir si elle sert à quelque chose.

La biologie répond que tous les organes et fonctions jouent un rôle conforme au programme génétique de l'espèce.

C'est ce qu'on appelle la **loi d'adéquation**.

Cette loi résulte de ce qu'au cours de l'Evolution tout ce qui est nuisible ou inutile a un comportement récessif et finit par disparaître.

Chez toutes les espèces vivantes, on voit donc au fil des générations la fréquence des gènes désavantageux diminuer jusqu'à éventuellement disparaître, tandis que les variations avantageuses se répandent dans la population, jusqu'à éventuellement être partagées par tous les membres de la population ou de l'espèce.

Science Ed-ESI
Mars 2011

Il est nullement indispensable de connaître la finalité d'une fonction pour être assurée qu'elle en a une. C'est ainsi que la fonction circulatoire existait bien avant qu'Harvey la mette en évidence ; de même la fonction pancréatique ou ovarienne ou thymique étaient actives des centaines de milliers d'années avant qu'on en connaisse la finalité.

La fonction religieuse ne fait pas exception parce qu'il n'y a pas d'exception, comme le souligne *Claude Bernard* quand il rappelle que « *tous les mécanismes vitaux, quelque variés qu'ils soient, participent au projet génétique de l'espèce* ».

Nier la loi d'adéquation serait nier les lois de l'Evolution.

La raison de cette adéquation à la réalité en est que l'intelligence cellulaire est nécessairement infaillible car tout essai inadéquat ou inutile de sa part est mortel ou récessif au cours des millions d'années durant lesquelles elle a été confrontée à cette réalité.

L'intelligence cérébrale, qui régit nos opinions, est quant à elle plus récente et sujette à des révisions et bouleversements que subit la science au cours des quelques millénaires durant lesquels elle s'est exercée.

De sorte qu'entre une opinion et une fonction, la fonction a nécessairement raison parce que l'Evolution ne lui passe rien.

Toute fonction ayant un objet, quel est celui de la fonction religieuse ?

7 – OBJET DE LA FONCTION RELIGIEUSE : LE THEOTROPISME

La fonction religieuse a pour objet la transcendance c'est-à-dire la perception de réalités qui peuvent échapper à la perception par les autres sens.

La transcendance constitue une réalité objective, faute de quoi l'intelligence cellulaire n'aurait pas maintenu son investissement dans cette voie et la fonction de transcendance se serait génétiquement désinscrite.

Or, elle est restée inscrite pendant des centaines de millénaires, depuis le début de l'hominisation.

Sa permanence est garante de sa cohérence avec des attributs et le projet génétique de l'espèce.

Mais, quel est l'objet de cette transcendance ?

L'observation démontre que **la fonction religieuse réalise son projet dans le théotropisme.**

Le théotropisme atteint son objet – Dieu – au terme d'une évolution dont les stades sont adaptés à ceux de l'homínisation. Tous les rituels et les mythes constituent les étapes d'un sacré en devenir, comme les lois de la science constituent les étapes d'une connaissance en devenir.

Successivement rituelle, mythique, totémique, fétichiste, polythéiste et finalement monothéiste, la fonction religieuse réalise le projet génétique par étapes, comme les autres fonctions.

La transcendance ne diffère pas de la fonction respiratoire qui passe des branchies aux poumons, de la fonction verbale qui passe des lallations au langage articulé, ou des structures archaïques réitérées aux cours de l'embryogenèse (Haeckel).

Le sens assigné par l'intelligence cellulaire à la fonction religieuse est théotropique, il aboutit à Dieu. Il y aurait biologiquement quelque naïveté à discuter de l'objet de cette fonction, comme de celui de toute autre fonction.

Dès lors que l'intelligence cellulaire a inscrit la fonction théotropique et a maintenu cette inscription pendant des centaines de millénaires son objet a une réalité objective, faute de quoi l'Evolution l'aurait désinscrite comme elle aurait désinscrit la fonction respiratoire si l'air n'existait pas.

On ne discute pas l'objet d'un tropisme ; on le constate.

Biologiquement, il n'importe pas que la démonstration de l'objet en soit faite, pas plus qu'il n'importe pour la fonction respiratoire ou pancréatique que Lavoisier ou Laguesse soient nés. De même que, biologiquement, il n'importe pas qu'on ait l'aptitude cérébrale pour appréhender cet objet : l'aveugle ne discute pas l'existence de la lumière, ni le sourd celle de la musique ou le daltonien celle des couleurs.

Pour l'être théotropique qu'est l'homme, refuser Dieu serait pour une tête de tournesol nier l'existence du soleil.

Nier la finalité adaptative d'un tropisme impliquerait de nier la loi d'adéquation, de nier la propriété adaptative de l'intelligence cellulaire et de nier la loi de dominance qui fixe génétiquement les stades de l'anagenèse. Autrement dit, ce serait nier l'Evolution.

La biologie démontre que s'opposer à cette évolution fut inutile.

Quel est son avenir ?

8 – EVOLUTION DE LA FONCTION RELIGIEUSE

L'orientation de l'Evolution vers des stades supérieurs d'élaboration est l'anagenèse.

C'est l'anagenèse qui, partant de la minime particule initiatrice de la vie, apparue il y a trois milliards d'années au Transvaal – l'eobacterium isolatum – en a fait l'oiseau, l'éléphant et le polytechnicien actuels.

Cette progression résulte d'une part de l'abandon par l'intelligence cellulaire de tous les essais inadéquats et d'autre part de la fixation génétique de toutes les réussites adaptatives.

L'observation démontre que le projet théotropique évolue universellement vers le monothéisme qui, à partir des deux mille religions répertoriées, s'étend à tous les continents avec une progression régulière monothéiste des trois principales (chrétiens, juifs, musulmans) qui concerne la moitié de la population du globe (43 à 52 %).



La participation à la loi générale qu'est l'anagenèse comporte deux paramètres :

- **L'orientation** de la fonction de transcendance différencie l'homme de ses précurseurs hominiens.

L'animalité est soumise à la Sélection Naturelle qui fait dominer le plus apte et le plus fort, l'homme s'en libère progressivement en corrélation avec les autres fonctions et au fur et à mesure des stades atteints par l'anagenèse.

Les expressions évoluées de la transcendance se conforment à cette orientation qui se présente comme le *but ultime* défini par l'intelligence cellulaire et programmé par elle dans le code génétique de l'espèce.

- **L'éducation** pour accéder au niveau atteint par l'anagenèse.

Soustraite à l'éducation, une fonction reste vivace mais à un stade involué.

C'est ainsi que, pour la fonction visuelle, un souriceau ayant eu les yeux occultés à la naissance restera malvoyant ou, pour la fonction verbale, un enfant élevé dans un biotope animal et replacé dans un environnement humain conservera un vocabulaire réduit aux lallations.

De même pour la fonction religieuse ; l'inéducation ou le refoulement réduisent son expression à un archaïsme dont le plus fréquent est un fétichisme rituel, en déphasage avec le niveau atteint par les autres fonctions corrélatives (voir chapitre 5 ci-dessus).

De cette frustration peut résulter un handicap de l'instinct du sens ou une *infirmité* comportementale variable.

9 – FINALITE DE LA FONCTION RELIGIEUSE

Les expressions évoluées de la transcendance se conforment à l'anagenèse dont le but ultime est défini par l'intelligence cellulaire et programmé par elle dans le code génétique de l'espèce.

La suppression de cette composante par le positivisme devenu la norme du milieu scientifique prive ce dernier de sens et de finalité.

Si la vie vient du hasard pour finir dans le néant, elle ne peut en effet qu'aboutir à l'insignifiance ou à l'hédonisme.

C'est ce à quoi aboutissent des études du « mysticisme rationnel ».

**« Le matérialisme des scientifiques
les libère de tout scrupule,
de toute culpabilité »**

1. *Rational Mysticism: Dispatches from the Border Between Science and Spirituality*, John Horgan, Houghton Mifflin Co, janvier 2003.

2. Positivisme : doctrine remontant à Auguste Comte (1798-1857) selon laquelle les seules connaissances valables proviennent de l'expérience scientifique.

SEPTEMBRE 2003 - SCIENCES ET AVENIR •

Cet effet, d'ordre individuel, peut présenter une incidence sociologique quand il s'étend à des disciplines biologiques.

Telle est la réponse qu'apporte la biologie à l'attente de Malraux :

« *On attend de la biologie qu'elle rende intelligible l'aventure de l'espèce.* »

Actualités régionales Actualités régionales

Salle comble à la Sorbonne pour trois médecins de Roubaix qui ont traité de la biologie du phénomène religieux

(De notre rédaction parisienne)

L'AMPHITHÉÂTRE Bachelard, dans l'antique et solennelle Sorbonne, était plein à craquer, samedi dernier. Plutôt que des étudiants, c'étaient surtout des adultes qui se pressaient sur les gradins : biologistes, médecins, écologistes, prêtres ou tout simplement curieux attirés par le su-



Sur notre photo, de gauche à droite, les docteurs Deston, Delahousse et Gernez, à la Sorbonne, avant leur conférence.
(Ph. Christian Daumerie)

jet à l'ordre du jour. Il est vrai que ce sujet promettait d'être passionnant. « Biologie du phénomène religieux » : tel fut, en effet, le thème d'une étonnante conférence faite à l'invitation de l'Université populaire de Paris par trois médecins roubaixiens, les docteurs Delahousse, Deston et Gernez.

Nous ne disposons pas de la place, ici, pour rendre compte dans sa totalité de la richesse d'une telle communication. Disons, pour simplifier, que les trois médecins s'appuient sur les données les plus récentes de l'anthropologie, de l'anatomie, de la physiologie pour montrer que le phénomène religieux se constate depuis l'origine de l'espèce humaine et que l'homme fut un animal religieux avant d'être un animal réfléchi. En effet, le fait religieux a plus de 500 000 années alors que l'abstraction et le

langage articulé ont moins de 50 000 ans.

« Les données de l'anthropologie, ont souligné les orateurs, obligent à l'abandon des déterminismes subordonnant l'apparition du phénomène religieux à la fonction conceptuelle et au langage articulé ».

Quant à l'anatomie et à la physiologie, elles montrent que la religion fait partie des instincts fondamentaux de l'homme.

Pour conclure, citons ce passage, l'un des plus importants de la conférence :

« La fonction religieuse est inscrite au niveau du cerveau archaïque. Elle a donc été soumise à toutes les mutations et à tous les essais au cours de l'évolution et a subi le filtre de la sélection pendant des centaines de millénaires. Sa permanence est garantie de sa cohérence avec les attributs de l'espèce, faute de quoi le tamis de la sélection l'aurait éliminée depuis longtemps ».

Gérard MINART

Communication
à l'Académie des Sciences
Section biologique
26 avril 1979



T. 81-34-71

Monsieur,

Cambrai ce 8-4, 80.

Je vous remercie beaucoup de l'envoi de votre conférence. Elle m'intéresse beaucoup.

C'est une brèche importante dans ce mur du positivisme qui a bien paralysé la pensée et la liberté d'expression au point que même des personnes opposées au positivisme employaient ses expressions.

Je serais très heureux de recevoir les questions et réponses suscitées en Sorbonne et d'avance je vous en remercie.

Je vous prie d'agréer, Monsieur, l'expression de toute ma considération.

CHANDRE RIZZO
2, Rue Saint Georges
59 - CAMBRAI
500

MINART

LA PENSÉE DU JOUR

“ Contentons-nous de faire réfléchir.
N'essayons pas de convaincre.

Georges Braque (1882-1963)

QUESTIONS – REPONSES

1 – Je pense, avec Monod, que la vie résulte du **hasard** d'un brassage d'atomes.

La définition du hasard est qu'il n'a pas de finalité. Or la vie est conditionnée par une adaptabilité prévisionnelle qui est le contraire du hasard.

On ne peut pas asseoir une explication sur un hasard non hasardeux.

Il vous est loisible de l'expérimenter :

- Un visiteur qui, au sortir du Louvre, proclamerait que les tableaux et les statues qui s'y trouvent se sont faits seuls et par hasard se retrouverait dans l'heure qui suit inscrit sur le registre d'une admission hospitalière.
- Ce même visiteur qui, au sortir du Louvre, revoyant dans la nature les mêmes tableaux et les mêmes statues avec, en plus, le mouvement, la vie, la parole, l'autonomie, déclarerait qu'ils se sont faits seuls et par hasard pourrait s'inscrire, dans l'heure qui suit, à une association athée.

2 – Que penser de l'**humanisme athée** qui prévaut dans le milieu scientifique ?

L'humanisme est par définition la réalisation optimale de toutes les potentialités génétiques.

Il en est de la fonction de transcendance ce qu'il en est de toute autre fonction.

Son élimination ou son rejet sont un contre-sens biologique qui ne peut fonder un humanisme.

3 – Quelles en sont les conséquences ?

Elles sont comportementales, en supprimant un facteur majeur de l'anagenèse qu'est la transcendance, et conceptuelles en bornant la réalité à un niveau d'observation frustré d'une de ses composantes.

4 – La notion trinitaire d'un **Dieu** unique en trois personnes, c'est-à-dire $1 = 3$, n'est-elle pas réhabilitaire ?

Vous aussi êtes constitué de trois projets génétiques personnalisés, celui de votre père, de votre mère et le vôtre qui les fusionnez en une seule entité diversifiée et consubstantielle.

Dieu ne peut-il réaliser ce dont vous êtes capable ?

Vous trouvez par ailleurs d'autres modalités d'entité trinitaire, comme celle de ma concierge enceinte de jumeaux et qui dispose d'une seule carte d'identité.

Peut-on refuser à Dieu, qui est tout-puissant, ce qui est possible à ma concierge dont l'autorité se limite à l'immeuble ?

5 – Si la fonction de transcendance porte en puissance la notion de Dieu, pourquoi le **monothéisme** est-il apparu si tardivement ?

Une potentialité inscrite par l'intelligence cellulaire dans le projet génétique de l'espèce s'exprime quand l'intelligence cérébrale atteint un stade de maturation adéquat.

Le cerveau limbique (*le comportement*) a précédé le cerveau néo-cortical (la raison).

« *Vous ne me cherchiez pas si vous ne m'aviez déjà trouvé* » disait Pascal. Autrement dit, vous ne me cherchez que parce que je suis déjà en vous.

6 – Quelles étaient les motivations des néandertaliens dans les **rites** funéraires s'ils n'étaient pas fondés sur une croyance en la survie ?

Les comportements rituels procèdent de l'instinct n'impliquant pas qu'ils soient conceptuellement perçus.

Le bâillement menaçant des babouins, la roue du paon, la pariaade en trémolo des épinoches, les rituels de dominance ou d'apaisement procèdent d'un instinct, préparatoire ou déclenchant, inné et inconscient au stade néandertalien.

7 – N'est-il pas paradoxal de faire prévaloir l'**intelligence cellulaire**, qui régit les fonctions, sur l'intelligence cérébrale, qui régit la raison ?

C'est au contraire logique parce que l'intelligence cellulaire inscrite depuis plus de 500 000 ans n'a gardé que les facteurs dominants alors que l'intelligence cérébrale inscrite depuis moins de 40 000 ans (sapiens-sapiens) garde l'instabilité de facteurs récessifs.

C'est ainsi qu'un maître à penser incontesté, Einstein, peut déclarer que la vitesse c de la lumière ne peut être dépassée dans l'univers et démontrer simultanément qu'elle le peut en introduisant ce dépassement, c^2 , dans l'équation fondamentale de la physique : $E = mc^2$.

8 – Quand l'homme a-t-il pris conscience de sa fonction **transcendantale** ?

Quand, devenu « sapiens-sapiens », il a eu l'instrument de l'intelligence réfléchie, il y a 35 000 ans.

Ce que la neurologie résume ainsi : « *Le comportement religieux est programmé dans nos chromosomes et dépend d'un besoin cérébral dont nous prenons secondairement conscience. Ce besoin cérébral n'est pas d'abord intellectuel ; c'est une pulsion, un besoin inconscient que le cerveau intellectuel satisfait par une recherche évolutive dont l'aboutissement est Dieu.* » (Pr. Chauchard).

9 – L'inscription génétique ne prouve rien quant à la **vérité** de telle ou telle religion.

Chaque religion se situe à un stade d'élaboration en adéquation avec les apports des fonctions qui lui sont corrélées.

Les lois scientifiques sont les étapes d'une connaissance en devenir ; les idiomes sont les paliers d'une communication en devenir, de même les religions sont les stades d'un sacré en devenir.

Claude Bernard en concluait « *Religion, philosophie, science : ces trois choses se développent mais ne se remplacent pas. Il ne faut pas chercher à éteindre la métaphysique ou le sentiment religieux de l'homme, mais à l'éclairer et le faire monter plus haut.* »

Ce qui est biologiquement conforme à l'anagenèse qui régit l'accession à des niveaux supérieurs d'élaboration.

10 – En quoi la fonction de transcendance intervient-elle dans l'**anagenèse** ?

L'animalité est assujettie à la loi de Sélection Naturelle qui fait dominer le plus fort et le plus apte.

L'homme s'en affranchit par la fonction de transcendance dont les stades évolutifs concourent à la réalisation du projet génétique de l'espèce, en corrélation avec le niveau des autres fonctions.

Cette émancipation étant le critère de l'hominisation, y souscrire, c'est souscrire à l'intelligence cellulaire et lui conformer l'intellection.

11 – Quel est votre choix personnel et serez-vous obligé de changer de religion si vous vivez assez longtemps pour connaître un autre **stade** de l'anagenèse ?

Dans mon biotope, la religion où culmine l'anagenèse est chrétienne. J'y suis à l'aise parce que l'instinct limbique, l'anagenèse, l'intelligence cellulaire et l'intelligence cérébrale s'y confondent.

Comme le critère de fiabilité d'une religion est son adéquation avec l'anagenèse, et le message christique ne pouvant être dépassé en vue de cet objectif, il se présente comme définitif.

C'est pourquoi il est prévisible que l'évolution de la fonction de transcendance se fera dans le sens christique, soit par abandon des religions attardées à un stade archaïque ou restreint, soit par convergence dogmatique.

L'acceptation du message limbique par le néo-cortex restant toutefois libre, il en résultera in fine pour l'individu le christianisme ou l'athéisme.

12 – Faut-il privilégier le **cheminement** scientifique pour étudier la fonction de transcendance ?

Le cheminement de chaque individu est unique, comme son code génétique ou ses empreintes digitales.

Il intègre l'inné et l'acquis, partant de la « foi du charbonnier », qui est confiante dans l'instinct limbique, jusqu'au cheminement plus analytique du théologien.

Le proverbe veut que les enfants naturels soient les plus beaux ; ce n'est pas pour autant que les enfants issus d'un mariage de raison ne le soient pas.

13 – N'est-il pas attentatoire à la liberté de l'homme d'**orienter** sa religion dès sa naissance ?

Il est d'abord attentatoire à sa liberté de le faire naître.

Né, il a le droit que soient éduquées ses diverses fonctions qui, non sollicitées à temps, présenteront un risque d'inadaptation ou d'involution, conformément à la règle de Lorenz selon laquelle « *ce qui est inné en tant que prédisposition ne s'accomplit dans sa forme achevée qu'à la rencontre de l'apprentissage ou de stimulations variées du milieu extérieur.* »

Son libre-arbitre ne peut s'exercer normalement s'il devient castrat d'une fonction, quelle qu'elle soit, dont la transcendance.

14 – En quoi le message christique répond-il à un critère de **fiabilité** le distinguant d'autres croyances ?

Pour deux raisons :

D'une part, il a accédé à un monothéisme ouvert et non restrictif, ayant de ce fait une portée universelle.

D'autre part, il culmine dans son anagenèse qui est libératrice de la loi animaliste de Sélection Naturelle qui fait prévaloir les plus forts et les plus aptes.

15 – La science exclut les phénomènes uniques, non réitérables, dont les **miracles**.

La vie se présente comme un phénomène unique que ni la nature, ni l'homme n'ont réitéré.

Elle fait exception à la loi d'entropie qui régit la matière minérale et constitue ce faisant un miracle physico-chimique.

Il faut donc, soit exclure la biologie de la science, soit admettre que l'objet de la science est l'analyse des phénomènes observables, dont la vie, et que la biogenèse étant un phénomène unique, la vie est un miracle.

16 – La **bio-genèse expérimentale** ne peut-elle résoudre cette question pendante ?

Son échec confirme une donnée fondamentale de la biologie qui est l'inexistence de la génération spontanée.

En dépit de l'obstination à vouloir faire émerger la vie d'un agrégat de molécules, son impossibilité se confirme par des évidences accessibles à chacun ; la vie se transmet par la vie.

- Depuis l'*eobacterium isolatum*, il y a 3,1 milliards d'années, aucune transition de matière inanimée à la vie ne s'est produite.
- « Parmi le nombre indéfini des liaisons possibles a priori seules se forment celles qui se retrouvent naturellement dans les organismes » (Biologie Stock, page 469), ce qui rend inutile de les synthétiser puisqu'elles se forment naturellement.
- Depuis plus de 3 milliards d'années des structures ayant fait la preuve de leur viabilité ont été soumises à des milliards de milliards de conditions physico-chimiques, variables mais viables, depuis les profondeurs abyssales, jusqu'aux neiges éternelles, sans qu'aucune génération spontanée n'ait été constatée.
- Ces structures sont représentées en nous-mêmes. Notre organisme héberge dans son tube digestif 100 000 milliards de bactéries libres et est constitué de tissus dont un gramme comporte un milliard de cellules soit 1000 milliards d'ADN par kilogramme.
Quand j'achète un rôti de 1 kilo à mon boucher, il n'a jamais vu sortir de la vie de sa chambre froide, pas plus qu'Oparine en agitant ses éprouvettes.
- Le scientisme contemporain aboutit au même constat quand il se voit contraint d'introduire la notion d'« intelligent design », vocable évitant de prononcer le mot tabou qu'est Dieu.

17 – La progression actuelle de l'occultisme et de la voyance constitue-t-elle un **transfert** compensateur vers une transcendance archaïque ?

A l'évidence.

La déchristianisation initiée par la crise de 1968 fut immédiatement compensée par une progression de l'occultisme maintenant la constante biométrique.

En juin 1980, 68 % de la population française consultait quotidiennement le catéchisme zodiacal et 20 % y conditionnait leur activité.

18 – La **Bible** est jalonnée d'invéraisemblances mettant en cause la crédibilité des messages qui s'y réfèrent.

Quand apparaît l'homo sapiens-sapiens, sa spécificité génétique étant assurée (46 chromosomes), son anagenèse doit intégrer deux nouvelles fonctions, l'intelligence conceptuelle et son expression par le langage articulé.

Toutes les fonctions étant corrélées, concept et transmission doivent évoluer pour atteindre le niveau déjà acquis par les autres fonctions.

La *loi biogénétique fondamentale* de Haeckel réitérant en raccourci les stades de maturation fonctionnelle en permet une analyse actualisée.

Le langage articulé débute par la lallation primitive, suivie d'une locution puérile, imagée et onirique, qui parvient à l'âge de raison à une expression mature, factuelle et rationnelle, complétant par l'écriture la transmission orale.

La Bible couvre les phases initiales de cette évolution qui se termine par une expression conceptuelle et transcendantale adulte.

19 – L'Evolution va se poursuivre.

En quoi le **message christique** représente-t-il le terme de l'anagenèse humaine ?

Le message christique est l'antithèse de la Sélection Naturelle qui régit l'animalité en faisant dominer le plus fort et le plus apte.

A cet instinct de puissance il substitue à terme la prévalence du plus petit et du plus faible.

Indépassable en vue de cet objectif, il présente le critère d'une fiabilité définitive.

Il n'importe pas que cette finalité soit accessible, pas plus qu'il n'importe de savoir si l'étoile polaire est accessible au navigateur, le message étant un absolu adressé à des destinataires relatifs.

20 – N'est-il pas paradoxal pour un scientifique de faire plus confiance à l'**intelligence cellulaire** qui régit les fonctions qu'à l'intelligence cérébrale qui les analyse ?

L'intelligence cellulaire est soumise à la loi d'adéquation ; toute erreur ou tout essai inadapté à la réalité est récessif et avorte ou se désinscrit.

Plus récente, l'intelligence cérébrale échappe à cette épuration comme en témoignent les remises en question, les bouleversements et les révolutions qui jalonnent la science.

Quand les apports de ces intelligences se coordonnent, ils sont recevables ; quand ils divergent, c'est nécessairement la fonction qui a raison parce qu'elle présente un critère de fiabilité dont l'intelligence cérébrale est démunie.

21- **L'homme descendant du singe**, quand se situe la disjonction de leurs anagenèses réciproques ?

L'homme ne descend pas du singe ; il s'en élève.

Son anagenèse diverge de celle de l'animal quand de « sapiens » il devient « sapiens-sapiens » conscient de son statut et responsable de s'y conformer.

Cette mutation est organiquement fixée par son nouveau statut génétique (46 chromosomes).

22 – Si Dieu est bon, **pourquoi l'univers** qu'il a créé **est-il mauvais** ?

L'univers n'est ni bon ni mauvais ; la science a établi qu'il est indéterminé.

C'est-à-dire que les lois qui le régissent ne sont pas mécanistes, comme on le pensait, mais de nature statistique : l'électron négatif peut être positif dans l'antimatière ; c'est le « libre arbitre » de Dirac.

Ce libre arbitre fait qu'à la notion d'une pyramide de nécessités on doit substituer celle d'une pyramide de libertés. Au cours de l'évolution matérielle et organique, chaque nouvelle structure est conditionnée par la structure précédente mais nantie d'une nouvelle fraction d'indéterminisme dont elle fait ce qu'elle veut ; de même que le tronc de l'arbre est conditionné par des structures antérieures figées et mortes représentées par les cercles d'accroissement anciens mais dispose d'une écorce périphérique active.

D'où l'aveu, objectif et courageux : « *La position que les amis de la science doivent adopter est loin d'être confortable. La difficulté provient de la dimension sans précédent que prend la notion de probabilité. Le problème qui se pose à la plupart d'entre nous est l'adaptation aux habitudes de pensées nouvelles.* » (La voix des athées – février 1980 – Pr. Kaharre.)

Nous disposons d'un indéterminisme relatif que nous pouvons orienter dans le sens de l'anagenèse.

Nietzsche l'avait déjà pressenti : « *Deviens ce que tu es* ». Autrement dit : « *Réalise ce que tu portes* ».

23 – Le fait que la **génération spontanée** n'ait jamais été constatée exclut-il la possibilité pour le hasard de la réaliser dans l'avenir, naturellement ou expérimentalement ?

Chaque individu :

- héberge dans son tube digestif 100 000 milliards de bactéries (INRA – 27-03-2012),
- est constitué de tissus fixant 1000 milliards de cellules par kilogramme,
- éliminant 60 millions de spermatozoïdes libres dans chaque millilitre de sperme.

Quel que soit leur statut, toutes ces cellules sont dotées à leur extinction du substrat organique manifestant la vie.

Depuis 3,5 milliards d'années, à chaque milliardième de seconde, le hasard a disposé d'une chance d'induire une biogenèse dont l'exposant est à la limite de l'infinitude.

Y parviendrait-il qu'il lui faudrait de nouveau, avec le même taux aléatoire à chaque palier de réalisation :

- échapper à la loi d'entropie (dégradation),
- résister aux variations du biotope,
- se dédoubler pour générer une filiation,
- assurer à cette descendance les mêmes aptitudes adaptatrices initiales,
- se doter de l'orientation vers des niveaux évolutifs (anagenèse).

La première condition étant inexistante, la totalisation en est chimérique.

24 – Comment peut-on concilier la **souffrance** et la bonté d'un Dieu qui l'admet ?

La souffrance n'est pas le mal ; c'est le contraire.

La souffrance dont se sont dotées les lignées phylogéniques disposant d'un système nerveux central est un mécanisme de défense qui concourt à la protection de la vie.

Cette défense est la plus efficace car la réaction immédiate de répulsion à l'encontre de toute atteinte à l'intégrité de l'organisme est réflexe et constitue l'élément majeur de l'instinct de conservation.

Sans elle, notre espèce disparaîtrait rapidement : les fracturés marcheraient sur leurs fragments d'os, les occlus intestinaux feraient bombance et les coronariens courraient après l'autobus ; sans souffrance morale, les mères abandonneraient leur bébé.

Trop tardive, elle est inefficace ; c'est pourquoi le cancer tue.

25 – Y a-t-il un premier **couple unique** à l'origine de l'humanité, comme le dit la Bible ?

La notion d'espèce est définie par le nombre et la structure des chromosomes.

Une espèce naît d'un individu par une mutation de son caryotype le différenciant de ses géniteurs et qu'il transmet à ses descendants.

C'est donc un phénomène nettement défini dans le temps. Le premier homme, l'Adam, est celui qui s'est différencié de ses précurseurs hominiens par une mutation à 46 chromosomes.

26 – Le christianisme implique qu'un **cadavre**, le Christ, soit **ressuscité**. Peut-on admettre un tel miracle ?

En matière de miracle, la seule difficulté est de commencer.

Qui est capable de susciter la vie dans une structure minérale qui ne s'y prête pas est apte à induire la vie dans une structure protéique qui s'y prête.

Qui peut le plus peut le moins.

27 – Comment admettre qu'un « homme Dieu » puisse être réellement, concrètement et physiquement présent dans une parcelle de protéine, l'**hostie**, qui pèse moins d'un gramme ?

Comment peut-on admettre qu'un homme puisse être réellement, concrètement et physiquement présent dans une parcelle de protéine (ovule fécondé). Le poids et la structure chimique ne font rien à l'affaire ; l'embryon, le fœtus et le nouveau-né ont autant d'individualité que l'adulte qu'ils deviendront.

28 – Comment le christianisme peut-il être l'instrument de l'anagenèse alors que l'**histoire de la chrétienté** est jalonnée de violences, d'affrontements et de guerres ?

On juge d'un message par son contenu et non par son porteur.

Le principe d'aimer son prochain comme soi-même ne comporte aucune incitation à la violence, à l'affrontement, à la guerre.

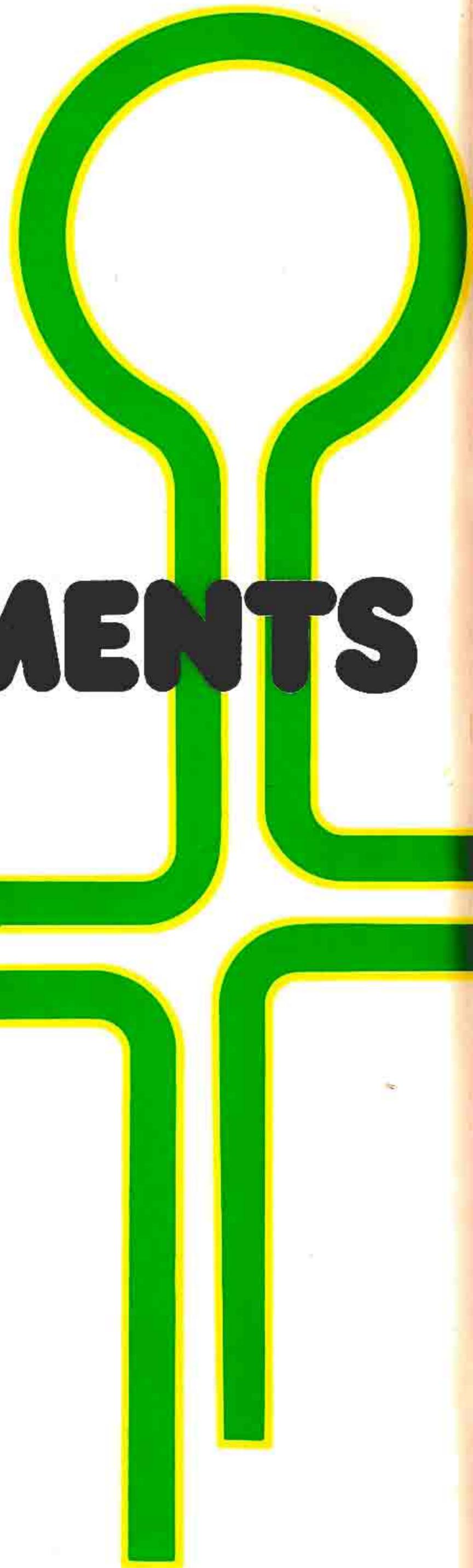
Les copies d'élèves sont parsemées de ratures, de contre-sens, d'omissions et d'erreurs. Il ne viendrait l'idée à aucun maître de brûler les livres de classe parce que les devoirs de ses élèves ne le satisfont pas.

Cancer

HENRI
PRADAL

**LES
GRANDS
MÉDICAMENTS**

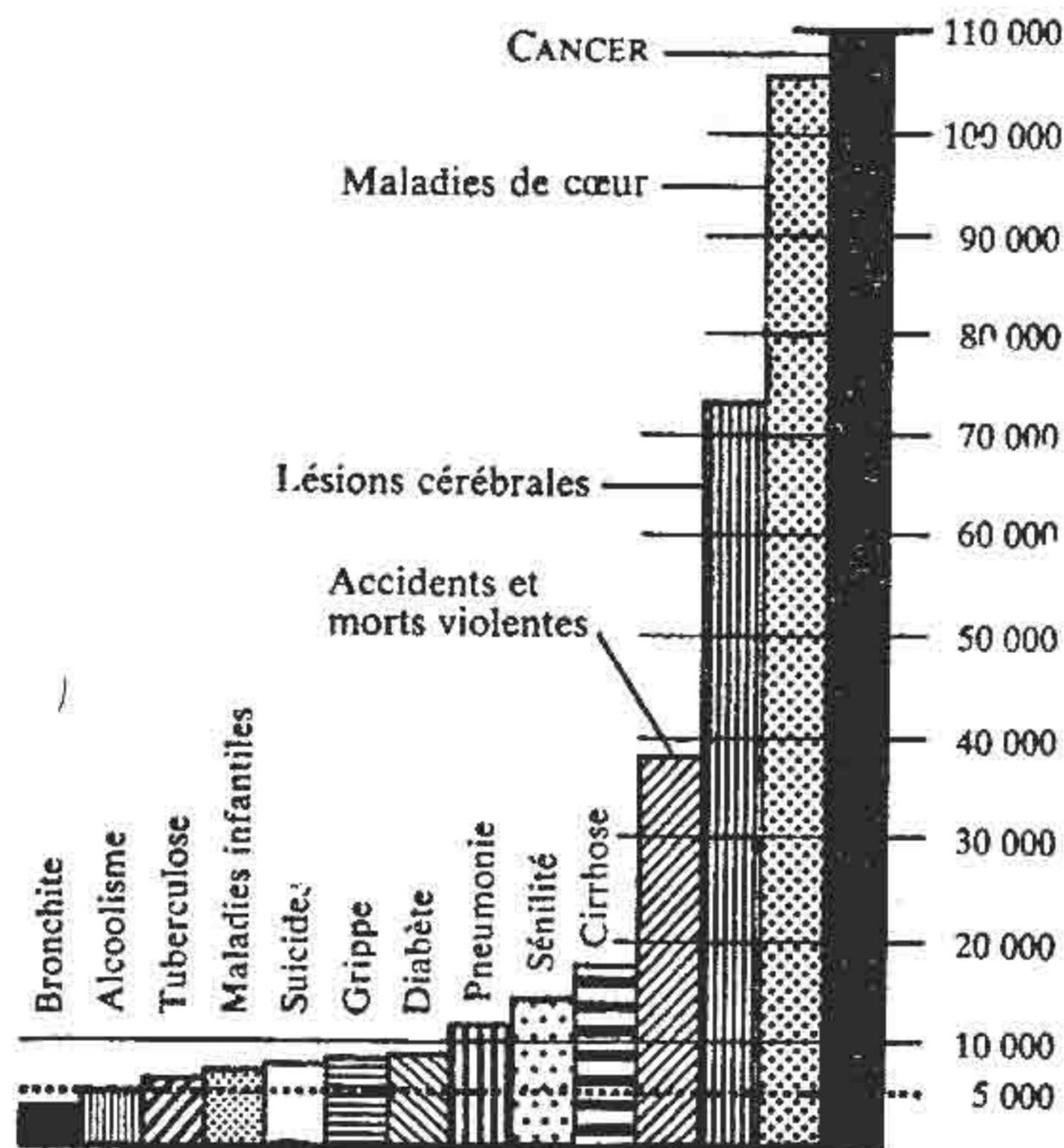
SEUIL



Cancérogenèse : perspectives anticancéreuses

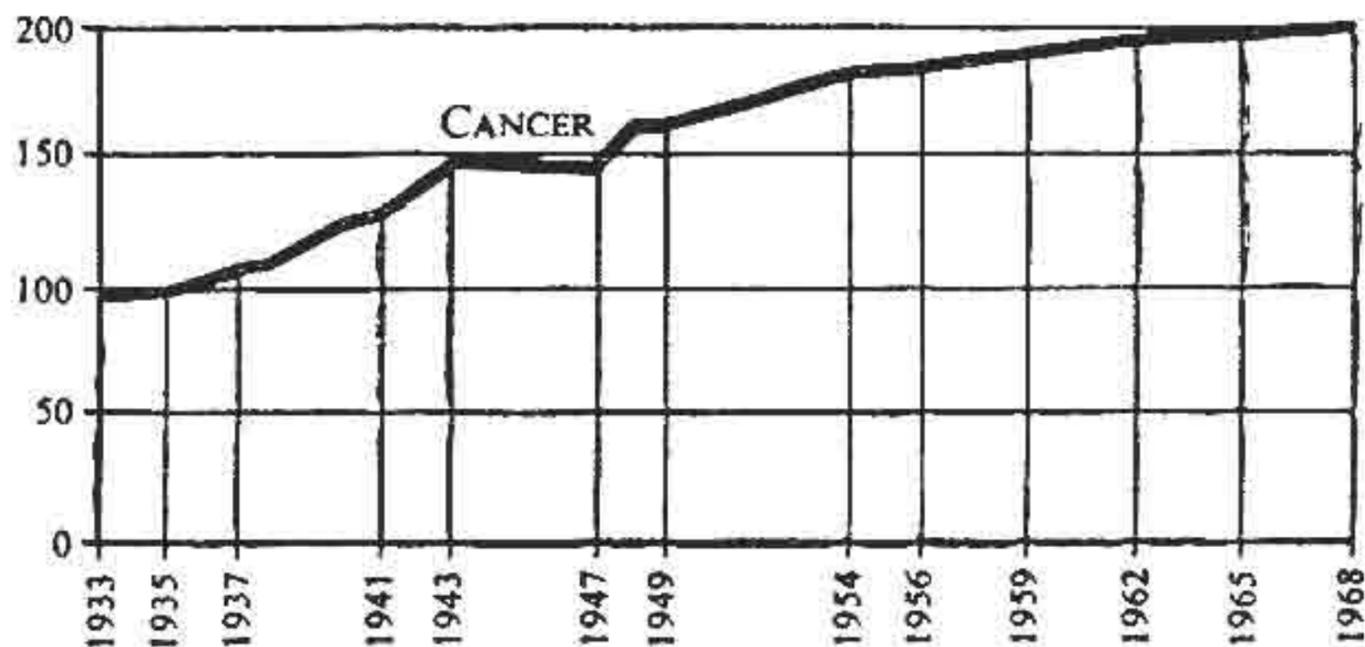
D^r ANDRÉ GERNEZ

Le cancer est le fléau des temps modernes



Son emprise s'accroît régulièrement et les risques d'en mourir ont doublé en trente ans.

mortalité pour
100 000 habitants



Source :
Vaincre le cancer.
La Documentation
française 1972.

Pourquoi cette impuissance à arrêter la progression du fléau? Essentiellement parce qu'on ignorait jusqu'à présent le mécanisme de la cancérisation en raison d'une erreur fondamentale de biologie.

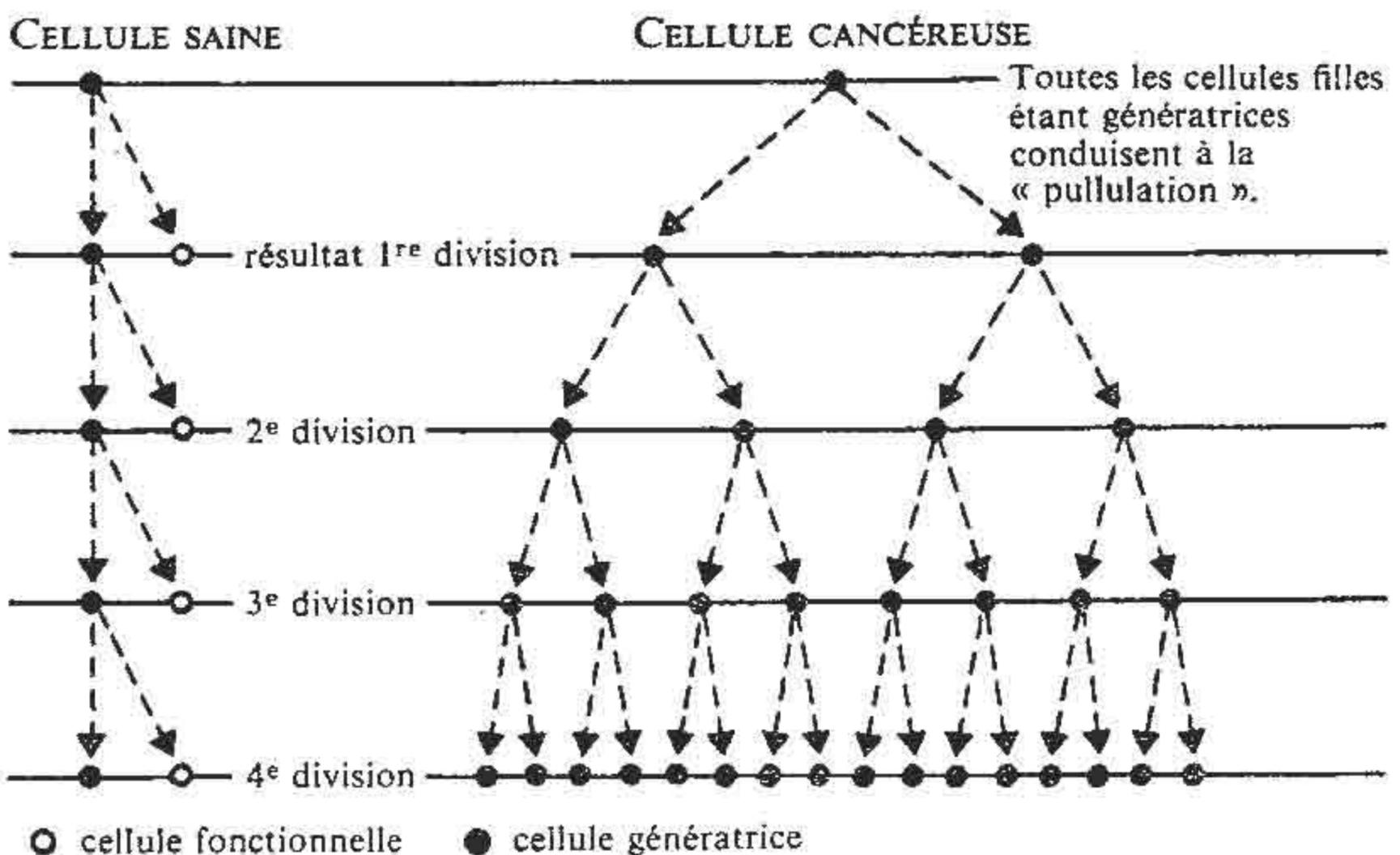
Depuis 1840, des milliers de savants ont examiné au microscope des milliards de coupes de cellules provenant de millions de gens et personne ne s'est rendu compte que les cellules qui se divisent ne sont pas les mêmes que celles qui travaillent (qui assurent une fonction).

En raison d'une vision anthropomorphique, on a admis, il y a un siècle et demi, que la cellule travaillait et procréait, alternativement, comme l'homme qui assume cette double fonction. Cette notion d'alternance resta, depuis qu'elle fut émise, un dogme intangible. En réalité, les cellules qui procréent et celles qui travaillent ne sont pas les mêmes; de même que, dans un essaim d'abeilles, à partir d'œufs identiques, une option est prise qui sera irréversible : les uns deviennent reines qui procréent sans pouvoir travailler, les autres deviennent ouvrières mais sont stériles.

La réalité est qu'une cellule génératrice qui se divise donne naissance à deux cellules filles, dont l'une prend sa place et le rôle de cellule génératrice, et dont l'autre devient fonctionnelle, ouvrière, et est inféconde; de sorte que simultanément la constance de la masse des organes est maintenue, et le remplacement des cellules ouvrières usées assuré.

La réalité de ce schéma a été confirmée par les contrôles de Fitzgerald (New York).

En quoi cette erreur intervient-elle dans la solution du cancer? Ces mêmes contrôles ont montré en outre que la cellule cancéreuse se particularise par le fait que les deux cellules filles sont génératrices, ce



Chaque cellule génératrice peut se diviser de 50 à 100 fois.

qui constitue la différence avec la cellule saine. De sorte que le cancer s'accroît suivant une progression géométrique (2, 4, 8, 16, 32, 64, 128, etc.), alors que le tissu sain reste stable.

Les étapes du cancer

Comment naît la première cellule cancéreuse? Il existe chez les cellules, comme chez les individus et pour les mêmes raisons, un certain pourcentage de naissances avec tare.

La première cellule initiatrice du cancer est une cellule tarée — on dit un « mutant ». Comme un gramme de tissu comporte un milliard de cellules, la naissance de telles cellules mutées, dont les cancéreuses, est permanente.

Le devenir normal d'un mutant est l'extinction; parce que la loi de la sélection naturelle veut que dans la compétition cellulaire les mutants, tarés, soient « récessifs » par rapport aux cellules saines qui sont « dominantes ».

Quelles sont les conditions pour qu'une cellule mutée survive? Il faut que la sélection naturelle ne joue plus. Ce qui est le cas quand une population cellulaire est incapable d'assurer avec ses cellules saines (réceptivité) la charge fonctionnelle qui lui est imposée (anabolisme). Cette incapacité résulte soit d'un appauvrissement en cellules saines du patrimoine cellulaire (par sénescence, irradiations, destructions virales ou microbiennes chroniques, anomalies génétiques), soit d'une surcharge fonctionnelle prolongée.

Dans de telles conditions, la colonie cellulaire concernée fait appel aux mutants pour combler les vides, comme une armée décimée ou confrontée à un adversaire supérieur en nombre mobilise des individus, qui auraient été réformés dans des conditions normales, pour compléter les rangs. Ces individus y trouvent l'occasion d'une promotion.

Quand une cellule cancérisée ainsi promue aboutit-elle à un cancer? Les cellules tarées retrouvent leur destin naturel qui est l'extinction si la relation anabolisme \leq réceptivité se rétablit, ce qui survient dans l'immense majorité des cas.

Mais, si les conditions qui ont permis la survie du mutant se prolongent, le cancer poursuit sa végétation, tout en restant réversible jusqu'à la masse de 1 million de cellules (correspondant à 1 milligramme).

En effet, la sélection s'exerce tant que les individus en compétition restent au contact. Avant ce stade de 10^6 cellules, la sélection peut s'exercer. Les cellules cancéreuses, qui sont des mutants tarés, disparaissent spontanément si les conditions normales du biotope cellulaire (anabolisme \leq réceptivité) se rétablissent. Cette extinction résulte de la loi qui veut que les individus tarés soient naturellement inviablés lorsqu'ils sont en concurrence avec les individus sains qui sont nor-

malement « dominants ». Cette loi explique que, aux stades initiaux du développement, il ne s'agisse pas encore de vrai cancer, mais d'une tumeur spontanément réversible. Cette tumeur est instable et avorte naturellement si les conditions ne lui restent pas favorables.

Mais si le déséquilibre entre la charge fonctionnelle (anabolisme) et le potentiel de réponse des cellules saines (réceptivité) persiste, la croissance continue et le cancer atteint 1 million de cellules (10^6) après 5 ans en moyenne. Or, plus l'organisme vieillit, plus les circonstances favorables au cancer croissent, parce que non seulement l'organisme s'appauvrit avec l'âge en cellules normales saines et que, de ce fait, la sélection cellulaire joue moins systématiquement en leur faveur, mais encore parce que les cellules saines épuisent le potentiel de division qu'elles détiennent (qui est limité, pour chacune, à 70 divisions au total pour toute la vie).

Cette étape d'un million de cellules est décisive: A partir de cette masse, le cancer devient en effet irréversible et cela pour une raison mathématique.

Les cellules situées au centre d'une tumeur ayant atteint cette taille perdent en effet à tout jamais l'occasion d'un contact avec les cellules saines adjacentes et par conséquent la compétition disparaît : pour elles, la sélection naturelle ne joue plus et ne pourra plus jouer. En effet, la sélection naturelle, c'est-à-dire la concurrence entre individus, ne joue que s'il y a contact, donc contiguïté entre les individus en compétition. Au fur et à mesure de l'accroissement de la tumeur, la sélection s'effectue donc en fonction de la surface du cancer (c'est-à-dire suivant une fonction au carré), tandis que dans le même temps la masse du cancer progresse selon le volume (c'est-à-dire suivant une fonction cubique), soit beaucoup plus vite. A partir du moment où la masse permet à certaines cellules d'échapper à la contiguïté des cellules saines, aucune contrainte ne s'exerce et ne s'exercera plus à leur développement.

Ce stade de 10^6 correspond donc à la masse de « non-retour », à partir de laquelle, même si les conditions qui ont été inductrices ont disparu, le cancer devient irréversible et progressera inexorablement jusqu'à atteindre le stade suivant, qui est celui où il devient décelable.

Détection et prévention

Quand le cancer est-il décelable? Le cancer atteint une masse de 1 milliard de cellules (c'est-à-dire 1 gramme ou 1 cm de diamètre) à la huitième année de son évolution. Cette taille de 1 cm est la taille que tout cancer doit atteindre pour être décelable. En dessous de cette taille le cancer ne peut être diagnostiqué. Pendant toutes ces années de début d'évolution, il est ignoré, muet, et ne se traduit par aucun trouble. Le porteur n'en est pas conscient et le médecin ne peut le déceler.

Quand il est décelé, donc décelable, le cancer a donc évolué, sans qu'on ait rien fait pour le détruire, pendant une très longue période (8 ans pour le cancer du sein, 11 ans pour le cancer du poumon, 15 ans pour les sarcomes, etc.).

Figurons ces chiffres sur un graphique, on obtient la courbe dite « courbe de Collins » qui traduit la croissance du cancer.

• *Le stade de 1 cellule :*

C'est-à-dire la naissance de la cellule initiatrice;

• *Le stade de 10^3 (ou 1 000 cellules) :*

En dessous duquel le cancer n'a pas droit à ce nom et correspond à des cellules viciées que comporte à l'état permanent toute colonie cellulaire;

• *Le stade de 10^6 (ou 1 million de cellules) :*

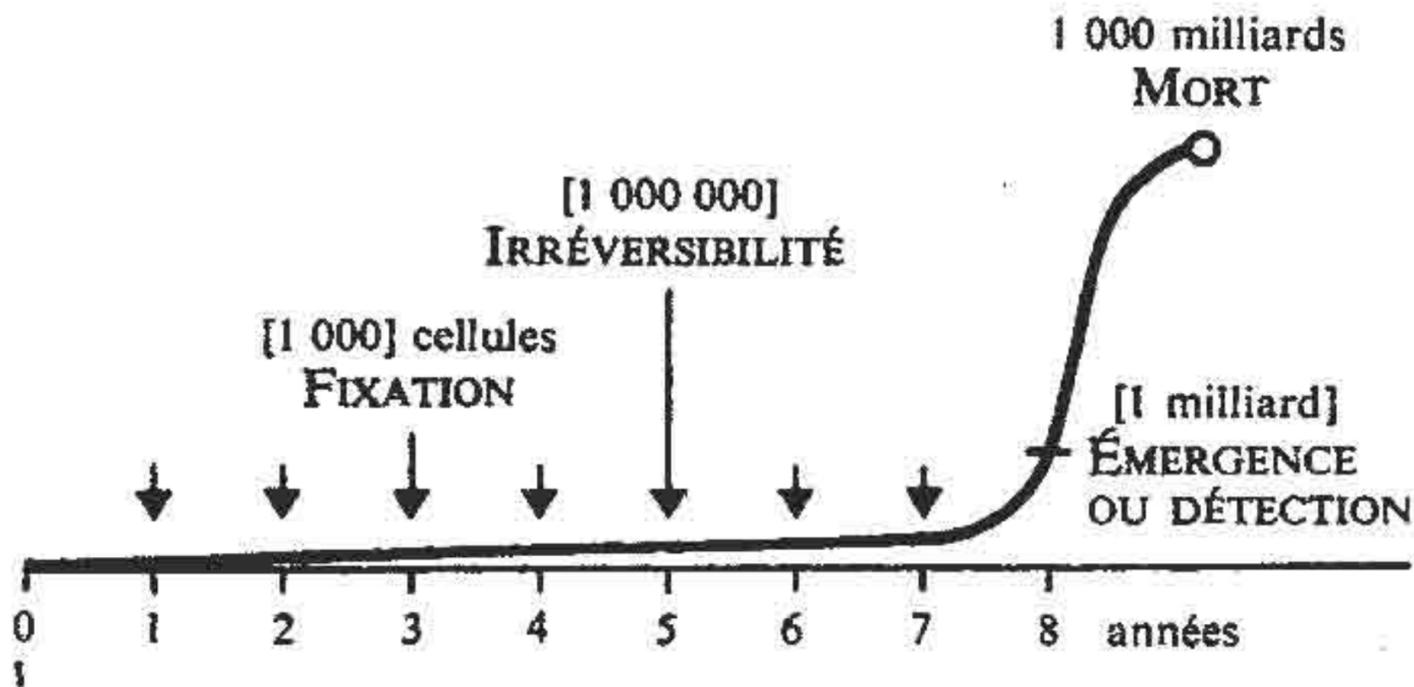
Stade d'irréversibilité, à partir duquel le cancer évoluera inexorablement;

• *Le stade de 10^9 (ou 1 milliard de cellules) :*

Stade où le cancer devient décelable;

• *Le stade de 10^{12} (ou 1 000 milliards de cellules) :*

Stade auquel le porteur du cancer meurt.



Courbe de Collins

Est-il possible d'empêcher l'apparition du cancer? Il est évident qu'il faut attaquer le cancer à son stade initial, dès le début de sa courbe de végétation. Le cancer du sein, par exemple, a 16 cellules en fin de première année d'évolution. Il est illogique d'attendre qu'il en ait 1 milliard pour s'en occuper.

En fixant l'objectif de la prophylaxie du cancer, comme on le fait actuellement, à un préalable qui est son émergence clinique, c'est-à-dire à la masse de 1 milliard de cellules qui est atteinte par le cancer après plus de 8 ans de végétation, on arrive comme les carabiniers; on agit sur le dernier quart de la végétation du cancer, avec les résultats que l'on connaît, en ayant laissé végéter et évoluer ce cancer, sans aucunement intervenir, pendant les premiers trois quarts de son développement. Or la période de début de cette végétation est précisément celle où le

cancer est le plus instable, le plus fragile, massivement le plus réduit et corollairement le plus vulnérable. Attendre, c'est laisser à un mutant « récessif » la possibilité de devenir « dominant ». Autrement dit, c'est laisser passer la chance de terrasser un avorton fragile pour le retrouver, 8 ans plus tard, sous la forme d'un gangster déterminé que l'on affronte dans un combat incertain.

Le sens commun veut qu'il soit plus facile d'écraser un gland qu'un chêne.

Peut-on attaquer un cancer alors qu'il est encore invisible? Agir contre un ennemi dont on ignore la localisation est une action quotidienne en médecine et la règle en prévention.

C'est ainsi qu'administrer un anticoagulant à un malade pour éviter le risque d'une embolie n'implique nullement de connaître l'endroit où s'organiserait le caillot. De même, à longueur de pratique, les médecins utilisent des antibiotiques pour faire avorter les infections alors qu'ils ignorent la nature exacte du microbe incriminé; ils le font quand l'infection naissante risque de devenir dangereuse, et sans attendre qu'elle le soit devenue et que le germe responsable puisse être étiqueté.

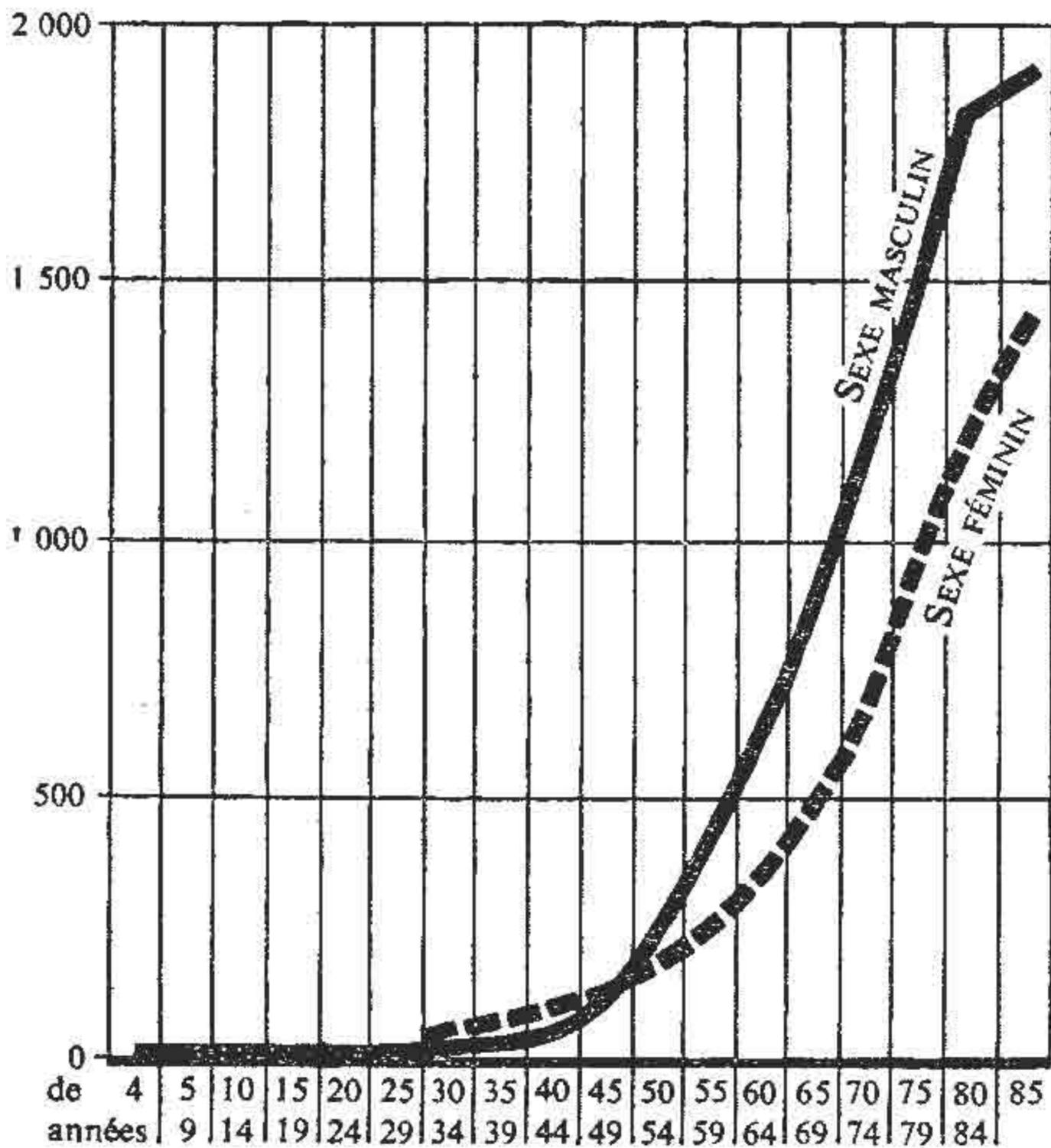
Ce que fait le médecin au moyen d'antibiotiques (anti-infectieux) pour les pullulations microbiennes représentant un danger, il peut le faire avec des antimétabolites (anticancéreux) pour les pullulations cellulaires représentant un danger encore plus grand. La condition est de disposer d'un produit, simple ou composé, dont la gamme d'action porte sur l'ensemble des divers cancers (comme, pour les infections, la condition est de disposer d'un antibiotique, unique ou associé, dont la gamme d'action soit assez large pour couvrir la totalité des microbes les plus communs).

Les anticancéreux sont-ils sans risque? Tous les produits médicamenteux comportent des inconvénients ou des dangers si l'administration en est massive ou prolongée. Suivant la formule de Claude Bernard : « Rien n'est poison, tout est poison; c'est la dose qui fait le poison. » Les antimétabolites n'échappent pas à la règle. Mais une loi de cancérologie veut que la destruction du cancer nécessite une dose de médicament anticancéreux proportionnelle à la masse atteinte par le cancer. Il est évident que la dose nécessaire pour détruire un cancer qui est composé de 16 cellules, masse qu'il représente en moyenne à la fin de sa première année d'évolution, est infime et négligeable par rapport à celle qui est nécessaire pour le détruire quand il devient décelable, c'est-à-dire quand il comporte au minimum 1 milliard de cellules.

Les produits antimétabolites agissent au niveau de la cellule comme les rayons X, dont on connaît le danger à fortes doses; personne n'hésite néanmoins à utiliser ces rayons pour une radiographie d'organe, parce que la dose nécessaire est négligeable en regard de l'intérêt de l'examen. La radiographie systématique annuelle est même obligatoire chez les travailleurs.

Il est d'ailleurs possible de limiter la procédure préventive à des mesures et des produits n'ayant aucune contre-indication; les contrôles expérimentaux démontrent alors une simple diminution de l'effet protecteur.

A partir de quel âge la prévention est-elle nécessaire? En soumettant l'organisme, à partir de l'âge auquel les individus entrent dans la période dangereuse de cancérisation, vers 40 ans, à une purge des micro-cancers dont il est susceptible d'être porteur, on aboutit à une protection résultant de la destruction de ces embryons de cancer. En renouvelant annuellement le nettoyage de l'organisme de ces micro-cancers, on n'affronte chaque année que ceux qui auraient pu naître l'année précédente, c'est-à-dire des cancers dont la masse est limitée à quelques cellules.



Période dangereuse de cancérisation

A-t-on la confirmation de l'efficacité de cette prévention? Toutes les expérimentations la confirment.

C'est pourquoi l'Académie de médecine, par la voix de son président, envisageait dès 1969 l'application d'une prévention générale :

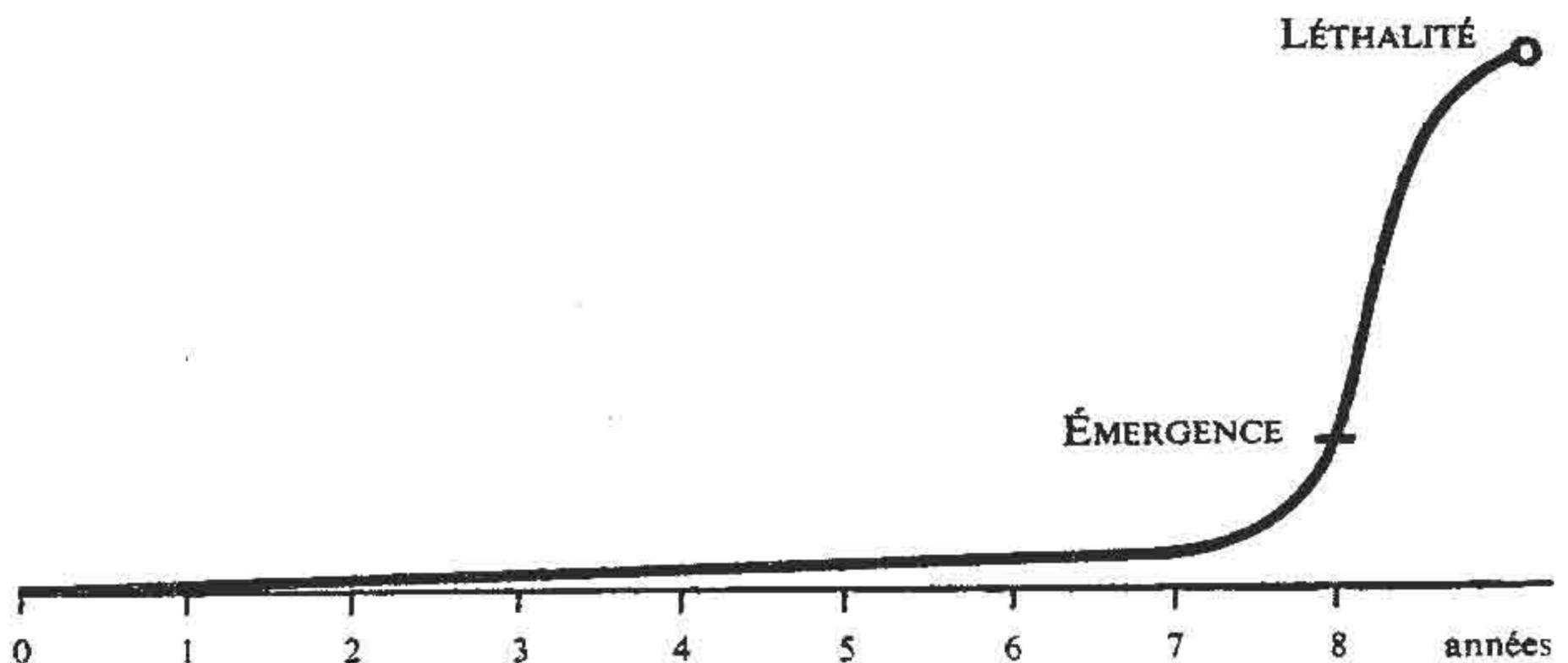
« Vos arguments sont très convaincants, et il serait passionnant qu'une

renoncement » le congrès international du cancer de Houston (1970). Or, l'année suivante, le président Nixon faisait cette surprenante déclaration : « Nous sommes entrés dans l'ère de la victoire sur le cancer », son conseiller prenait date, et le savant Burchenal confirmait, en 1972, à Paris, que « nous en connaissons maintenant assez sur les fondements cellulaires pour que le délai soit respecté ».

Considérons ces fondements et les résultats actuels qui permettent déjà de doubler à court terme le taux de guérison du cancer, prélude à l'effondrement de la courbe de mortalité. Répondant à « une question sur ce que l'on peut attendre pour l'avenir proche, le P^r Mathé insiste sur deux éléments. D'une part, les progrès de la chimiothérapie vont faire que l'on donnera systématiquement dans tous les cancers une chimioprophylaxie antimétastases avant que celles-ci ne se révèlent cliniquement. D'autre part, sur les résultats que l'on peut espérer : actuellement, on guérit 1 malade sur 3; avec l'emploi correct de la chimiothérapie et de l'immunothérapie on peut passer à deux tiers dans les prochaines années si l'effort nécessaire est fourni » (*le Quotidien du médecin*, 21 février 1975), si les « incrédules », ceux qui sont de bonne foi et les autres, n'y mettent obstacle.

« Certains chiffres devraient pourtant convaincre les plus incrédules : l'association de la chimiothérapie à l'exérèse chirurgicale ou la radiothérapie permet de réduire le pourcentage des rechutes de 25 % à la 7^e année dans le cas de la maladie de Hodgkin, abaisse celui des rechutes à 2 ans de 29 à 3 % dans le cas des cancers du sein étendus et élève le pourcentage des patients sans métastases de 25 à 80 % dans le cas de l'ostéosarcome » (*id.*).

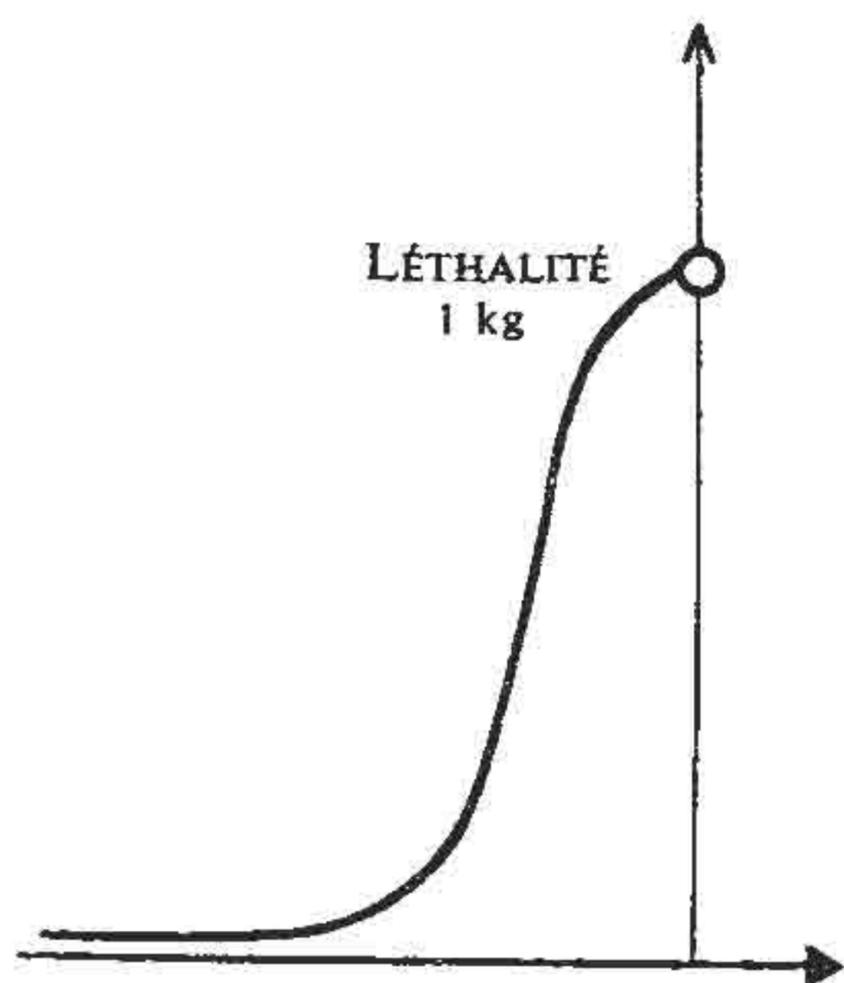
A quel stade de la végétation cancéreuse meurt-on? Quand la masse cancéreuse globale (tumeur primitive et métastases) atteint le volume de 10^{12} cellules (1 kg); l'organisme est incapable de tolérer une telle masse qui entraîne la mort (léthalité) dans un état de toxicose.



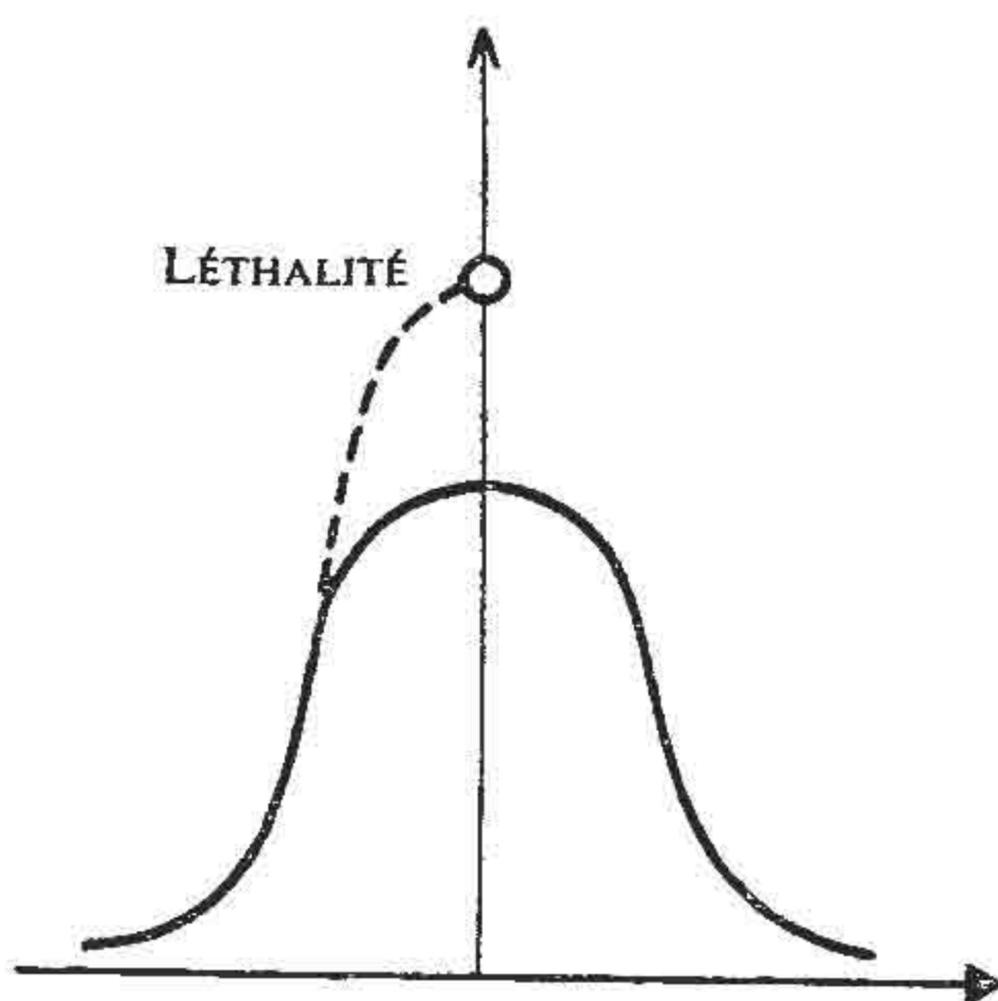
Pourquoi cette masse est-elle mortelle? On peut se le demander, étant donné que des tumeurs, bien plus massives, sont parfaitement tolérées et dites bénignes.

La réponse est que les cellules cancéreuses ont la propriété d'essaimer dans l'organisme. De ce fait, elles constituent un organe endocrine dont les déchets et cadavres cellulaires, en se déversant directement dans les tissus, ont une valeur hormonale, monstrueuse parce que surnuméraire, ce qui les différencie des cellules tumorales bénignes. L'organisme ne supporte pas une masse cellulaire aberrante sécrétante à partir d'un seuil, 10^{12} (1 kg), qui est mortel.

Quel est le but à atteindre? Empêcher la pullulation cellulaire d'accéder à cette masse, en transformant la courbe exponentielle de végétation cancéreuse en courbe en dôme.



Courbe exponentielle de Collins

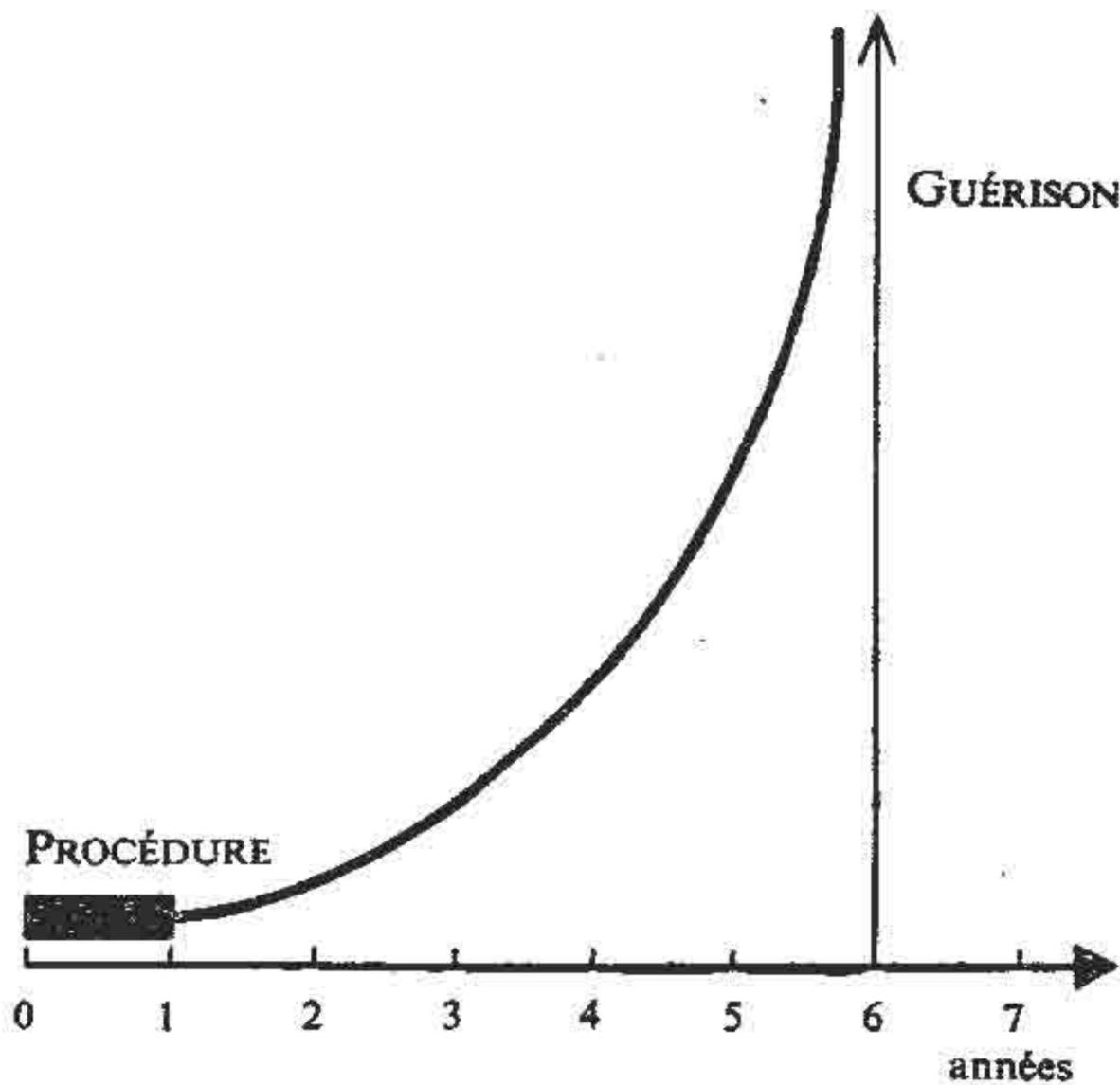


Courbe en cloche de Gauss

Par quel moyen? En détruisant plus de cellules cancéreuses qu'il ne s'en crée, jusqu'à épuisement de leur potentiel divisionnel.

Cette action doit-elle être indéfinie? Un cancer qui ne réussit pas à tuer son porteur dans les cinq années à partir de sa détection voit ses chances d'y parvenir réduites à moins de 10 % des cas.

L'action doit donc être efficace et continue pendant une période variable avec le développement cancéreux et inférieure à ce délai.



Guérison en fonction du temps de survie

Pourquoi ce délai? Parce que le potentiel de division que détient la cellule initiatrice du cancer est le même que celui de la cellule saine dont elle émane et ce potentiel est limité.

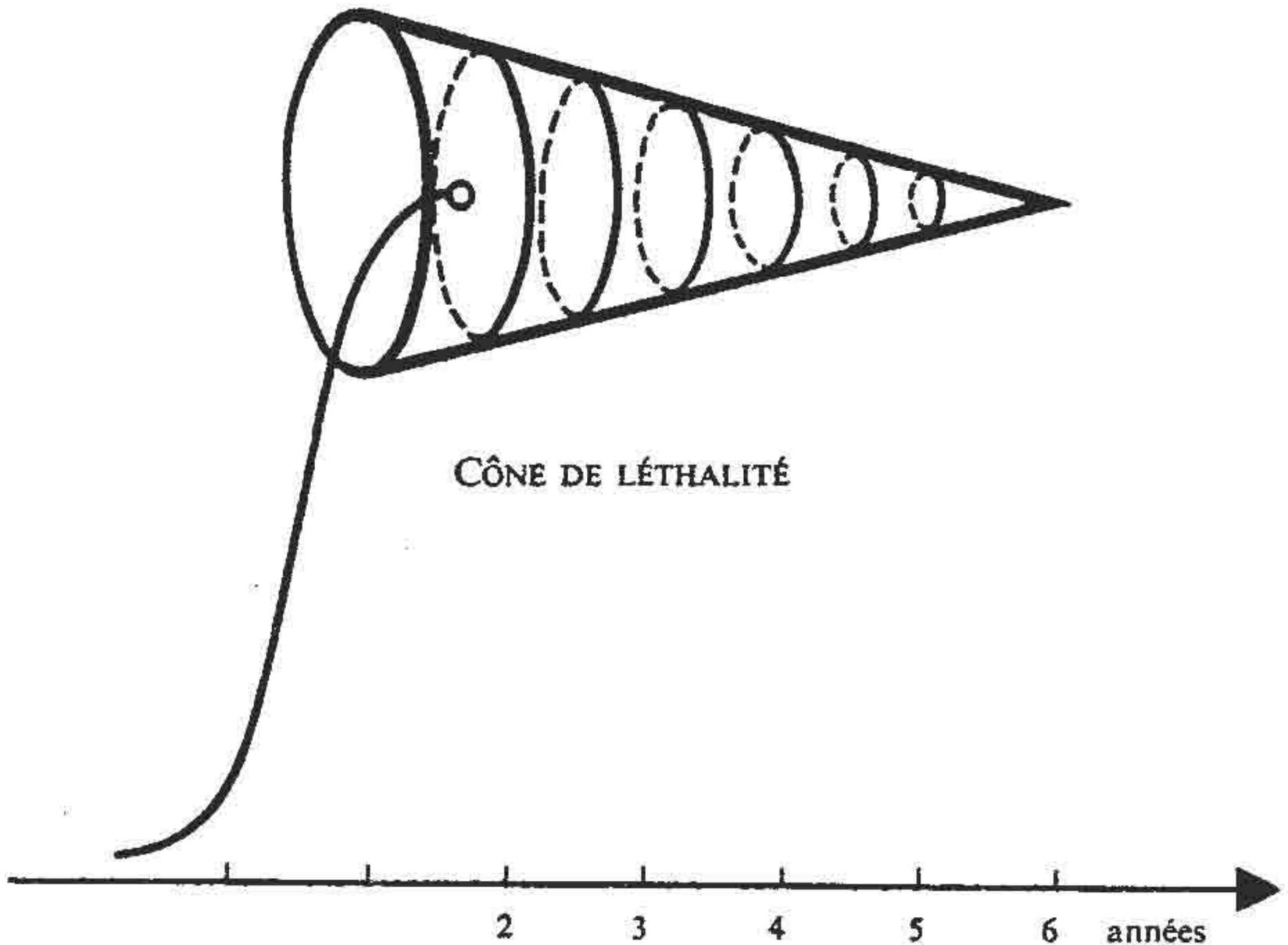
Où résident les difficultés? Dans le fait que :

- A la fin de chaque action destructrice (chirurgicale, radiothérapique, chimique) la végétation cancéreuse reprend sa progression suivant la même courbe. Or, ces actions ne peuvent être permanentes.
- Les cellules cancéreuses sont vulnérables à la période de division. Or de nombreuses cellules, privées de l'oxygène nécessaire à cette division, en raison d'une irrigation sanguine réduite dans les îlots métastatiques, échappent aux actions destructrices.
- Les cellules peuvent s'adapter à une médication, ce qui nécessite de varier les produits pour éviter une chimio-résistance.
- Des cellules appartenant à d'autres organes que le cancérisé sont détruites simultanément. Or certaines, comme les globules blancs du sang, sont indispensables à la vie et leur réduction oblige à suspendre la procédure destructrice.

Comment surmonter ces difficultés? En recrutant le plus de cellules cancéreuses possible préalablement à chaque action afin d'en maintenir une destruction supérieure à la production jusqu'à épuisement de cette dernière.

En excluant le plus possible de l'action des drogues les cellules des organes sensibles, pour que la procédure puisse être maintenue pendant le délai nécessaire que définit le cône de léthalité.

Enfin, en modifiant la fonction de la courbe de végétation, c'est-à-dire en réduisant la pente ascensionnelle de cette courbe, pour l'éloigner du seuil fatidique de 10^{12} cellules pendant la durée de la procédure.



Taux de morbidité cancéreuse en fonction de la survie

Où en est-on? L'application du premier principe, encore que limitée au simple maintien en phase divisionnelle des cellules qui y accèdent naturellement sans chercher à en accroître le recrutement, a suffi à l'obtention de résultats qui ont surpris les applicateurs.

- *Cancer du sein :*

Les malades *résistant au traitement habituel avec lésions disséminées avec au moins 2 métastases* ont été soumises à une polychimiothérapie comprenant cyclophosphamide et 5 FU, administrée en cures discontinues de 6 jours. 20 malades sur 27 ont eu une régression tumorale objective de plus de 50 %; 9 ont présenté une régression apparemment complète (*Nouvelle Presse médicale*, 8 mars 1975, n° 10, p. 713).

- *Cancer bronchique :*

Des cancers bronchiques *récidivés après chirurgie ou radiothérapie avec métastases viscérales et ganglionnaires* ont été traités par chimiothérapie associant 5 FU et CCNU pendant 6 jours, les cures étant espacées

de 30 jours ou plus en fonction de la thrombopénie. Sur 16 malades, 2 sont en rémission complète, 7 ont présenté une régression tumorale de plus de 50 % pendant 4 à 6 mois. Pour 7 malades, l'effet a été nul (*id.*, p. 717).

• *Tumeurs du système nerveux central :*

Des tumeurs du SNC *récidivées après chirurgie ou radiothérapie* ont été traitées par polychimiothérapie associant CCNU et VM26 pendant 4 jours avec intervalle de 25 jours. Sur 17 malades, 5 sont en rémission complète, 6 malades ont présenté une régression tumorale et 4 une stabilisation neurologique (*id.*, p. 718).

Cette ébauche d'une procédure, biologiquement cohérente parce qu'elle comporte le préalable d'une prise de contrôle de la cinétique cancéreuse, a été étendue à différents cancers de stade évolué et les résultats sont concordants.

Quelle est l'importance de ces résultats? Ils sont fondamentaux à un double titre.

Ils mettent fin à la notion que le cancer évolué constituait une inexorable condamnation et accèdent d'emblée à des statistiques significatives qui seront accrues par l'intégration des multiples contreforts biologiques dont nous disposons et dont chacun a fait sa preuve expérimentale.

En outre, l'extension de la procédure, sous forme allégée, aux cas non évolués, va rompre l'accroissement jusqu'à présent régulier de la courbe de mortalité cancéreuse. Sa généralisation actuelle aux Etats-Unis vient d'aboutir, pour le cancer du sein, à l'effondrement du taux de récurrences à un an.

Quelle est l'action des contreforts biologiques? Ils se greffent sur le canevas ayant fait sa preuve d'efficacité pour en parfaire les résultats statistiques en agissant :

- Sur la prise de contrôle de la dynamique cancéreuse.
- Sur le recrutement des cellules cancéreuses destinées à être vulnérabilisées.
- Sur la protection des cellules saines destinées à être protégées.

Quels sont ces contreforts? Ils mobilisent les procédures et les produits ayant fait isolément leur preuve expérimentale en vue de potentialiser la procédure de base, soit en levant des obstacles, soit en gagnant des fractions statistiques.

Leur choix est adapté aux type et extension du cancer concerné.

C'est ainsi que :

- *L'hyperthermie provoquée* sensibilise les cellules cancéreuses, en particulier des formes digestives, à l'action des produits chimiques.
- *Les anticoagulants* favorisent l'action de ces produits sur les cellules cancéreuses en hypoxie et de ce fait inaptes à la division qui est la période de vulnérabilité.

- *L'oxygénothérapie hyperbare* agit par le même effet sur les foyers hypoxiques, indépendamment de la voie sanguine qui est généralement peu oxyphorique à leur niveau.

- *Les corticoïdes* stimulent la division des cellules de certains cancers tout en réduisant celle des cellules blanches du sang, offrant ainsi deux effets complémentaires.

- *L'inhibition de la stimulation hypophysaire* réduit la dynamique générale de végétation cancéreuse en permettant sa prise de contrôle.

- Cette dernière, nécessaire aux alternances de stimulation pour recrutement cellulaire et de stabilisation de la courbe de végétation du cancer, est renforcée par l'utilisation, adéquate avec le cancer concerné, *des produits endocriniens* pour les formes hormono-dépendantes, *des cellules cancéreuses irradiées*, du *lavage plasmatisque*, *des stimulants ou inhibiteurs de division*.

- L'intégration de *la radiothérapie* dans la procédure de base et l'utilisation, que permet la technologie actuelle, d'une réserve de globules blancs sanguins du cancérisé, complètent la nomenclature, non exhaustive, des principaux contreforts biologiques.

Quel est l'objectif final?

C'est d'inverser la courbe de mortalité générale due au cancer, en intervenant au début de la végétation cancéreuse par une action préventive et au stade terminal de cette végétation par une action à visée curative dont chaque progrès est à reporter sur les formes moins évoluées.

Les éléments de ces deux actions conjuguées ont reçu la confirmation expérimentale. Il reste à en généraliser l'application.

Annexe

Dans un livre comme les Grands Médicaments, il n'est pas possible de décrire les cancérostatiques, autrement dit les spécialités composant l'arsenal chimiothérapique anticancéreux. La seule mention du nom de marque ou de la dénomination commune d'un produit de cet ordre a la valeur de la révélation d'un diagnostic, et l'usage veut qu'en France, contrairement à ce qui se passe dans les pays de culture anglo-saxonne, le diagnostic d'une affection cancéreuse reste ignoré de celui ou de celle à qui il s'adresse. La maladie cancéreuse tue dans notre pays plus de cent mille personnes par an et représente la première des causes de mortalité, si l'on sépare en maladies du cœur et en lésions cérébrales d'origine vasculaire les affections « cardio-vasculaires ».

Passer sous silence ce problème thérapeutique aurait peut-être été préférable, mais la politique de l'autruche ne fait pas partie de nos manières. Aussi, plutôt que d'énumérer les médicaments anticancéreux et d'emprunter à leur sujet un langage ésotérique, avons-nous pris le risque d'offrir l'hospitalité de ce livre à un spécialiste de la carcinogenèse, particulièrement qualifié pour évoquer la prévention de la cancérisation et la destruction du cancer évolué. Nous avons estimé que le public (et, pourquoi pas?, le corps médical) devait être mis au courant des voies nouvelles tracées en cancérologie par le D^r Gernez. André Gernez sait de quoi il parle et est convaincu que le problème du cancer doit être repensé totalement en partant de nouvelles bases biologiques. Nos lecteurs, nous en sommes certain, apprécieront la clarté de son exposition et l'énorme intérêt de ses idées.

Myopathie

MYOPATHIE PRIMITIVE

*

* *

André GERNEZ – Groupe de Biologie Nihous – Avril 1984

LA MYOPATHIE PRIMITIVE PROGRESSIVE

RESUME

La myopathie primitive est une dyssynergie des fibres des muscles squelettiques caractérisée par une prévalence extensive, invasive et progressivement exclusive des fibres musculaires lentes sur les fibres rapides dans la contraction musculaire.

Cette prévalence parasitaire des fibres lentes sur les fibres rapides résulte de l'incapacité des muscles dont la maturation chronaxique est la plus tardive, ceux de la racine des membres, de quitter en temps normal leur statut foetal.

Le retard dans la différenciation chronaxique de ces muscles résulte d'une viciation enzymatique du chimisme contractile. Cette viciation est transmise par le chromosome X et fixée par le chromosome Y. De sorte que seul le garçon est affecté par la maladie alors que la fille porteuse de la même viciation y échappe.

Avec l'âge et les sécrétions sexuelles, le facteur maturatif tend à s'égaliser dans les deux sexes en induisant des formes cliniques tardives qui sont segmentaires et de moindre évolutivité.

La prévention consiste à retarder la mue musculaire précoce du garçon. Ce report a pour but de permettre à la maturation chronaxique des muscles de s'achever normalement sans que soit fixé la dyssynergie. Il confère au garçon un risque myopathique équivalent à celui de la fille, c'est-à-dire nul dans la majorité des cas.

Le traitement de la myopathie de Duchenne consiste à restaurer la normalité de l'arc moteur musculaire en associant l'activation des fibres rapides à l'inhibition des fibres lentes tout en corrigeant, pendant la durée de la procédure, la viciation, qui a été causale, du chimisme de la contraction musculaire.

Si l'anatomie et la clinique sont à la base de la pratique, la physiologie et à la base du progrès. Clovis Vincent

La myopathie primitive est une maladie caractérisée par une atrophie musculaire progressive.

Cette maladie est catastrophique pour le malade parce qu'incurable, culpabilisante pour l'entourage parce qu'héréditaire, désespérante pour le médecin parce que le déterminisme inconnu est sans ressource thérapeutique.

Les myopathies sont des maladies dramatiques, à de nombreux titres. Pour le malade, elles sont ressenties comme une catastrophe avec la détérioration progressive mais inexorable des possibilités locomotrices, conduisant à une invalidité très lourde. Les formes les plus graves, les plus fréquentes, aboutissent à une mort précoce, vers la fin de l'adolescence, avec des déformations orthopédiques parfois considérables. Pour la famille, elles sont insupportables en raison des désillusions face aux différentes étapes de dégradation de la maladie, malgré des efforts constants, désillusions aggravées par le sentiment d'une implication particulière à

cause du caractère héréditaire de la transmission de la maladie. Pour le médecin, elles se traduisent par un sentiment d'impuissance, majoré par une connaissance trop superficielle des nombreux problèmes liés à ces affections. Elles entrent dans le cadre de maladies « confidentielles », avec un enseignement réduit à une évocation furtive, à la lisière de plusieurs spécialités.

Le praticien est désorienté lorsqu'il est confronté à un cas de myopathie, éventualité pourtant non exceptionnelle puisque, selon les évaluations, de dix à trente mille patients existent en France.

Pr Fa.c med. chef serv. réadapt. Méd. CHU Poitiers – Y. Rideau

Le CONCOURS MEDICAL – 14 – 01 – 1984 – 106-02

La solution du problème que pose cette affection implique que soit d'abord définie sa pathogénie ; la thérapeutique en résulte.

Depuis un siècle s'opposent les tenants d'une origine musculaire (Charcot-Dejerine) et les partisans d'une origine nerveuse (Erb).

Les données qu'ils ont accumulées et qui se sont enrichies dans la période moderne d'apports génétiques et enzymatiques, trouvent leur cohérence si on leur applique une règle méthodologique conforme à leur statut. Cette règle consiste à tenir compte de ce que le couple muscle-nerf ne présente pas chez l'homme une corrélation figée dès la naissance. Sa cinétique évolue dans l'enfance jusqu'au terme de l'organogénèse des deux systèmes. « Chez l'enfant, la particularité est que les nerfs sont plus avancés dans leur développement que les points moteurs et les muscles, d'où hétérochronisme au lieu de l'isochronisme de l'adulte ». (Bourguignon).

Dans cet essai nous proposons d'aborder le problème posé par la myopathie progressive en respectant ce principe méthodologique.

Nous pensons que la solution en découle.

A cette fin, les données présentées seront classiques et extraites d'ouvrages d'enseignement.

INTRODUCTION

Les muscles squelettiques sont de deux types, les muscles blancs et les muscles rouges.

Les muscles blancs ont une contraction rapide. Ils disposent à cet effet de fibrilles abondantes au sein d'un sarcoplasme rare et sont dotés de fibres nerveuses volumineuses. (13 mu).

Les muscles rouges ont au contraire une contraction lente. Ils disposent d'un sarcoplasme abondant mais de peu de fibrilles. Les fibres nerveuses qui les commandent sont grêles (8 mu).

Un mouvement exigeant la contraction de deux muscles, l'un blanc et l'autre rouge, s'effectue d'abord par la contraction du muscle blanc rapide, puis par celle du muscle rouge lent dont la contraction retardée mais soutenue achève le mouvement.

C'est ainsi qu'une danseuse faisant des pointes met en jeu deux muscles, un blanc (jumeau) et un rouge (soléaire), commandés par le même nerf mixte (sciatique poplitée interne). L'activation simultanée de ces deux muscles par le même groupe neuronal aboutit à une contraction successive : le muscle blanc rapide (jumeaux) se contracte le premier, suivi par le muscle rouge (soléaire) qui achève le mouvement.

Ce caractère séquentiel résulte de ce que l'influx nerveux stimulateur des muscles a une vitesse de propagation qui est fonction du diamètre des fibres nerveuses qui le véhiculent. Cette vitesse s'accroît avec le diamètre de la fibre nerveuse, d'autant plus que le temps mort (période réfractaire) est d'autant plus court que la fibre nerveuse est plus grosse.

Or les muscles blancs sont stimulés par des fibres nerveuses épaisses (13 μ) alors que les lents ont des fibres nerveuses grêles (8 μ), cette différence se retrouvant dans un nerf mixte.

Un mouvement est normal sous réserve que soit respectée cette séquence contractile des muscles rapides et des muscles lents.

Une danseuse chez qui cette séquence serait inversée verrait le muscle soléaire lent se contracter le premier, ce qui donnerait à la contraction le caractère de lenteur qui lui est propre. Assurant seul le mouvement, ce muscle deviendrait hypertrophique.

Quant au muscle rapide (jumeaux), frustré d'une fonction déjà réalisée, il finirait par s'atrophier.

Contraction lente avec hypertrophie des muscles rouges à sarcoplasme abondant et atrophie des muscles rapides riches en fibrille, c'est exactement le tableau réalisé par la myopathie progressive. Celle-ci associe en effet une hypertrophie des fibres lentes à une atrophie des fibres rapides.

Or, chaque muscle squelettique comporte cette dualité structurale. Tous les muscles striés sont composés de fibres musculaires blanches à contraction rapide et de fibres rouges à contraction lente. Les fibres de chaque type se groupent en faisceaux ayant leur propre innervation et capables de se contracter individuellement. Seule diffère la proportion relative des types de fibres, celle-ci variant du muscle le plus blanc (sterno-cléido-mastoïdien) au muscle le plus rouge (diaphragme). Dans la contraction normale du muscle, les fibres blanches rapides interviennent les premières, les fibres rouges plus lentes achèvent la contraction.

Une inversion dans cette séquence explique la myopathie progressive. Quelqu'élémentaire qu'apparaisse un déterminisme aussi simple pour une affection qui est probablement la plus mystérieuse de la pathologie, il rend compte de la totalité des paramètres histologiques, physiologiques, évolutifs, génétiques et pathogéniques de la maladie.

Nous proposons de les examiner successivement.

PARAMETRES HISTOLOGIQUES

Le muscle myopathique se caractérise par une accentuation de sa striation longitudinale, une perte de sa striation transversale, une prolifération de ses noyaux périphériques, un accroissement de sa charge lipidique et une autonomie dégénérative.

EXAGERATION DE LA STRIATION LONGITUDINALE

Les fibres rouges lentes du muscle sont très riches en sarcoplasme et pauvres en myofibrilles. La striation longitudinale du muscle est déterminée par le sarcoplasme.

Dans le muscle myopathique, la prévalence fonctionnelle des fibres rouges et l'hypertrophie qui en résulte accentue la striation longitudinale.

PERTE DE LA STRIATION TRANSVERSALE

Les fibres blanches rapides du muscle sont pauvres en sarcoplasme et extrêmement riches en myofibrilles. Ces myofibrilles sont disposées transversalement, d'où l'existence d'une striation transversale qui est à l'origine de la dénomination de muscles striés donnée aux muscles squelettiques.

L'atrophie progressive des fibres blanches très striées dans le muscle myopathique entraîne une perte de cette striation transversale.

PROLIFERATION DES NOYAUX

Les fibres lentes ont cinq fois plus de noyaux que les fibres rapides.

L'hyperplasie des fibres lentes dans la myopathie accroît le nombre de noyaux.

SITUATION PERIPHERIQUE DES NOYAUX

Les noyaux des fibres musculaires sont internes dans les fibres blanches et périphériques dans les fibres rouges.

Dans le muscle myopathique, l'atrophie des fibres blanches raréfie les noyaux internes et l'hypertrophie des fibres rouges se traduit par une latérisation des noyaux qui prolifèrent au contact de la gaine musculaire (sarcolemme).

ACCROISSEMENT DE LA CHARGE GRAISSEUSE DU MUSCLE

Les fibres rouges sont riches en sarcoplasme qui est bourré d'inclusions lipidiques. La prévalence et l'hypertrophie de ces fibres dans le muscle myopathique a pour traduction un accroissement de la charge lipidique du muscle pouvant atteindre un point tel qu'il se traduit radiologiquement par une fasciculation longitudinale graisseuse.

HYPERPLASIE DES VAISSEAUX SANGUINS

Le rendement du muscle est le quotient du travail fourni et de la quantité totale d'énergie dépensée. Le muscle normal a un rendement de $\frac{1}{4}$. Il consomme à cet effet de l'oxygène (jusqu'à 30 fois plus qu'au repos) et du glycogène.

Le rendement du muscle myopathique est mauvais en raison de ce que l'élimination fonctionnelle des fibres rapides entraîne la mobilisation des fibres lentes pour chaque contraction, quelles que soient son amplitude et son intensité.

Cette dépense supplémentaire d'énergie nécessite un complément oxyphorique auquel la vascularisation s'adapte par une hyperhémie et une hyperplasie des cellules de la paroi des vaisseaux sanguins.

DECOLORATION DU MUSCLE MYOPATHIQUE

La coloration du muscle dépend de sa richesse en myoglobine. La fibre musculaire rouge est riche en sarcoplasme qui est lui-même riche en myoglobine. La prévalence des fibres musculaires rouges dans le muscle myopathique devrait a priori accentuer la coloration musculaire.

Paradoxalement, on constate le contraire.

En fait, la myoglobine est un pigment qui est chimiquement identique à l'hémoglobine. Mais il en diffère biologiquement par son seuil d'élimination en ce sens qu'il n'en a pas. Il est éliminé dès qu'il se trouve en solution dans le sang, alors que l'hémoglobine sanguine n'est éliminée qu'au delà d'un seuil de 2,3 %.

Dans le muscle myopathique, la béance de la vanne capillaire (qui dans le muscle normal est close pour 9/10^{ème} à l'état de repos) et l'hyperhémie lavent le pigment. Le muscle myopathique finit par paraître à peu près constamment décoloré.

AUTONOMIE DEGENERATIVE

La myopathie ne se présente pas comme un processus diffus ou généralisé à l'ensemble du système musculaire. Elle débute par un groupe de muscles ou un muscle et, au sein de ce muscle, par un groupe de fibres musculaires.

C'est à partir de cette dyssynergie localisée que l'extension de la maladie se fera par la bilatéralisation puis l'extension et la généralisation, selon un cercle vicieux que l'on ne parvient pas actuellement à rompre.

Au sein du muscle initiateur, la dégénérescence reste individualisée. Chaque fibre musculaire évolue pour son propre compte vers l'hypertrophie pour les fibres lentes et l'atrophie pour les fibres rapides, avec des fibres qui restent normales au début du processus.

PARAMETRES PHYSIOLOGIQUES

La contraction myopathique se caractérise par sa lenteur, sa faiblesse, sa fatiguabilité et par l'abolition des réflexes tendineux et l'augmentation de la chronaxie musculaire.

LENTEUR DE LA CONTRACTION

Dans une contraction normale, les fibres musculaires n'interviennent pas simultanément, mais successivement. Les fibres les plus rapides sont mobilisées, puis les lentes, conformément à une onde contractile dont la vitesse de propagation est de 8 à 12 mètres-seconde pour le muscle de mammifère à 37°.

Le caractère de la contraction résulte des fibres mises en jeu. Dans le muscle myopathique, la précession d'intervention des fibres lentes sur les fibres rapides exclue ces dernières de la fonction. Il en résulte une lenteur de contraction conforme au type de fibres activées. Les fibres lentes assurant la contraction, celle-ci est lente (contraction myopathique).

FAIBLESSE DE LA CONTRACTION

Une contraction soutenue d'un muscle normal mobilise la totalité des fibres. Dans le muscle myopathique, l'exclusion fonctionnelle des fibres rapides ampute le stock disponible de fibres, ce qui réduit la force mécanique du muscle.

FATIGUABILITE MUSCULAIRE

Dans des conditions normales, la lenteur d'une contraction a le meilleur rendement, car l'énergie dépensée pour vaincre les frottements intérieurs, la viscosité musculaire et les résistances articulaires est plus réduite que dans la contraction rapide. C'est ainsi que la flexion de l'avant bras a son meilleur rendement si la contraction dure deux secondes.

Mais le rendement diminue au delà du délai optimum de réalisation, car la dépense d'énergie pour accomplir le même travail mécanique s'accroît par l'entretien de a contraction pendant un temps plus long. C'est le cas du muscle myopathique, dont la période de contraction excède celle du rendement optimum.

Il en résulte une fatiguabilité qu'accroît le fait que les mouvements non soutenus et de faible amplitude mobilisent systématiquement le stock de fibres lentes qui dans des conditions normales resteraient au repos.

ABOLITION DES REFLEXES TENDINEUX

Les réflexes tendineux mettent en œuvre les fibres rapides pour une réponse clonique à une stimulation brève.

Dans le muscle myopathique, les fibres rapides sont progressivement exclues de la fonction. Il en résulte d'abord une augmentation du seuil de stimulation, suivie de l'affaiblissement jusqu'à abolition du réflexe tendineux.

AUGMENTATION DE LA CHRONAXIE MUSCULAIRE

L'excitabilité d'un muscle est mesurée par sa chronaxie. La chronaxie est le temps minimal nécessaire à un courant électrique pour contracter un muscle. Le muscle strié a une double chronaxie, petite pour les fibres rapides, grande pour les fibres lentes.

Dans les muscles myopathiques, l'exclusion fonctionnelle progressive des fibres rapides fait prévaloir la chronaxie des fibres lentes. La chronaxie s'accroît donc et, à un stade avancé, on ne trouve plus qu'une seule grande chronaxie.

PARAMETRES EVOLUTIFS

La myopathie débute à la racine d'un membre entraînant un déficit musculaire d'abord réversible et qui se fixe par la suite en devenant incurable, puis se bilatéralise symétriquement avant de s'étendre et de se généraliser selon des formes cliniques variables.

DEBUT PROXIMAL DE LA MYOPATHIE

Pour que la contraction des fibres lentes puisse précéder celle des fibres rapides, il faut nécessairement que le muscle comporte une dualité structurale qui est la condition même de la myopathie. Un muscle homogène constitué uniquement de fibres lentes, comme le muscle lisse, ou seulement de fibres rapides échapperait au risque d'une inversion dans la séquence fonctionnelle.

Tous les muscles striés disposent de cette dualité constitutionnelle, mais à des degrés divers. Les muscles dits rouges comportent essentiellement des fibres rouges lentes, les muscles dits blancs ont en majorité des fibres rapides. Leur excitabilité, mesurée par la chronaxie, s'étend de 0,06 à 0,07 sigma. Cette chronaxie intègre la valeur chronaxique des fibres lentes et rapides.

Le risque de précession des fibres lentes sur les rapides dans la contractilité est inversement proportionnel à l'homogénéité du muscle. Le muscle qui ne dispose que de quelques fibres lentes a peu de chances de voir celles-ci dominer fonctionnellement les fibres rapides ; le muscle constitué presque uniquement de fibres lentes ne se prête pas à la dyssynergie myopathique. C'est pourquoi les muscles distaux et les muscles posturaux, c'est-à-dire les plus homogènes dans leur structure, échappent à la myopathie ou sont les derniers à y participer. Par contre, plus le muscle est composite, plus s'accroît le risque. Le caractère composite du muscle est défini par la chronaxie de ses fibres.

Or, les muscles agonistes antérieurs des membres, les plus rapides, ont une chronaxie unique. Les muscles antagonistes, postérieurs, ont une structure inhomogène due à ce qu'ils sont composés de faisceaux de fonctions différentes et ils présentent une double chronaxie. Les muscles des segments proximaux des membres sont encore plus composites avec un troisième groupe de faisceaux qui les fait culminer dans l'hétérogénéité.

Ce caractère composite est fixé par l'innervation. « Les muscles antérieurs, pourvus d'une seule chronaxie, ont une seule innervation radiculaire ; les muscles postérieurs sont pourvus de deux chronaxies au segment distal et de trois chronaxies au segment proximal et forment dans chaque segment autant de groupes radiculaires différents qu'il y a de chronaxie. »

Les risques d'inversion de commande motrice sont donc maximaux au niveau des groupes musculaires proximaux des membres.

C'est en effet ce qui se produit. Les muscles proximaux, de la racine des membres, sont les premiers affectés par la myopathie.

Ils sont suivis par les muscles antagonistes, alors que les muscles blancs rapides antagonistes et les muscles rouges lents assurant la posture interviennent les derniers.

REGRESSIVITE INITIALE

Quand il s'instaure, le processus myopathique présente un caractère intermittent et régressif. Cela tient à ce que la bascule dyssynergique ne concerne qu'un faisceau musculaire et est compensée par la normalité des autres fibres restées saines ; la traduction clinique ne s'exprime à son début qu'à certains mouvements.

La décomposition des mouvements (signe de Gowers) qui va suivre s'instaure lentement, ce qui camoufle le diagnostic pendant des mois ou une année. Cette

lenteur d'expression clinique résulte de ce que le glycogène, qui est la réserve énergétique du muscle, est entreposé dans le sarcoplasme dont la fibre rouge lente est très riche. Quand cette fibre est amenée à assurer seule la contraction, même pour le moindre mouvement qui dans des conditions normales ne mobiliserait que les fibres rapides, elle résiste longtemps à l'épuisement énergétique.

La décomposition myopathique des mouvements apparaît quand le délai nécessaire à la recharge glycogénique du muscle (12 heures dans des conditions normales pour un effort soutenu) est dépassé.

INCURABILITE

Si le processus est laissé libre de son évolution – ce qui est actuellement le cas – il tend obligatoirement à l'irréversibilité.

En effet, l'activation d'une fibre nerveuse accroît son diamètre et, ce faisant la vitesse de conduction de l'influx nerveux, cette vitesse étant proportionnelle au diamètre de la fibre nerveuse. Cette règle est valable aussi bien pour les fibres nerveuses myélinisées que pour les amyéliniques.

Dans la myopathie, la précession des fibres lentes dans la contraction a pour corolaire leur prévalence fonctionnelle : intervenant en priorité, elles finissent par être activées pour des mouvements où leur intervention aurait été normalement nulle ou réduite. Il en résulte un accroissement du calibre des neuro-fibrilles du groupe radicalaire qui les commande. Simultanément se produit une diminution du calibre des fibrilles nerveuses des fibres rapides shuntées dans leur fonction.

Plus s'accroît le diamètre des neuro-fibrilles commandant les fibres musculaires lentes, plus augmente la vitesse de leur conduction nerveuse et plus se renforce ainsi leur priorité de commande de la contraction. D'autant que dans le même temps se ralentit l'influx stimulateur des fibres musculaires rapides.

Le processus devient irréversible parce que chaque contraction fixe organiquement le cercle vicieux dès que la dyssynergie est constituée. L'incurabilité en résulte.

BILATERALISATION DE LA MYOPATHIE

La loi des répercussions de Bourguignon s'énonce ainsi : « Un muscle ne peut avoir sa chronaxie normale que si, non seulement il est lui-même normal, mais si tous les neurones centraux ou périphériques en rapport fonctionnel avec lui sont eux-mêmes normaux ».

Or une contraction musculaire soutenue n'est jamais unilatérale. Reflexe ou volontaire, elle se bilatéralise symétriquement en raison de l'innervation réciproque. Les diagrammes schématisant cette innervation rendent compte du déterminisme de cette bilatéralisation.

Comme toute contraction myopathique est lente et soutenue, elle active les fibres isochrones, c'est-à-dire lentes, situées de l'autre côté de l'arc moteur. Les muscles contro-latéraux en rapport fonctionnel avec le muscle atteint adoptent progressivement la séquence contractile altérée, par stimulation répétée systématiquement et prioritaire des fibres lentes. Cette bilatéralisation est d'autant plus rapide qu'elle se produit à un stade précoce de l'organogénèse.

EXTENSION DE LA MYOPATHIE

La disposition de l'arc moteur est aussi responsable de son extension aux autres niveaux médullaires.

La cellule motrice de l'arc moteur, située dans la corne antérieure de la moelle, est en effet soumise à des effets de deux ordres, excitateurs et inhibiteurs. Les uns sont excitateurs, c'est-à-dire suscitent l'influx moteur (nerfs sensitifs du même côté), les autres inhibiteurs (nerfs sensitifs de côté opposé). La contraction résulte de leur influence réciproque. Ces influences sont transmises à la cellule motrice par ses pieds terminaux.

Chaque pied terminal est soit excitateur, soit inhibiteur et conserve immuablement son caractère.

Or la fibre sensitive, à son entrée dans la moelle, se ramifie. Une branche sert de relai pour l'information transmise à la cellule motrice : c'est le neurone intermédiaire. Une autre branche chemine dans les cordons postérieurs de la moelle et entre en connexion avec les neurones intermédiaires sus-jacents.

Chaque neurone moteur reçoit donc des influx issus des niveaux médullaires adjacents : de ce flux convergent résulte le caractère de la contraction.

Cette systématisation nerveuse interdit la limitation à un seul niveau médullaire de la dyssynergie d'un muscle. La viciation fait tache d'huile en s'étendant aux neurones proches qui commandent le membre.

GENERALISATION DE LA MYOPATHIE

L'arc moteur médullaire se myélinise d'abord. Sa maturation est effective à huit mois. Il se corticalise rapidement. La voie pyramidale, qui draine l'influence des centres supérieurs sur l'arc moteur médullaire, achève sa maturation à 2 – 3 ans.

La corticalisation de l'arc moteur est accomplie avec la maturation de la substance réticulée, à 13 ans.

Au terme de cette organogénèse, l'arc moteur corticalisé se trouve doté de neurones supplémentaires : un groupe neuronal bulbaire (qui assurent l'automatisme), un groupe neuronal cérébelleux (qui règle la plupart des mouvements), un groupe neuronal des corps striés (qui règle la posture et l'équilibre) et un groupe cortical (qui contrôle l'ensemble et complète la coordination.)

Au cours de cette organogénèse corticalisant l'arc moteur, chaque étage est influencé par les étages sous-jacents par le relai des neurones d'association de la voie postérieure.

Il en résulte qu'une viciation se situant à un étage de l'arc moteur médullaire tend à se propager aux étages moteurs supérieurs. La dyssynergie se fixe sur les voies longues selon une évolution entrecoupée de périodes stationnaires correspondant aux changements de niveaux.

La myopathie se généralise avec fixation organique de cette extension.

Cette généralisation adopte des formes cliniques multiples. Citons les principales : Duchenne, Becker, Landouzy-Dejerine, Erb, Zimmerlin, Appeheim, Gowers, Raymond-Guillain, Emery-Dreifuss, Eichhorst, Cestan-Lejonne, Rimbaud-Giraud, Loeben-Moebius et des formes diverses de transition.

A la longue, chaque forme clinique tend à emprunter les signes des autres types.

PARAMETRES BIOLOGIQUES

Ils comportent essentiellement une augmentation du taux sérique d'une enzyme musculaire : la créatine-phospho-kinase (CPK).

Cette augmentation est d'autant plus importante que la myopathie est précoce et grave. Dépassant cent fois la valeur normale dans les formes à évolution rapide (Duchenne), elle reste importante dans les formes à évolution lente (Landouzy).

Le parallélisme entre l'augmentation du taux de CPK et l'évolutivité de l'affection a pu amener à considérer que cette augmentation résultait de la myopathie et en constituait le stigmate biologique.

Il convient au contraire d'admettre qu'elle n'en est pas la conséquence mais la condition. En effet :

- cette augmentation s'observe bien avant que n'apparaissent les premiers symptômes cliniques. A telle enseigne que son dosage est pratiqué systématiquement dans le sang du cordon des nouveau-nés dans les familles suspectes (Demos). Elle est donc préalable à l'instauration du processus.
- son taux tend à diminuer tandis que progresse la maladie. Il n'en reflète donc pas le développement.
- il en constitue une condition puisqu'un garçon (sexe électivement frappé) issu d'une famille à haut risque et qui présente un taux normal avant son deuxième anniversaire a toutes les chances d'échapper à la maladie (Brooke).
- cette condition n'est pas déterminante puisque la mère du myopathe, qui porte et transmet la tare, présente une augmentation de ce taux dans 80 à 90 % des cas sans contracter la maladie. Il en est de même des sœurs du myopathe qui présentent une augmentation du taux tout en restant saines.

L'augmentation du taux de CPK est donc préalable et permissive tout en n'étant pas déterminante.

*

* *

La créatine-kinase est un ferment qui conditionne la synthèse du phosphagène, constituant énergétique du muscle.

Ce ferment existe uniquement dans les cellules des muscles. Son taux est de 0,53 chez l'enfant, 0,66 chez l'adulte et est augmenté de 10 à 150 fois dans la myopathie primitive.

Le phosphagène est instable ; il se décompose au cours de la contraction musculaire en acide phosphorique et en créatine. Il se recompose immédiatement au cours même de la contraction, dès la phase contractile initiale qui s'effectue en condition anaérobie, et il achève sa resynthèse en condition aérobie qui termine et suit la contraction.

La phase initiale de la contraction concerne les fibres rapides, les premières à intervenir et les plus riches en sarcomère (disques contractiles).

La phase contractile tardive aérobie concerne les fibres lentes qui, pauvres en sarcomère, sont riches en sarcoplasme qui est le réservoir du phosphagène énergétique.

Une hypogénésie des fibres musculaires rapides ou une absence de rétention musculaire de l'enzyme ont pour résultat d'exclure la resynthèse partielle du phosphagène au cours de la phase anaérobie initiale de la contraction ; la créatine non resynthétisée à cette phase se retrouve dans l'urine.

De sorte que la créatine est physiologique avant que la maturation musculaire soit achevée. Elle est normale chez l'enfant. Elle est plus importante et plus prolongée chez la fille dont la maturation est plus lente et disparaît à la puberté avec la maturation organogénétique complète du muscle.

Chez l'adulte, une absence de rétention musculaire de l'enzyme créatine-kinase n'a pas de retentissement fonctionnel notable. La fuite musculaire de CPK se traduit par une augmentation de son taux sérique, au-dessus du taux normal de l'unité, mais n'empêche pas la recharge musculaire en phosphagène énergétique entreposé dans le sarcoplasme-réservoir des fibres lentes.

Il en va tout autrement pour le muscle immature, qui n'a pas achevé l'organogénèse du sarcomère des fibres rapides et dont les chronaxies élevées reflètent la prévalence des fibres lentes. Aux muscles distaux, cette chronaxie a une valeur de 1,5 des chronaxies chez l'adulte ; elle en est de 10 fois supérieure aux muscles proximaux.

Pour ces derniers, la carence enzymatique par fuite musculaire réduit ou interdit l'organisation du sarcomère hautement différencié à ce type de chimisme. L'hypoplasie qui en résulte affecte les fibres qui sont normalement les plus riches en sarcomère, en l'occurrence les rapides, sans affecter celles qui en sont pauvres ou démunies, à savoir les lentes.

Il en résulte une prévalence des fibres lentes qui subsiste et devient définitive si elle est structurellement fixée.

Or cette fixation est précoce chez le garçon et tardive chez la fille en raison d'un déterminisme génétique et hormonal.

PARAMETRES GENETIQUES

La myopathie primitive progressive se transmet héréditairement et s'exprime sélectivement chez le garçon.

La myopathie a pour caractère de pouvoir être transmise selon toutes les modalités.

En se basant sur des notions de fréquence, on a établi pour chaque type un mode préférentiel de transmission. Cette classification n'a qu'un caractère relatif.

C'est ainsi que la dystrophie de Duchenne, qui sert généralement de modèle parce qu'elle est la forme la plus fréquente, la plus précoce et la plus grave est classée comme de transmission liée au sexe. Si l'on franchit la Méditerranée, on lui trouve une transmission autosomique.

De même, la forme lente (forme Becker), classée comme de transmission liée au sexe, est en réalité transmise à égalité selon un mode autosomique.

Quant à la forme des ceintures, sa transmission selon le mode récessif autosomique est simplement prévalente.

La survenue d'une tare germinale acquise vient encore agiter ce kaléidoscope génétique.

*

* *

Cette transmission présente trois caractères essentiels :

- le premier est que plus la traduction est précoce, plus elle est liée au sexe ; plus elle est tardive, plus elle est autosomique,
- le second caractère est que plus elle est précoce, plus elle affecte le sexe masculin ; plus elle est tardive, plus l'égalité entre les sexes s'établit,
- le troisième caractère est que, compte tenu du délai d'expression clinique, l'induction myopathique se produit à l'âge post-natal et à l'âge pubertaire. Les formes tardives sont segmentaires et d'une évolution réduite.

A ces caractères héréditaires s'ajoutent les données biologiques :

- la fuite de CPK, avec une élévation sérique constante de cet enzyme chez le myopathe,
- le caractère non déterminant de cette fuite que l'on constate chez la mère (80 %) et les sœurs (20 %), qui restent saines, du myopathe.

Il convient d'intégrer ces données en tant compte de la cinétique de la motricité. Celle-ci évolue au cours de l'enfance jusqu'à la puberté. Les facteurs qui interviennent dans cette organogénèse neuro-musculaire ne sont pas synchrones, mais successifs.

Ces facteurs concernent le muscle, l'arc moteur et leur maturation.

PARAMETRES PATHOGENIQUES

La myopathie primitive progressive n'existe pas à la naissance. C'est une affection acquise qui s'établit par viciation du couple neuro-musculaire à l'occasion d'une phase de maturation organogénétique.

La maturation de l'arc nerveux et celle du muscle ne sont pas isochrones. « Les nerfs sont plus avancés dans leur développement que les points moteurs et les muscles, d'où hétérochronisme au lieu de l'isochronisme de l'adulte (Bourguignon).

La maturation de l'arc nerveux est génétiquement déterminée, suit un calendrier rigoureux et passe par plusieurs stades que traduit la myélinisation. L'arc moteur médullaire est myélinisé à l'âge de 8 mois, la voie pyramidale qui véhicule

l'information de l'arc corticalisé est réalisée à 2,5 ans et la substance réticulée qui achève la maturation des manifestations motrices est mature à 13 ans.

L'organogénèse musculaire se réalise à partir d'un plasmode constitué de fibres ayant toutes le même diamètre. La différenciation myofibrillaire en éléments distincts résulte de l'exercice fonctionnel. Certaines fibres disparaissent et d'autres s'accroissent par augmentation du nombre de fibrilles.

Son trophisme est sous la dépendance fonctionnelle (activation), nerveuse (réaction de dégénérescence par section nerveuse) et hormonale (la somatotrope stimule l'anabolisme protidique du muscle).

Mais la maturation du plasmode musculaire est déterminée par les hormones sexuelles. « Contrairement à une opinion trop généralement répandue, les hormones sexuelles ne sont pas des facteurs de croissance au sens précis du terme, mais des déterminants de la maturité ». (Job – Pierson)

Les déficiences hormonales sexuelles (eunichisme, hypocorticisme, hypogonadisme) retardent la maturation musculaire alors que l'excès la précipite. Les hormones sexuelles tendent à fixer structurellement, dans sa normalité ou anormalité, le statut atteint par le muscle au stade d'organogénèse où elles interviennent. De sorte que la sportive olympique adulte qui stimule sa musculature par des androgènes obtient une virilisation musculaire réversible par l'abstention, alors qu'au stade infantile la même procédure entraîne des dysmorphies structurales irréversibles. La maturation musculaire adulte atteint sa complétude à la fin de la puberté.

Au cours de l'organogénèse musculaire, les hormones sexuelles sont oestrogéniques, androgéniques et cortico-surrénales.

- le taux d'oestrogènes circulant chez le nourrisson et l'enfant est insignifiant dans les deux sexes. Entre l'âge de un an et la puberté, il est à un niveau proche de la limite inférieure de possibilité de dosage.

- il en va tout autrement des androgènes.

Le facteur androgénique de maturation existe au stade foetal mais n'intervient pas sur un plasmode musculaire encore indifférencié. Après la naissance, il présente une bouffée sécrétoire sous forme de testostérone dont le taux, chez le nourrisson de 2 – 3 mois de sexe masculin, atteint une valeur équivalente à celle de la puberté et proche des valeurs normales de l'homme adulte.

Cette inondation temporaire d'hormone structurante saisit le muscle du nourrisson à son stade d'organogénèse le plus actif.

C'est le moment précis où les chronaxies des muscles proximaux sont les plus élevées, dix fois plus que celles de l'adulte, équivalant à un statut de myopathie physiologique.

En effet, « deux ou trois jours après la naissance, les chronaxies des membres sont plus grandes aux segments proximaux qu'aux segments distaux aux quatre membres. Remarquons qu'il résulte de cette disposition que les segments distaux sont plus avancés dans leur développement que les segments proximaux. Chez les enfants normaux, les chronaxies des segments proximaux sont environ dix fois celles de l'adulte, tandis que celles des segments distaux sont seulement 1,5 à 2 fois celles de l'adulte. Les chronaxies des segments proximaux commencent à devenir plus petites que celles des segments distaux vers le 6^{ème} mois. Toutes les chronaxies sont celles de l'adulte entre le 12^{ème} et le 18^{ème} mois, exceptionnellement le 20^{ème} mois (Bourguignon).

L'hormone structurante fige cette prévalence physiologique des fibres lentes des muscles de la racine des membres si un statut enzymatique défaillant interdit la participation normale et complète des fibres rapides à cette période.

Le statut chronaxique est structurellement figé et cette fixation est rendue définitive par la myélinisation des racines de l'arc moteur médullaire qui s'effectue à cette époque. La viciation de la chronaxie de constitution devient de ce fait organique.

De sorte qu'un statut myopathique physiologiquement et temporairement normal devient un statut définitif. La dyssynergie affectant un ou plusieurs groupes musculaires de la racine des membres, d'abord localisée, s'exprime cliniquement dans les mois qui suivent et enclenche un processus invasif en commençant par se bilatéraliser. C'est la forme précoce et d'évolution rapide (Duchenne).

La fille, préservée d'une telle manifestation hormonale, échappe au risque nonobstant la même défaillance enzymatique qui, à des niveaux de viabilité, est tolérée par elle et la mère transmettrice de la tare enzymatique. Elle poursuit plus lentement et sans heurt une maturation musculaire et de l'arc moteur jusqu'à sa corticalisation atteinte à la puberté.

- cette protection n'est toutefois pas totale.

Quoique d'un niveau notablement moins élevé que celui de la sécrétion de testostérone chez le garçon, les deux sexes sont soumis à la sécrétion surrénalienne d'androgènes.

Après un pic sécrétoire au cours des premiers mois de la vie suivi d'une régression, un second pic s'instaure à 6 – 8 ans, un peu plus tôt chez la fille, et prélude chez le garçon à la poussée androgénique pubertaire.

Le risque chez la fille est moindre, sans être exclu.

- Cette différenciation du risque se retrouve au stade pubertaire qui est contemporain de la même inondation hormonale structurante

A ce stade d'organogénèse, le tableau clinique de la myopathie change.

L'arc moteur médullaire est alors myélinisé et la chronaxie de constitution organisée. Cet arc moteur est par ailleurs déjà largement corticalisé et la chronaxie de subordination atteint le terme de sa maturation avec celle de la substance réticulée.

La myopathie qui s'instaure à cet âge (forme Becker) est de ce fait plus frustrée avec une évolutivité plus faible et une extension lente et partielle.

L'achèvement de l'organogénèse neuro-musculaire sonne la fin de l'induction myopathique.

Les formes d'expression tardive traduisent généralement des dyssynergies frustrées et cliniquement sub-liminaires s'exprimant à l'occasion d'une poussée évolutive et qui n'ont attiré que tardivement l'attention du malade en raison de leur caractère peu invalidant.

Leur nosologie est confuse et sporadique. « Une grande confusion persiste autour des observations de formes scapulo-humérales, le plus souvent sporadiques. On pouvait raisonnablement attendre de la période moderne de la pathologie musculaire un éclaircissement de ces données. Celui-ci n'est encore que très partiel » (Fardeau). Leur pathogénie est d'ailleurs contestée. « L'un des acquis les plus importants a été de démontrer l'hétérogénéité clinique, morphologique et génétique des atteintes musculaires dites « des ceintures ». Les progrès dans la reconnaissance électrophysiologique ou histochimique des tableaux dus à une

atteinte neuropathique ont permis de montrer le nombre très important d'amyotrophies spinales bénignes dans les atteintes atrophiées des ceintures » (Fardeau).

PARAMETRES CINÉTIQUES

Ce schéma pathogénique rend compte de la cinétique de la maladie.

1°) Quand la dyssynergie se produit au stade initial médullaire de l'organisation de l'arc moteur, c'est-à-dire avant deux ans, l'âge d'apparition de la myopathie est de trois ans, l'expression clinique requérant un délai d'une année.

Le diagnostic est évident, la perte de la marche survient à 10 ans et le décès à 18 ans, après un mode de vie très perturbé. C'est la forme Duchenne qui altère la chronaxie de constitution.

2°) Quand elle survient à l'occasion du pic pubertaire, la dyssynergie vicie un arc moteur déjà corticalisé. L'âge d'apparition est de 13 ans. Le diagnostic est simple, la perte de la marche est reporté à 33 ans en moyenne, l'évolutivité est variable sur la plan locomoteur et le ressentiment vital modéré. C'est la forme lente de Duchenne (ou forme de Becker) qui vicie la chronaxie de subordination.

3°) Quand elle survient en fin de puberté, l'âge d'apparition est de 14 ans, le diagnostic est moins évident, la topographie plus limitée, l'évolutivité et la perturbation du mode de vie comparables à la forme précédente. C'est la dystrophie des ceintures.

4°) Quand elle survient tardivement, après organisation de l'arc moteur médullaire et corticalisé, l'âge d'apparition est de 21 ans, le diagnostic simplement évocateur, la topographie localisée et plus éloignée des racines, la perte de la marche très tardive, l'évolutivité faible et le mode de vie subnormal.

5°) Quand l'organogénèse neuro-médullaire est achevée, par la maturation de la substance réticulée, la dyssynergie ne survient plus, la myopathie cesse quand l'organogénèse neuro-musculaire est accomplie.

6°) La cinétique génétique présente la même flexion. L'anomalie enzymatique permissive est liée au sexe, c'est-à-dire au chromosome X, mais le facteur déclenchant est androgénique, c'est-à-dire lié au chromosome Y masculin.

Plus s'estompe avec l'âge l'influence organogénétique du chromosome Y, plus régresse le mode gonosomique. On passe d'un caractère récessif lié au sexe au mode autosomique récessif et enfin au mode autosomique dominant.

PARAMETRES THERAPEUTIQUES

Le mécanisme pathogénique conditionne l'action thérapeutique préventive et curative.

La prévention est la voie la plus simple, la moins contraignante et la plus efficace.

Elle consiste à écrêter le pic sécrétoire de testostérone qui s'établit chez le garçon du 30^{ème} au 100^{ème} jour après la naissance. Cette neutralisation supprime le facteur d'une maturation morphogénétique incapable de s'effectuer dans des conditions normales. Elle a pour but d'assimiler l'organogénèse musculaire du garçon à celle de la fille, qui échappe au processus.

L'arsenal médicamenteux offre diverses molécules. Parmi elles, l'acétate de cyprotérone (Androcur) a une double action : freinatrice de la sécrétion gonadotrope hypophysaire et action anti-androgénique au niveau des tissus-cible. Son action est périphérique, sur les tissus-cible, sans que le taux sanguin de testostérone soit constamment abaissé.

La kétoconazole inhibe par contre la synthèse de la testostérone avec chute significative et transitoire de la testostérone plasmatique, cette chute étant proportionnelle à la dose.

Ce cap initial étant franchi, le facteur déclenchant ne se retrouvera qu'à la période pubertaire.

Ce second cap se situe à l'âge de 10 – 12 ans. Il est justiciable d'une procédure similaire de freination de la pente sécrétoire initiale jusqu'à l'âge de 13 ans qui est celui de l'extinction de l'induction morbide.

A cet âge, l'arc moteur est déjà largement corticalisé, la chronaxie de constitution organisée et la chronaxie de subordination aux étages supérieurs en voie d'achèvement.

La myopathie susceptible de s'instaurer alors est de type lent (forme Becker). Elle peut ne révéler ou renforcer qu'une dyssynergie frustrée et jusqu'alors cliniquement sub-liminaire. La répétition d'une procédure visant à réduire la pente sécrétoire hormonale n'est justifiée que si le taux enzymatique antérieur et du moment le justifie.

Le problème ne se pose pas chez la fille, dont les taux restent bas et qui de ce fait échappent en règle générale au processus myopathique.

Dans les groupes géographiquement et génétiquement à haut risque, la sécrétion androgénique féminine d'origine cortico-surrénalienne est toutefois à considérer. Le taux en est réduit, mais celui de la fille est supérieur à celui du garçon et peut être inducteur. Il passe aussi par deux pics, le premier dans les premiers mois de la vie et le second s'instaure à 6 – 8 ans. Cette sécrétion est contrôlable par le synacthène.

L'action thérapeutique vise à l'éradication de la maladie en interdisant l'expression, dépendant du chromosome Y, de la tare enzymatique permissive liée au chromosome X. Le contrôle systématique du taux de CPK des nouveau-nés peut définir tous les cas à risque, qu'ils procèdent d'une transmission héréditaire ou d'une mutation germinale aléatoire.

En l'absence d'équivalent animal, due à ce que le déterminisme organogénétique que nous venons d'exposer est spécifique de l'homme – « le nouveau-né humain, contrairement aux petits animaux, naît avec les nerfs non myélinisés » - le contrôle thérapeutique ne peut résulter que de l'application.

Si celle-ci confirme la proposition théorique présentée dans cet exposé, il restera à résoudre le problème posé par la myopathie confirmée, dont la dyssynergie est organiquement fixée. La solution doit se conformer au statut physiologique atteint par le processus.

Il conviendra de la définir si les fondements biologiques proposés sont recevables et reçus.

TRAITEMENT

DE LA

MYOPATHIE PRIMITIVE

Dans un précédent exposé, nous avons défini la pathogénie et proposé une procédure préventive de la myopathie primitive.

Celle-ci consiste à interdire la mue musculaire qui se produit précocement chez le garçon sous l'effet d'une poussée sécrétoire androgénique post-natale intense et brève.

En arasant ou en estompant ce pic sécrétoire, le statut musculaire précoce du garçon ne diffère plus de celui de la fille, qui échappe à la myopathie.

L'intérêt qui a accueilli cette proposition a comporté une réserve qui porte sur la médication anti-androgénique lourde proposée. Cela ne constitue pas un obstacle, car il peut lui être substitué la simple utilisation de la progestérone.

La progestérone est en effet un anti-androgène efficace qui peut être administré par badigeonnage cutané de gels dont l'absorption (10 à 80 %) est suffisante pour obtenir un effet blocage androgénique. Cette administration percutanée ne fait que prolonger le statut hormonal intra-utérin du fœtus et est sans effet secondaire.

Comme l'inhibition agit sur la testérotone libre circulante, au niveau des organes de réceptivité, aucune action sur le tissu leydigien n'est à craindre. Le morphotype musculaire du garçon sera spécifié ultérieurement par la sécrétion androgénique après qu'aura été franchi le cap dangereux et déterminant de la myopathie, qui correspond à l'organogénèse de l'arc moteur initial.

La procédure préventive ne résoud toutefois pas le problème posé par la myopathie organisée. Celle-ci concerne 30 000 à 50 000 malades en France, proportionnellement plus encore dans le bassin méditerranéen, et environ 200 000 aux Etats-Unis. « Malgré sa gravité et l'extinction de la lignée des familles myopathes, la maladie reste fréquente (15 à 30 pour 100 000).

Chez les enfants myopathes, la précession des fibres lentes sur les rapides dans la contraction musculaire est organiquement fixée par la myélinisation de l'arc moteur. Le stade préventif est alors dépassé.

Le but de cet exposé est de considérer la procédure physiologiquement apte à corriger la viciation de la séquence contractile des fibres musculaires dans la myopathie de Duchenne, qui est la forme clinique la plus grave et la plus fréquente.

Il répond à la demande de l'Académie Nationale de Médecine sur la programmation d'une procédure thérapeutique (19.VI.84)

INTRODUCTION

Objectif : Guérir la myopathie de Duchenne, c'est parvenir à rétablir la précession normale des fibres rapides sur les lentes dans la séquence contractile.

Cette normalisation a pour conséquence de rompre un processus qui, hypertrophiant les fibres lentes et atrophiant les rapides, aboutit à une dyssynergie invasive de l'ensemble des muscles squelettiques.

Histogénèse de la myopathie : Ce qui différencie fondamentalement les fibres rapides des lentes, c'est leur activité enzymatique prioritaire.

Au sein d'un muscle, les fibres appartenant aux unités motrices lentes et aux unités motrices rapides sont entremêlées. En 1968, deux chercheurs suédois, E. Kugelberg et L. Edstrom, découvrirent une méthode permettant de déterminer à quelle unité motrice appartient une fibre musculaire donnée. Pour ce faire, on stimule de façon prolongée l'axone d'un motoneurone, ce qui entraîne une contraction prolongée des fibres musculaires de l'unité motrice correspondante. Cette contraction vide la réserve énergétique en glycogène de ces fibres musculaires et grâce à une coloration révélant la présence de glycogène dans le tissu musculaire, les fibres des unités qui ont été stimulées apparaissent comme des « fantômes » blancs parmi les fibres ayant gardé un contenu normal en glycogène et colorées en rose.

Il s'agit là d'un bel exemple de phénomène histochimique, c'est-à-dire d'une réaction biochimique qui se déroule dans une microstructure vivante. Utilisant la méthode de E. Kugelberg et L. Edstrom, Robert Burke et ses collaborateurs ont remarqué que les unités musculaires à contraction rapide sont, du point de vue histochimique, des fibres capables d'utiliser l'énergie libérée par l'hydrolyse enzymatique de l'adénosine triphosphate (ATP) plus rapidement que celles qui appartiennent à des unités à contraction lente. Cette attaque enzymatique serait un facteur déterminant de la vitesse intrinsèque de la contraction musculaire.

Les unités musculaires à contraction rapide sont étroitement dépendantes d'un statut enzymatique normal. Celui-ci est nécessaire à leur activité qui s'effectue à la phase anaérobie initiale de la construction. Les fibres lentes y sont moins soumises parce que leur activité se produit dans la phase aérobie qui suit.

Or les anomalies du statut enzymatique sont courantes, qu'elles soient temporaires ou constitutionnelles. Elles sont responsables d'un foisonnement d'états dyssynergiques qui sont fugaces et transitoires ou laissent des séquelles discrètes et limitées.

Ces anomalies sont de règle dans la famille des myopathes où l'examen des ascendants permet d'en retrouver les stigmates à travers deux à cinq générations, « avec de fréquentes formes abortives parquées seulement par une asymétrie du sourire ou de la musculature des épaules » (Fardeau).

La plupart de ces états morbides resteront bénins ou même infra-cliniques, échappent à la nosographie et à la publication. D'autres ont une évolutivité qui culmine qui culmine avec la myopathie de Duchenne.

On ne peut comprendre l'expression clinique de l'anomalie enzymatique en se bornant à une analyse statique. En fait, une anomalie profonde, identique chez un

frère et la sœur, ne s'exprime que chez le garçon et la même tare reste muette chez la mère conductrice ; chez un même individu myopathe, l'anomalie enzymatique régresse alors que la maladie s'aggrave ; avec l'âge, la même anomalie s'exprime par une évolutivité réduite où la morbidité s'équilibre dans les deux sexes.

Seule l'analyse cinétique éclaire le devenir variable et contingent de l'anomalie enzymatique.

Cinétique

L'enzyme est indispensable à la priorité contractile des fibres rapides.

Tous les aléas susceptibles de contrarier l'action enzymatique ont une conséquence dyssynergique. C'est ainsi qu'une carence en magnésium, dont la présence est indispensable à l'action de l'enzyme, perturbe la contraction par tétanie. Il en est de même de l'hypocalcémie, de l'alcalose sanguine, de la diminution du phosphagène sanguin, de l'augmentation de la guanidine et de l'hypoparathyroïde. Si ces états se prolongent, ils peuvent fixer des dyssynergies qui restent toutefois réversibles en raison de ce que la différenciation histologique des fibres musculaires est déjà effectuée et que l'organogénèse des moto-neurones est achevée.

Mais tel n'est pas le cas chez le jeune enfant, dont la différenciation du sarcostyle est en cours. Celle-ci s'effectue sous l'influence de l'enzyme. De sorte qu'une carence enzymatique à cet âge fait obstacle à la maturation des unités motrices rapides qui ne peuvent dans ces conditions exercer complètement leur chimisme anaérobie. Il en résulte un ralentissement maturatif avec prolongation du statut musculaire foetal que traduisent les myopathies néo-natales. Celles-ci peuvent rester sans autre conséquence qu'un retard loco-moteur.

Les myopathies néonatales

Enfin on décrit des myopathies néonatales. Certaines sont bénignes et se traduisent par une hypotonie et un retard à l'acquisition de la marche et de la station assise. Plus tard, l'affection se stabilise ou s'améliore même. D'autres sont, au contraire, des maladies de Duchenne à début précoce (dont on conçoit l'effroyable gravité) ou encore des dystrophies musculaires généralisées entraînant la mort au milieu de désordres cardiaques ou respiratoires.

Encore faut-il qu'une sécrétion hormonale maturative (cortico-surrénalienne ou sexuelle) ne vienne pas figer une structure musculaire encore évolutive et qui n'est pas dégagée de son statut foetal.

C'est le cas de la fille, chez qui les sécrétions hormonales maturatives surviennent à un âge où les unités motrices sont totalement différenciées et les moto-neurones organisés. Un reliquat dyssymétrique éventuel n'entraînera chez elle que des formes limitées et peu évolutives, d'ailleurs à égalité de risque morbide avec le garçon soumis à un même avatar enzymatique tardif.

Mais si l'anomalie enzymatique est présente chez le garçon à la naissance, décelable dans le cordon, contemporaine de la période active de différenciation du sarcostyle (si le taux est normal avant le deuxième anniversaire, les garçons échappent à la maladie), la poussée maturative hormonale intense et brutale qu'il subit fige le statut encore foetal des muscles qui sont les derniers à s'en dégager, ceux des racines des membres. Leur contraction reste prise en charge par des fibres lentes, à grande chronaxie, initiant un processus invasif que l'activité motrice naturelle en fera que renforcer.

REVERSIBILITE

Tout le problème du traitement de la myopathie de Duchenne consiste à savoir, dès lors que la fixation organique a eu lieu, si le processus dyssynergique est réversible.

D'un point de vue physiologique, la réponse est à l'évidence positive.

Cette réversibilité potentielle résulte du statut histologique et neurologique des unités motrices initiatrices de la dyssynergie myopathique (une unité motrice est l'ensemble formé par moto-neurone et la totalité des fibres musculaires qu'il innerve).

Statut histologique

A son début, la myopathie est focalisée. La prévalence des fibres lentes ne porte que sur une ou plusieurs unités motrices.

Ce n'est pas tant leur existence qui importe que la fonction qu'elles assument. En s'appropriant la précession dans la séquence contractile, les unités motrices lentes spolient les fibres rapides de l'activation nécessaires à la différenciation de leur sarcostyle.

Il en résulte que les fibres rapides encore immatures restent indifférenciés, puis deviennent hypoplastiques et finalement atrophiés par inactivation. Quant à celles qui sont déjà différenciées, elles subissent plus lentement le même destin si leur stock est insuffisant pour contenir une prévalence des fibres lentes que chaque contraction renforce. Dans le cas heureux où elles y parviennent, on observe une dyssynergie transitoire, instable et bénigne que représentent les myopathies néonatales. C'est cette forme que l'on observerait si l'on pouvait éliminer précocement les unités motrices lentes parasites ; libérées de leur dominance, les fibres rapides différenciées poursuivraient leur activité et celles qui sont immatures achèveraient leur organogénèse comme elles le font chez la sœur du myopathe porteuse de la même tare.

Mais chez le garçon, une sécrétion hormonale maturative post-natale fixe précocement le stade acquis par la différenciation. Si celle-ci est retardée par la carence enzymatique, le muscle conserve le statut foetal dont il n'est pas complètement dégagé. Plus importante est la carence enzymatique, plus abondant est le reliquat immature et plus la faillite des unités motrices rapides est précoce et accentuée.

Il faut néanmoins des années pour que le muscle aboutisse à n'avoir plus qu'une seule grande chronaxie qui traduit la perte définitive du potentiel de récupération des unités motrices rapides.

La coexistence de fibres encore normales et de fibres déjà atrophiés s'étale en effet histologiquement sur une longue période, le long combat pour la suprématie dans la compétition fonctionnelle se traduit à l'électromyographie par le recrutement de davantage d'unités motrices avec exagération du phénomène de sommation spatiale pour un effort modéré et par la conservation de la pluralité, qui ne s'éteint que lentement, des valeurs chronaxiques du muscle.

Il existe donc une période prolongée avant que la dominance parasite des unités motrices lentes ne s'impose ; la durée de cette période est fonction de l'importance de la carence enzymatique initiale et du stock de fibres rapides ayant réussi à procéder à leur différenciation avant le que statut musculaire ne soit fixé. Une exclusion anatomique des fibres parasites initiatrices n'est évidemment pas

réalisable, mais leur exclusion fonctionnelle et l'activation des fibres rapides sont à la portée du thérapeute.

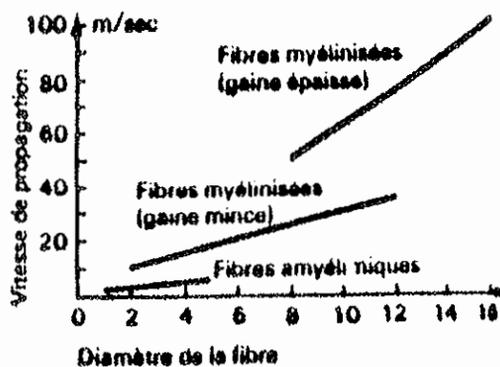
La myopathie congénitale ne devient une myopathie de Duchenne que si on laisse libre cours à une motricité viciée et, bien entendu, si on l'accroît.

Statut neurologique

Cette précarité a son équivalent au niveau du moto-neurone.

Quand se traduit cliniquement la myopathie, à l'âge de 2 à 3 ans, l'arc moteur est qualitativement myélinisé. Mais l'épaississement des neuro-fibrilles et leur myélinisation quantitative ne sont qu'ébauchés. C'est la fonction des unités motrices qui en conditionnera la maturation quantitative, en multipliant par 8 le diamètre du moto-neurone et en triplant sa vitesse de conduction entre la naissance et l'âge adulte.

L'activation fonctionnelle commande cet épaississement. En cas d'inactivité complète, par amputation par exemple, le moto-neurone devient grêle et son involution s'étend de la périphérie jusqu'aux neurones moteurs médullaires qui finissent d'ailleurs par disparaître. Comme les unités motrices rapides participent normalement à tous les mouvements cloniques alors que les lentes n'interviennent que pour les mouvements soutenus, « les unités à contraction rapide sont généralement innervées par des moto-neurones dont les axones ont de grands diamètres et dont la vitesse de conduction nerveuse est grande » (E. Evarts)



Vitesse de propagation en fonction du diamètre de la fibre

Cette plasticité en fonction de l'activité motrice constitue un facteur de fixation de la myopathie : en devenant dominantes les unités motrices lentes renforcent le diamètre de leur moto-neurone et leur priorité dans la séquence contractile, dans le même temps où les unités rapides devenues récessives en réduisent la taille et la conductibilité. Mais cette même plasticité est un facteur de réversibilité dès lors que les unités motrices lentes seraient inhibées et les rapides activées.

Cette opportunité disparaît avec le temps et l'achèvement de la corticalisation de l'arc moteur qui se situe à 13 – 14 ans.

Le caractère ponctuel et isolé de la lésion myopathique initiale, la persistance prolongée d'un stock d'unités motrices rapides vulnérables mais encore non atrophiées et la plasticité des moto-neurones sous l'influence de l'activation sont des facteurs de réversibilité de la dyssynergie myopathique.

L'intervention thérapeutique a pour finalité de transformer la myopathie de Duchenne en myopathie congénitale bénigne en supprimant les conditions de son irréversibilité. Cette réversibilité n'a jusqu'à présent pas été obtenue. La première condition pour y parvenir est de ne pas l'empêcher.

Biopsie de l'échec

L'échec porte sur le mécanisme pathogénique, la prévention et le traitement : « le traitement de la myopathie est inexistant puisque sa pathogénie est inconnue ».

- Une approche statique de la dyssynergie, ne tenant pas compte de la cinétique de l'organogénèse musculaire, explique la méconnaissance du mécanisme pathogénique. Il suffit d'en prendre conscience pour rectifier l'approche.

- Il en est de même de la prévention. Réduite actuellement à l'avortement systématique et aveugle du candidat myopathe, elle consiste à supprimer le malade pour supprimer la pathologie. Elle échoue dans l'éradication de l'affection en éliminant des individus qui n'accéderont pas à l'âge de la procréation et en conservant les porteurs transmetteurs de la tare.

La procédure préventive proposée présente l'intérêt de n'avoir pas de contre indication.

- L'échec thérapeutique résulte de ce qu'aucune tentative, quelque justifiée qu'elle ait été physiologiquement, quelque favorable qu'ait été son action sur l'évolution de la maladie, n'avait de chance d'aboutir en raison d'un préalable doctrinal.

Le dogme veut en effet qu'il faille maintenir l'activité musculaire du myopathe qui « ne doit pas être alité qu'au minimum ; les interventions chirurgicales nécessaires doivent être suivies de mobilisation rapide. » (Debré)

Les raisons qui justifient à l'origine cette donnée classique restent obscures. Il est probable qu'elles procédèrent de l'opposition qui se pérennisa pendant un siècle entre les tenants d'une origine myogène et les partisans d'une origine neurogène de la myopathie. Dans ce brouillard pathogénique, toute atrophie musculaire fut considérée comme justiciable d'une activation, quelqu'en soit le statut histologique. « Un muscle atrophié doit être activé ». Cette pseudo-évidence d'hygiène locomotrice qui devait avoir un résultat heureux dans les atrophies musculaires neurogènes, fut catastrophique dans les atrophies myopathiques.



Fig. 1. — Dans une atrophie musculaire homogène, la dégénérescence touche toutes les fibres d'une même unité fonctionnelle musculaire.
(Service du Pr Bouvet, Chef de laboratoire, Mme Micol.)

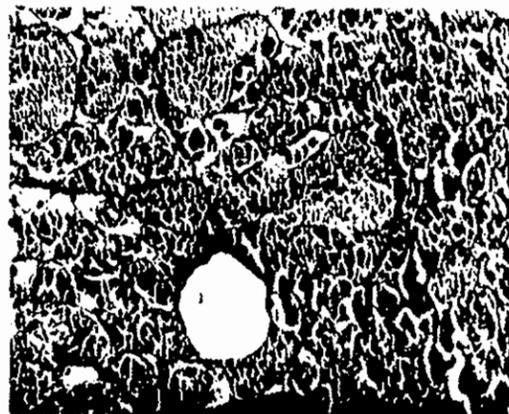


Fig. 2. — Dans une atrophie myogène au contraire, l'atteinte est hétérogène, respectant certaines fibres qui restent de calibre longtemps normal alors que d'autres sont rapidement atrophiques. On peut même noter l'hypertrophie compensatrice au niveau des fibres voisines.
(Service du Pr Bouvet, Chef de laboratoire, Mme Micol.)

La première conséquence fut d'aggraver l'évolution de la maladie en soumettant le myopathe à la gymnastique.

Toute contraction musculaire favorise en effet les fibres qui sont actives au détriment de celles qui ne le sont pas ; leur trophisme s'accroît ainsi que l'épaisseur de leurs neuro-fibrilles. Leur prévalence fonctionnelle s'accroît de ce fait ainsi que leur priorité dans la séquence contractile.

Dans la myopathie, la contraction étant prise en charge par les fibres lentes qui excluent progressivement les rapides de leur fonction, une suractivation musculaire ne peut que précipiter la dyssynergie.

A la longue, l'expérience révéla la nocivité de ce principe thérapeutique auquel on tend à substituer une mobilisation articulaire passive visant à retarder l'ankylose et l'échéance de l'invalidité complète.

Le dogme subsiste néanmoins, et, « entre les poussées, un exercice musculaire modéré a une influence favorable ».

Il convient de réviser ce dogme, car il condamne à l'avance toute possibilité curative. L'activité musculaire, provoquée ou naturelle, ne fait pas qu'exprimer la myopathie, mais la conditionne. Les premiers muscles atteints sont les premiers actifs, ceux de la succion chez le nourrisson, affectant les muscles péri-buccaux (lèvres de tapir et rire transversal), suivis par ceux qui sont le plus sollicités pour assurer la marche ou la posture. Un muscle paralysé ne devient pas myopathique, un muscle nécessairement fonctionnel comme le cœur finit toujours par le devenir (fibrose et dégénérescence des fibres myocardiques).

Il convient donc d'inverser le préalable thérapeutique en supprimant non seulement la mobilisation active du muscle myopathique mais aussi son activité contractile naturelle.

IMMOBILISATION

L'immobilisation du muscle myopathique est aussi indispensable que l'immobilisation d'un os fracturé. Maintenir la fonction contractile naturelle ne fait qu'accroître les dégâts. Chaque contraction accroît en effet la prévalence des fibres lentes déjà dominantes et fixe un peu plus la dyssynergie au niveau des moto-neurones.

On ne corrige pas une viciation en la renforçant et, comme « la fonction se fait en se faisant », la fonction fixe en l'occurrence la viciation en accroissant le trophisme des fibres lentes parasites et celui de leurs neuro-fibrilles au détriment des fibres rapides fonctionnelles frustrées.

Amyotrophie

L'immobilisation provoque une amyotrophie. Celle-ci est rapide et peut atteindre une perte de 40 % de la longueur des sarcomères en un mois et une perte de la force des groupes musculaires de 20 % en une semaine.

L'amyotrophie porte sur toutes les fibres musculaires, dont le diamètre décroît.

Le préjudice est proportionnel à leur activité. Dans la myopathie, les fibres lentes dont les plus affectées parce que les plus actives ; les fibres rapides qui sont déjà fonctionnellement exclues n'ont rien à perdre et celles qui sont en cours de domination bénéficient de cette suspension dans la compétition fonctionnelle avec les fibres lentes. Comme le muscle myopathique « est obligé d'utiliser davantage d'unités motrices que le muscle normal » pour une même contraction, cette trêve fonctionnelle joue en faveur des unités motrices en cours de domination.

L'immobilisation ne corrige pas la dyssynergie. Visant simplement à supprimer le renforcement organique d'un mécanisme vicié, elle constitue un préalable nécessaire aux tentatives de restauration d'une séquence contractile normale.

Réversibilité de l'amyotrophie

L'amyotrophie par immobilisation ne provoque aucune réaction de dégénérescence musculaire ou nerveuse. Son effet sur les fibres musculaires est purement trophique, sans perte numérique.

Cet effet différencie l'immobilisation de l'amputation ; dans ce dernier cas, les fibres nerveuses motrices dégèrent lentement et progressivement, l'altération gagnant de proche en proche de leurs terminaisons périphériques à leur origine médullaire.

Cette différence résulte de ce que l'immobilisation, aussi complète soit-elle, n'exclut pas la contraction tonique. Celle-ci maintient un trophisme liminaire assurant l'intégrité des structures. Le tonus permet une immobilisation prolongée pendant des mois sans séquelle structurale irréversible.

Tonus et dyssynergie

La persistance du tonus n'est pas un facteur de dyssynergie.

Au cours d'une contraction volontaire maximale, toutes les fibres se contractent simultanément avec des courants d'action d'une fréquence de 60 à 100 par seconde ; cette fréquence régresse à 6 – 10 contractions par seconde si la contraction est modérée. La tension du muscle est assurée par le synchronisme des

fibres dans la contraction maximale et leur chevauchement successif dans la contraction modérée.

Par contre, dans le muscle immobilisé au repos, seul un très petit nombre de fibres sont actives et elles le sont par un roulement asynchrone qui permet à l'ensemble des fibres de se relayer à un rythme très bas qui assure le maintien du tonus. Cette participation successive de l'ensemble des fibres ne privilégie aucune d'elles dans des conditions normales.

Dans la myopathie, avant que ne soit atteint le stade terminal où l'activité clonique et tonique n'est plus assurée que par les fibres lentes en conséquence de l'aplasie des rapides, avec pour traduction la contracture, l'asynchronisme et la successivité des fibres mobilisées pour assurer le tonus excluent leur compétition fonctionnelle. L'électromyogramme montre qu'il n'y a pas d'activité électrique au repos.

Précocité

La précocité de l'immobilisation est essentielle pour profiter d'une plasticité qui disparaîtra avec le temps.

Au début, un seul muscle ou un seul groupe musculaire est atteint et, au sein des muscles, seules quelques fibres lentes sont prioritaires et nombreuses sont les fibres rapides non encore hypoplasées et aptes à la récupération.

De surcroît, la maturation des neurones moteurs et celle des moto-neurones n'est quantitativement qu'ébauchée et loin d'une complétude qui sera modelée par la fonction.

Rôle du degré de myélinisation

La myélinisation des voies d'association se poursuit lentement dans la première et la seconde enfance. Les voies cérébelleuses ne seront activées qu'au cours de la neuvième année. Il a été vérifié, au cours d'études expérimentales sur l'animal, que l'excitabilité du neurone était variable, selon son degré de myélinisation.

Chez l'enfant, ce fait n'a pu être contrôlé qu'en partie et au niveau des nerfs périphériques. La vitesse de conduction nerveuse est de 60 m/seconde chez l'adulte. Chez l'enfant, elle est successivement de 20 à 30 m/sec. de 0 à 3 mois, de 30 à 40 m/sec. de 3 à 8 mois et de 40 à 50 m/sec. de 8 à 24 mois.

La précocité de l'immobilisation est donc essentielle. Elle est d'ailleurs à la portée du thérapeute puisqu'il est informé du haut risque couru par les enfants génétiquement prédisposés ou dont le contrôle enzymatique est positif en cas de mutation aléatoire. Elle conditionne en outre la durée d'immobilisation.

Durée

L'immobilisation a pour terme la restauration d'une séquence contractile normale.

Sa durée est conditionnée par deux facteurs. D'une part, l'importance du passif dans la maturation des fibres rapides au moment où elle est fixée par la sécrétion hormonale post-natale ; le déficit est proportionnel à l'importance de l'anomalie enzymatique. D'autre part, la précocité d'intervention qui met en jeu la plasticité résiduelle des myofibrilles et des moto-neurones.

La prévision de durée peut être définie par la représentation graphique de l'évolution chronaximétrique et électromyographique. Seule l'électrographie est fiable, car « elle permet de préciser l'atteinte myogène et d'en préciser l'étendue, toujours plus importante que la clinique ne le laisserait prévoir ». La prolongation de la courbe initiée par trois contrôles successifs effectués dans des conditions identiques permet de préjuger du délai nécessaire à la restauration de la séquence contractile.

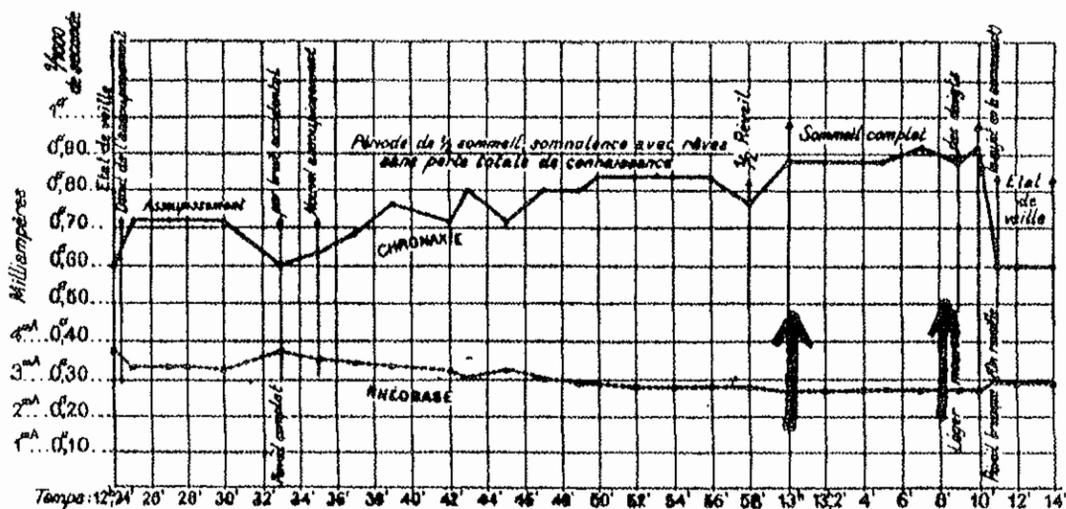
L'évolution clinique n'est pas significative. Elle est imprécise, non quantifiable, et une dyssynergie résiduelle peut être fonctionnellement camouflée tout en restant initiatrice d'un renouveau du processus.

Continuité

L'immobilisation doit être continue ; toute interruption fait perdre le bénéfice d'une amyotrophie volontairement induite.

La période de sommeil ne fait pas exception. Certes, le sommeil constitue une phase de relâchement musculaire cliniquement équivalente à l'immobilisation. De fait, le sommeil égalise le tonus de l'ensemble des muscles : « dès que survient le sommeil, la contraction tonique devient égale dans tous les muscles striés de l'économie ».

Mais cette égalisation ne s'effectue pas au profit des fibres rapides, mais des fibres lentes ; ce que traduit l'élévation de la chronaxie au cours du sommeil naturel.



- Sommeil naturel. Evolution de la chronaxie

Cette élévation du niveau chronaxique résulte de ce que la contraction tonique subit des modifications et des renforcements dès que le sujet quitte la position de plein repos. Ceux-ci surviennent à la mobilisation passive des articulations (réflexe proprioceptif par étirement des antagonistes) et à la correction des déséquilibres posturaux. La réitération de ces phénomènes confère au sommeil un statut chronaxique dynamique soumis à l'activité des centres et favorisant les fibres lentes à chronaxie élevée, alors que l'immobilisation entraîne un statut chronaxique statique.

Quelque réduite que soit l'activité motrice au cours du sommeil, elle ne constitue pas un facteur de prévalence des unités motrices rapides ; ce qui implique le maintien de l'immobilisation.

Limitation

L'immobilisation doit porter sur le membre entier concerné et être bilatéralisée.

Le réflexe d'extension homolatéral rend toute activation distale du membre stimulatrice de tout le membre. L'inactivation motrice implique donc que tout le membre concerné soit immobilisé.

Le réflexe d'extension croisé fait par ailleurs que l'activité clonique du membre opposé active les muscles isochrones du membre concerné. Cette innervation croisée est d'ailleurs à l'origine de la bilatéralisation de la myopathie, qui est un de ses caractères évolutifs essentiels. L'immobilisation doit donc être bilatéralisée, tant pour éliminer un facteur de stimulation motrice indirecte que pour tenir compte d'une bilatéralisation encore cliniquement asymptomatique de la dyssynergie.

Tolérance

La contrainte est équivalente à celle que représente l'immobilisation pour fracture.

La bilatéralisation de l'immobilisation a un coefficient de tolérance similaire à celui que représente l'immobilisation pour dysplasie des hanches chez l'enfant.

L'adaptation à cette contrainte est plus rapide chez l'enfant que chez l'adulte, « l'absence d'une référence normale antérieure entraînant généralement la passivité de l'individu ».

STIMULATION DES FIBRES RAPIDES

L'immobilisation est un préalable indispensable, parce qu'elle met un terme au renforcement organique d'une viciation de la séquence contractile par l'activité motrice naturelle.

Mais c'est un acte passif qui n'en induit pas la correction. En suspendant l'activité clonique, l'immobilisation atrophie les fibres lentes parasitaires, mais elle atrophie aussi les unités motrices rapides dominées mais encore fonctionnelles.

C'est leur priorité contractile qu'il convient de restaurer en leur restituant un trophisme normal et en majorant la myélinisation de leurs neuro-fibrilles.

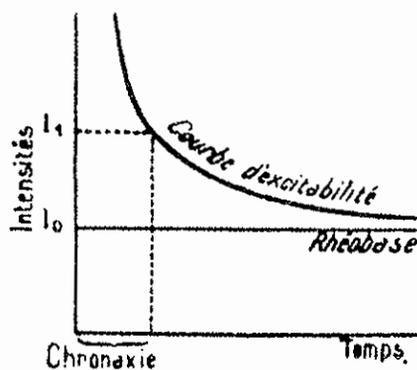
Cette procédure doit comporter une activation sélective des unités motrices rapides, excluant les fibres lentes, et entreprise au cours de l'immobilisation.

Excitabilité musculaire

La fibre musculaire est excitable par le courant électrique. La réponse contractile d'une fibre musculaire à une excitation électrique se produit dès que la stimulation atteint un seuil d'intensité et de durée.

Pour tous les muscles de la série animale, ce seuil est représenté par une hyperbole définie en ordonnées par l'intensité du courant et en abscisses par sa durée de passage

L'intensité minimale est la rhéobase, la durée minimale est la chronaxie (définie avec doublement de la rhéobase).

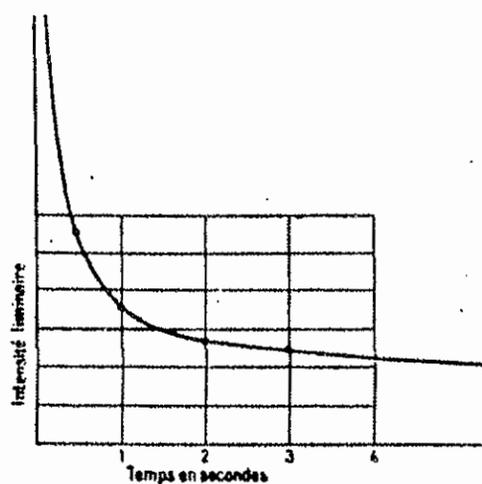


— Établissement de la courbe d'excitabilité du nerf ou du muscle :

En ordonnées, les intensités du courant excitateur.

En abscisses, les temps de passage du courant. Mesure de la chronaxie.

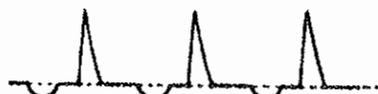
La contraction des fibres lentes à grande chronaxie demande une durée de passage de courant longue avec une intensité basse. Les fibres rapides répondent à une durée de passage courte avec une intensité élevée.



Courbe des variations du seuil d'excitation en fonction de la durée

La valeur des chronaxies s'étend chez l'homme à 0,06 à 0,70 sigma.

Les décharges de courant faradique, brèves et intenses, stimulent sélectivement les fibres rapides ; leur durée est de l'ordre du millième de seconde avec une forme brusque ; sans plateau, et un voltage élevé.



*Courbe du courant
faradique de bobine.*



*Courbe du courant
faradique des appareils modernes.*

La durée de la contraction musculaire étant de un dixième de seconde environ, un intervalle de repos au moins égal à la durée de la contraction est nécessaire entre deux chocs faradiques. Les secousses ne sont nettement isolées qu'à la fréquence de une excitation par seconde et provoquent le tétanos physiologique ay rythme de trois à quinze stimulations par seconde

Spécificité

Les chocs faradiques n'excitent que les fibres rapides. Les lentes ne répondent pas à une stimulation en éclair en raison de leur grande chronaxie qui nécessite une longue durée de passage du courant pour qu'il soit actif.

Le courant faradique est de ce fait spécifique des unités motrices rapides et sans effet sur les unités motrices lentes. Il constitue à ce titre un mode d'excitabilité adapté au muscle myopathique.

Duchenne l'avait déjà pressenti et avait fait de la faradisation le traitement de la myopathie. Il obtint des effets freinateurs sur l'évolution, mais sans aboutissement curatif. L'échec était physiologiquement inéluctable dès lors que l'activité musculaire naturelle était maintenue, confortant à chaque contraction la dominance fonctionnelle des fibres lentes. La procédure ne pouvait être que retardatrice de l'extension d'une dyssynergie donc la correction implique que soit suspendue l'activité myo-fibrillaire lente jusqu'au rétablissement de la normalité de la séquence contractile et de son arc moteur.

Caractères

L'application excito-motrice faradique a pour objectif de faire contracter artificiellement et exclusivement les fibres rapides. Elle doit remplir les conditions suivantes : être efficace, sélective, sans fatigue et indolore.

- L'efficacité implique que l'intensité soit suffisante pour provoquer la contraction des fibres rapides sans pour autant avoir une traduction cinétique. Cette dernière nécessiterait la mobilisation d'un grand nombre de fibres pour induire une contraction soutenue qui n'est pas recherchée et qui serait en outre incompatible avec l'immobilisation. Cet effet cinétique, qui est visé dans le traitement des dégénérescences musculaires neurogènes, est à proscrire dans la dégénérescence myogène parce qu'il négativerait l'immobilisation.

- La sélectivité résulte du type et du rythme du courant. Seul le courant faradique donne une secousse en éclair ; seul l'espacement des chocs faradiques évite la téτανisation qui réaliserait une contraction musculaire proche de la contraction physiologique.

- La fatiguabilité est la conséquence d'une accumulation d'acide lactique, d'un épuisement de la réserve phosphagénique et du manque d'oxygène. Cet épuisement survient plus tardivement avec la stimulation musculaire directe artificielle qu'avec la contraction volontaire s'effectuant par l'intermédiaire du nerf moteur ; dans ce dernier cas, c'est l'articulation de la plaque motrice qui se fatigue la première. S'il est suffisamment espacé, le rythme stimuloire n'engendre pas l'effet d'épuisement et permet la continuité de la procédure aussi bien à l'état de veille qu'au cours du sommeil.

L'excitation peut être perçue mais indolore. Comme le seuil d'intensité motrice du courant faradique est élevé, les courants utilisés dans la pratique médicale sont en réalité des courants homofaradiques qui ne répondent pas exactement à la définition physique du courant faradique. Ils sont physiologiquement adaptés au recrutement des fibres rapides à des intensités bien supportées, en particulier par les jeunes enfants, et peuvent être modulées selon la sensibilité individuelle qui varie au cours des applications.



- Courant faradique et courant homofaradique.

Instrumentation

L'électrothérapie excito-motrice musculaire directe longitudinale bipolaire est une méthode classique qui nécessite un appareillage standard.

Son application est précédée de l'établissement d'un protocole qui intègre les données chronaximétriques et électro-myographiques pour définir les modalités de courant, de rythme et d'intensité qui sont adaptées au muscle simple ou polyfasciculé concerné. Ce protocole est réadapté à chaque contrôle de l'évolution.

La technique moderne offre des appareillages miniaturisés ayant un logiciel à mémoire qui programme durée, fréquence, amplitude, trains d'onde, répétitions, rythme, dérivations successives de la stimulation avec application externe ou implantée des électrodes dans l'appareil de contention.

La particularité de la procédure myopathique et sa continuité d'application et sa bilatéralité.

La continuité, au cours du sommeil comme à l'état de veille, implique l'alternance des secteurs traités pour permettre leur recharge phosphagénique et éviter la fatiguabilité.

La bilatéralisation constitue un apport indirect d'action excito-motrice par stimulation des muscles contro-latéraux ; elle nécessite une plus grande intensité pour atteindre le seuil d'efficacité. Elle corrige les altérations myopathiques déjà bilatéralisées mais encore infra-cliniques ou électriquement muettes.

CURARISATION

Le curare a la particularité de multiplier par 3 la chronaxie du muscle

Rappel physiologique

Le muscle et son nerf moteur ont des chronaxies équivalentes. Elles sont, chez l'homme, de :

0,06 à 0,14 sigma pour les fibres très rapides

0,16 à 0,32 sigma pour les fibres rapides

0,40 à 0,70 sigma pour les fibres lentes

Dès que le rapport chronaxique du muscle et de son nerf moteur s'écarte de cette équivalence, l'excitation du muscle par le nerf est freinée et, à partir d'un rapport de 2 à 3, le muscle « décroche » et son excitation par le nerf devient impossible.

Comme le curare multiplie la chronaxie du muscle par 3 sans modifier celle du nerf, la curarisation suspend la stimulation nerveuse du muscle tout en laissant subsister l'excitation musculaire directe.

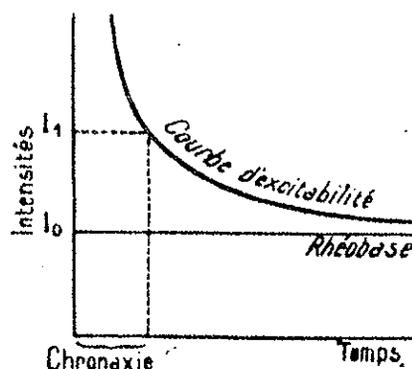
Différenciation de la stimulation faradique

Le même coefficient multiplicateur par 3 de la chronaxie des fibres musculaires a un effet différencié selon qu'il s'applique aux fibres très rapides ou aux fibres lentes.

Les fibres très rapides sont transformées en fibres rapides ; elles restent sensibles à la stimulation faradique directe alors que les fibres lentes sont refoulées dans l'inexcitabilité totale.

L'élargissement par la curarisation de l'éventail chronaxique offre ainsi la possibilité de compléter la spécification de la stimulation faradique au niveau des trois types de fibres.

- Les fibres très rapides (0,06 – 0,14 sigma) ont des chronaxies très petites qui nécessitent des intensités élevées du courant excitateur. Ces intensités n'étant pas tolérables, les courants homofaradiques utilisés dans la pratique médicale les excluent de la stimulation. Cela est sans inconvénient dans les indications thérapeutiques habituelles mais pas dans la myopathie.



— Établissement de la courbe d'excitabilité du nerf ou du muscle :

En ordonnées, les intensités du courant excitateur.

En abscisses, les temps de passage du courant. Mesure de la chronaxie.

Les fibres les plus rapides sont en effet les plus précocement affectées par la viciation du chimisme sarcostylique et les plus vulnérables dans la myopathie. En augmentant leur chronaxie, la curarisation les ramène dans le champ d'action des courants homofaradiques médicaux classiques. Elle en permet la stimulation à des seuils d'intensité de courant bas, efficaces et tolérés.

- Les fibres rapides (0,16 – 32 sigma) sont les plus excitables à la stimulation homofaradique de la procédure de base.

En augmentant leur chronaxie, la curarisation refoule une fraction de ces fibres dans une lenteur qui les rend inexcitables. La curarisation ne peut donc être qu'itérative et discontinue, visant à ratisser les fibres les plus rapides, qui sont les plus vulnérables, pour les soumettre à l'activation motrice homofaradique.

- Quant aux fibres lentes (0,40 – 0,70 sigma), dont l'élimination motrice est essentielle, la curarisation les rejettent à des niveaux chronaxiques qui les excluent complètement de l'activation, même à des intensités élevées de courant ou leur excitabilité au faradique devient relative.

La curarisation discontinue offre un procédé de décalage chronaxique de l'ensemble des fibres vers les grandes chronaxies qui permet simultanément de mobiliser à l'activation motrice les fibres les plus rapides et de refouler dans l'inexcitabilité les plus lentes quand l'augmentation d'intensité du courant excitateur est nécessaire ; comme dans la stimulation controlatérale.

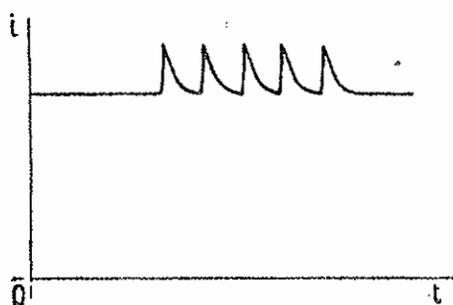
Application

La curarisation est un procédé classique et courant en électrothérapie, sous forme d'ionisation (diélectrolyse).

Malgré sa taille, la molécule de curare (flaxedyl) traverse bien la peau et, comme elle est amphotère, elle peut être appliquée aux deux électrodes sous forme d'une solution dont la concentration est inférieure à 4 %. Son effet est souple et modulable : quand l'intoxication est faible, le curare provoque un simple hétérochronisme nerf-muscle sans modifier notablement la fonction motrice par le nerf. Ce qui est essentiel, c'est que la curarisation ne supprime pas l'excitation directe du muscle.

L'administration par voie générale est bien entendu exclue ; augmenter l'ensemble des chronaxies d'un myopathe dont certains muscles détiennent déjà un record de lenteur ne ferait qu'aggraver le tableau clinique en faisant courir le risque d'une hyperthermie maligne ; au besoin, le correctif est l'adrénaline qui rétablit la transmission nerf-muscle, suspendue par le curare, en rapprochant la chronaxie augmentée du muscle de celle de son nerf moteur.

L'ionisation s'effectue par l'adjonction d'un courant continu (galvanique) au courant faradique ; on obtient un courant galvano-faradique.



Courant galvanofaradique.
Sur le courant continu se greffe
une composante homofaradique.

Le courant galvanique diminue la conductibilité nerveuse, ce qui est sans effet sur la stimulation longitudinale directe du muscle ; une dépolarisation peut d'ailleurs être obtenue en inversant régulièrement le sens du curare en cas d'ionisation prolongée, ce que permet la nature amphotère du courant. L'espacement des chocs faradiques doit se conformer à l'allongement des périodes réfractaires.

Notes de laboratoire

La dissociation de l'activité motrice des fibres rapides et lentes, recherchée indirectement par la curarisation qui élargit l'éventail chronaxique, est réalisée directement en laboratoire par l'acide iodacétique.

L'acide iodacétique dissocie les deux phases de la contraction musculaire. La première phase, qui met en œuvre les fibres rapides, correspond à l'explosion des composés phosphorés (ATP et phospho-créatine) qui initie la contraction et s'effectue en condition anaérobie, donnant naissance à la chaleur initiale.

La seconde phase de contraction, qui mobilise les fibres lentes, s'effectue en condition aérobie et donne naissance à la chaleur retardée qui correspond à la sommation des réactions de formation de l'acide lactique et de la resynthèse du phosphagène aux dépens du glycogène.

L'acide iodacétique supprime cette phase. Soumis à l'acide iodacétique, le muscle se contracte apparemment de la même manière, mais sans production d'acide lactique ni intervention restauratrice des glucides ; seule subsiste la première phase anaérobie de contraction et de dépense d'énergie.

L'intérêt potentiel qui résulterait de cette amputation de la contraction, réduite à la phase initiale, justifierait qu'en soit contrôlé l'effet chronaximétrique. La toxicité de l'iodacétate de Na ne fait pas problème aux faibles concentrations nécessaires à l'ionisation, pas plus que le retard à la recharge phosphagénique dans une procédure continue.

D'autres molécules, comme le fluorure de Na et la vératine, ont des effets équivalents.

TRAITEMENT BIOLOGIQUE

La restauration de la normalité de la séquence contractile implique qu'au cours de la procédure soient négativés les effets de l'anomalie enzymatique.

L'anomalie enzymatique est insuffisante à elle seule pour induire la myopathie (la mère du myopathe qui est vectrice de la tare et les sœurs du myopathe qui en sont porteuses échappent à la myopathie), mais elle constitue un facteur de dyssynergie dont il est nécessaire de neutraliser les effets sous peine de freiner et de prolonger la procédure corrective.

Rappel physiologique

L'enzyme CPK conditionne la synthèse du phosphagène.

Les fibres rapides sont très riches en phosphagène et leur chimisme contractile lui est si étroitement lié qu'elles le recomposent au cours même de la phase anaérobie initiale de la contraction qu'elles assument, pour préparer la suivante.

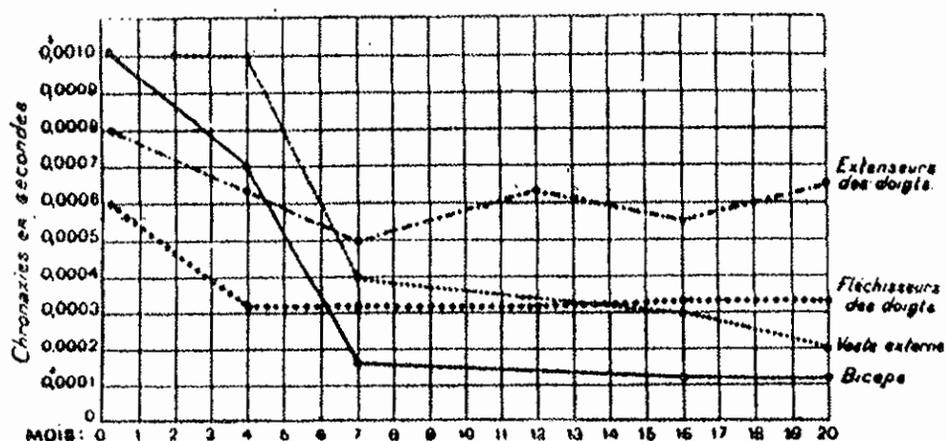
FORME DE LA CONTRACTION	CHRONAXIE en 1/1 000 de seconde.	CHIMIE Phosphagène en mgr. pour 100 gr. de tissu frais.
Faisceau vif	0,09 ms	82
Faisceau moyen	0,92 ms	62
Faisceau lent	8,40 ms	31

Toutes les conditions s'opposant à l'action enzymatique – carence, fuite, absence de coenzyme – s'opposent à la recharge phosphagénique des fibres rapides.

De ce fait, dans l'impossibilité où elles sont d'accéder à une fonction normale, elles restent hypoplasiques.

Si cette hypoplasie est organiquement fixée à la période pos-natale, au moment où le muscle, par l'organisation du sarcomère des fibres rapides, se dégage de son type d'organisation foetal à grandes chronaxies pour acquérir des chronaxies plus rapides, la dyssynergie devient myopathie.

Les muscles distaux du nourrisson ont une maturation précoce et très avancée avec une chronaxie qui est une fois et demi seulement celle de l'adulte, alors que les muscles proximaux ont encore une chronaxie de type foetal équivalent à dix fois celle de l'adulte : « Il est remarquable que les muscles proximaux, qui seront les plus rapides, sont les moins avancés à leur naissance et mettent le plus de temps à acquérir leur chronaxie d'adulte » (Bourguignon).

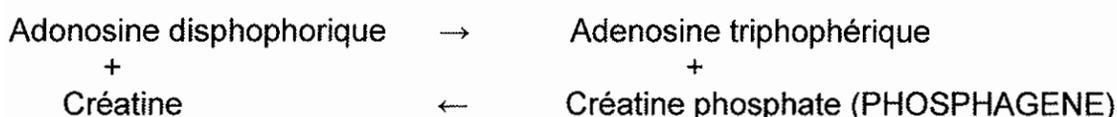


Quand la myopathie est instaurée et qu'il importe de la corriger, l'anomalie enzymatique reste un frein à la restauration de la normalité jusqu'à ce que soient rétablis le trophisme des fibres rapides et leur priorité dans la séquence contractile.

Il convient donc d'assurer au cours du traitement une orthodoxie du biotope cellulaire qui lève un barrage au traitement correctif.

Tous les facteurs assurant la synthèse normale du phosphagène sont à associer. Il est d'ailleurs remarquable que ce sont ceux qu'un siècle de tentatives multiples ait retenus comme dotés d'une efficacité adjuvante, inconstante et non curative : adjuvante parce que favorable au métabolisme phosphagénique, inconstante parce que les conditions viciant le métabolisme enzymatique d'un myopathe peuvent différer de celles d'un autre, non curative parce que la correction du biotope cellulaire est à elle seule insuffisante pour rectifier une séquence contractile organiquement fixée.

La synthèse du phosphagène s'effectue conformément à la réaction :



Glycocolle

Le myopathe perd la créatine. On retrouve dans ses urines 50 % ou plus de la créatine ingérée, au lieu de 20 % chez le sujet normal. « Les muscles du myopathe ont perdu la faculté normale d'utilisation de la créatine et la laissant passer en nature dans les urines ».

Cette déperdition continue de créatine, témoin et conséquence de l'anomalie de l'enzyme créatine-kinase, doit être compensée pour maintenir équilibré le premier terme de la réaction de synthèse du phosphagène.

La créatine est une substance dérivée du glycocolle.

L'apport d'une quantité importante, 10 à 15 grammes, dans l'alimentation permet de compenser la déperdition créatinique et est resté un traitement de base de la myopathie.

Adenosine

L'apport d'adenosine-phosphate (myostone) garantit la concentration tissulaire nécessaire au chimisme phosphagénique aux deux phases de la réaction de synthèse.

Tocophérol

La vitamine E (tocophérol) participe à l'organogénèse des tissus mésodermiques. Elle est nécessaire à la normalité structurale et métabolique des muscles striés et sa carence induit chez l'animal des dystrophies neuro-musculaires qui sont réversibles si l'on supprime la carence.

Elle est restée un traitement de fond de la myopathie (eutrophy)

Magnésium Amide nicotinique

L'enzyme n'agit qu'en présence du magnésium.

Le magnésium est indispensable à l'expression contractile car l'acto-myosine des myofibrilles ne se contracte sous l'effet de l'adénosine-triphosphate qu'en présence d'ion Mg ++

Le magnésium n'agirait d'après certains auteurs qu'associé à l'acide nicotinique.

Une carence magnésienne négative à elle seule l'efficiencia de la synthèse phosphagénique.

La compensation systématique d'un diabète magnésien constitutionnel ou d'une hypomagnésémie carencielle, dont on connaît la fréquence, est une condition de normalité métabolique de la phase anaérobie de la contraction.

Facteurs métaboliques

Plusieurs facteurs indispensables à l'orthodoxie métabolique de la contractilité peuvent présenter une carence non objectivée par les contrôles biologiques standards.

L'exemple en est le déficit en carnitine, responsable des « lipides myopathies »; en potassium, qui assure la régulation de l'excitabilité neuro-musculaire ; en pyridoxine, qui participe à la glycolyse musculaire.

L'arsenal médicamenteux comporte des composés dont le spectre compensateur couvre ces déficits (Aminox).

Plaquettes

Les études modernes ont révélé dans la myopathie un facteur dysmétabolique dont la constance implique la correction systématique.

Ce facteur est constitué par une anomalie de l'activité des plaquettes (diminution de l'activité des diphénoloxydases plaquettaires). Cette anomalie est d'une constance et d'une spécificité telles « qu'elle permet le dépistage de tous les porteurs et porteuses de la lésion génétique » myopathique, que celle-ci soit transmise ou résulte d'une mutation récente (Demos).

L'effet de cette anomalie plaquettaire sur la myopathie pose un problème de physiopathologie qu'il conviendrait de préciser pour en affiner la correction. Dans l'attente de cette étude, il est probable que le mécanisme en est le suivant : les plaquettes sanguines (facteur 4) neutralisent l'héparine ; or l'héparine inhibe la synthèse du phosphagène. Une déficience plaquettaire a pour conséquence d'empêcher la neutralisation de l'héparine qui est sécrétée par les mastocytes des parois capillaires sanguines et cette héparine non neutralisée inhibe la synthèse du phosphagène.

A cet effet viciateur direct du chimisme phosphagénique s'ajoute une autre conséquence. L'inachèvement de la réaction de synthèse du phosphagène se traduit par une surcharge d'adénosine diphosphorique inemployée ; comme l'adénosine diphosphorique provoque la thrombose plaquettaire, sa surcharge est génératrice des micro-embolisations capillaires qui caractérisent le muscle myopathique et qui sont responsables des foyers nécrotiques.

Quoiqu'il en soit, la correction continue (la durée de vie des plaquettes humaines est de 7 à 10 jours) du statut plaquettaire s'impose pour éliminer l'entrave au chimisme phosphagénique et régulariser la micro-circulation musculaire.

RESUME

La myopathie primitive est une dyssynergie des fibres des muscles squelettiques caractérisée par une prévalence extensive et invasive des fibres lentes dans la contraction musculaire.

Elle résulte de l'incapacité qu'ont les muscles dont la maturation chronaxique est la plus tardive, ceux de la racine des membres, de quitter leur statut fœtal à l'heure fixée par l'horloge organogénétique.

Cette incapacité de différenciation est causée par une viciation du chimisme contractile transmise par le chromosome X et fixée par l'hormone maturative portée par le chromosome Y. De sorte que seul le garçon est affecté par la maladie alors que la fille porteuse de la même viciation, y échappe. Avec l'âge et les sécrétions sexuelles, le facteur déterminant tend à s'égaliser dans les deux sexes en induisant les formes cliniques tardives, segmentaires et de moindre évolutivité.

La prévention consiste à négativer l'effet de la poussée sécrétoire différenciatrice qui provoque une mue musculaire précoce chez le garçon, pour conférer à ce dernier un risque équivalent à celui couru par la fille, qui échappe au processus dans des conditions identiques.

Reporter cette différenciation après le cap dangereux initiateur de la myopathie est sans effet secondaire en raison du fait que cette différenciation peut être réalisée chez l'adulte. La pharmacopée dispose de substances à action périphérique ne modifiant pas le tissu leydigien.

Le traitement de la myopathie de Duchenne consiste à restaurer la normalité de l'arc moteur du muscle en associant l'inhibition des fibres lentes à l'activation des fibres rapides, tout en corrigeant pendant la durée de la procédure la viciation, qui a été causale, le biotope cellulaire du muscle.

Premier écrit

ENTRETIEN DU SYNDROME
DE PLUMMER-VINSON
EN CANCÉROLOGIE

PAR
ANDRÉ GERNEZ

Le syndrome de Plummer-Vinson (1) est relativement peu connu en France et n'y est encore jamais recherché systématiquement. Telle fut d'ailleurs sa position dans de nombreux pays jusqu'en 1939, époque où Kjellberg mit au point une technique radiologique d'investigation qui devait, par la suite, montrer la fréquence étonnante de ce syndrome. Depuis, le nombre des cas rapportés dans la littérature mondiale aug-

(1) Nous présentons à MM. les Professeurs Ake Åkerlund, Elias Berven et Roland Kjellberg, l'expression de notre reconnaissance pour leur aimable empressement à nous faire profiter de leur vaste expérience sur ce sujet.

mente rapidement, sous des dénominations extrêmement diverses.

En fait le syndrome de Plummer-Vinson est une forme clinique de l'anémie hypochrome. Il sera désormais de plus en plus souvent reconnu et diagnostiqué, car les radiologistes possèdent actuellement une technique rigoureuse et spéciale qui leur permet de le mettre aisément en évidence. Nous nous sommes assigné, comme objet de cette étude, la description de ce syndrome, en tant que facteur prédisposant au cancer.

Symptômes cliniques

Les malades sont presque toujours du sexe féminin, l'élément masculin n'intervenant que dans 4 % (Waldenström) à 16 % (Mac Millan) des cas.

L'âge d'élection se situe entre 20 et 50 ans, c'est-à-dire pendant la période d'activité génitale. Wintrobe signale qu'il est très rare que le syndrome apparaisse chez la femme après la ménopause.

Il est caractérisé, avant tout, par une *anémie hypochrome*, le nombre des éléments rouges variant de 2.500.000 à 4.000.000 et le taux d'hémoglobine de 25 à 60 %. Dans 74 % des cas, l'hémoglobine oscille entre 41 et 70 %, le taux le plus fréquent se situant entre 41 et 55 %.

Cette anémie peut se manifester par la pâleur des téguments. Cependant la peau, cirreuse dans les cas sévères, présente souvent une teinte légèrement brunâtre qui masque sa pâleur.

Le second signe majeur est la *dysphagie*. Celle-ci peut être d'une intensité progressive avec de soudaines attaques séparées par de longs intervalles durant lesquels la déglutition s'effectue normalement. L'évolution cyclique de ce symptôme provoque souvent, chez les malades, la croyance que ce phénomène est caractéristique de leur constitution ; d'autant qu'il peut se produire un arrêt dans le processus ou une accommodation. Le patient acquiert donc des habitudes de méticuleuse mastication et de lente déglutition.

Johnstone a attiré l'attention sur le fait que la majorité de ces malades présentent du nervosisme ; c'est pourquoi tant de cas ont pu être rangés sous l'étiquette de *globus hystericus* résistant à toute thérapeutique psychique.

Le troisième symptôme fondamental est constitué par les *lésions des muqueuses*. Chez ces malades apparaissent périodiquement des fissures, de la perlèche, des rhagades au niveau des commissures labiales. En général, ils ont été traités par des préparations de vitamine « B », sur la notion injustifiée que ces lésions étaient des manifestations de carence vitaminique.

On constate assez fréquemment un certain rétrécissement de l'orifice buccal. Les lèvres sont minces et manquent d'élasticité. Ces symptômes, joints à l'édentation et à une modification légère de la consistance et de l'élasticité de la peau du visage donnent au faciès un aspect assez spécial et suggèrent le diagnostic.

L'atrophie des muqueuses est plus nettement décelée à l'examen de la langue qui, dans les cas typiques, est complètement lisse et vernissée. Brown-Kelly trouve la « langue lisse » avec atrophie des papilles dans un tiers des cas. La muqueuse peut montrer une tendance à s'éroder superficiellement ou même à développer une légère leucoplasie.

La muqueuse des joues et du palais membraneux est pâle, parfois cirreuse. Chez ces malades édentés les prothèses dentaires sont mal supportées.

Wintrobe rapporte que des symptômes buccaux existent dans 39 % des cas d'anémie hypochrome.

Les phanères sont le siège de modifications ; les cheveux sont clairsemés et secs et les ongles présentent, dans les cas typiques, de la koïlonychie. Ce symptôme manque dans de nombreux cas, mais le malade déclare souvent que ses ongles sont friables et cassent facilement.

Une vulvite existe parfois. Il semble, en effet, que les muqueuses génitales puissent être atteintes de lésions épithéliales analogues à celles de la bouche et de la gorge. Ces altérations sont considérées comme préancéreuses par les médecins du Radiumhemmet de Stockholm.

Un autre caractère important est la réponse rapide de la maladie à la thérapeutique ferrique. En quelques jours, généralement, le malade ressent une amélioration et les symptômes disparaissent complètement au bout d'un mois environ. D'après Beebe, l'amélioration après administration de fer est si constamment positive que si elle ne se manifeste pas dans les trois semaines qui suivent l'institution du traitement, on doit reconsidérer le diagnostic.

Symptômes radiologiques

Nous examinerons avec plus de détails le syndrome radiologique qui fut isolé récemment et dont la technique a été mise au point en 1939 par Kjellberg.

Il est important de se souvenir que la dysphagie n'est pas un symptôme constant. Certaines statistiques de Witts et Wintby ne la relèvent que dans environ 15 % des cas d'anémie hypochrome. Elle correspond à la production d'une membrane œsophagienne rétro-cricoïdienne. Au stade précoce de leur formation, ces membranes apparaissent sur les clichés radiographiques comme de petites implantations émanant de la paroi antérieure de l'œsophage. Quand elles se développent, elles se projettent dans la lumière et sont en général situées du côté opposé au ressaut du muscle crico-pharyngé. On peut les trouver plus bas et l'on a rapporté des cas de membranes se projetant au niveau de la crosse aortique. Néanmoins, la hauteur de ces lésions correspond en général à l'extrémité supérieure de l'œsophage, juste en dessous de la projection du cricoïde. Les membranes peuvent être uniques ou plurales. On les distingue plus aisément sur les clichés pris en position latérale, quand

l'hypopharynx est bien distendu par la baryte. Si la réplétion n'est pas complète, elles sont presque inapparentes.

Ces membranes sont très fines et l'œsophagoscopie doit être très minutieuse pour confirmer leur présence. La dilatation instrumentale provoque un changement radical dans l'aspect radiologique; l'étroite striction disparaît et seul un court segment du rétrécissement subsiste, qui passerait inaperçu si l'on ne prêtait une attention particulière à l'examen de cette région.

Dans les cas avancés, elles peuvent être vues en projection frontale; elles sont alors très longues et susceptibles d'atteindre 5 à 6 mm. Dans les cas chroniques, l'infiltration des parois peut produire une striction difficilement différenciable d'une lésion maligne qui, parfois d'ailleurs, s'y superpose.

Il existe des signes radiologiques secondaires, décrits par Gerlings en 1940 :

1° Stagnation de la baryte dans les vallécules glosso-épiglottiques et dans les sinus piriformes;

2° Stagnation de la baryte au-dessous de la bouche œsophagienne;

3° Sténose cicatricielle de la bouche œsophagienne ou du tiers supérieur de l'œsophage.

La radiocinématographie peut être utilisée pour le diagnostic de présence de ces membranes (Sérafimer Lazarett de Stockholm).

Dégénérescence maligne des lésions muqueuses

Ahlbom, en 1931, étudiant les statistiques du Radiumhemmet, fut le premier à établir la grande importance du syndrome de Plummer-Vinson en tant qu'état précancéreux. Son attention fut attirée pour la première fois par le cas de deux femmes, âgées d'environ 50 ans, atteintes d'un évident syndrome de Plummer-Vinson depuis 20 ou 30 ans et qui avaient montré une prédisposition marquée pour le cancer buccal: l'une avait eu cinq cancers différents des lèvres et de la cavité buccale; l'autre en avait présenté trois.

Ahlbom entreprit alors des recherches parmi les malades du sexe féminin atteintes d'anémie achlorhydrique et d'anémie sidéropénique et constata qu'environ la moitié des femmes atteintes de cancers buccaux et la grande majorité de celles atteintes de cancers de l'hypopharynx ou de la portion supérieure de l'œsophage présentaient un syndrome de Plummer-Vinson.

A cette époque, la littérature concernant les facteurs étiologiques et prédisposants des cancers buccal et pharyngé ne mentionnait ni l'anémie achlorhydrique, ni le syndrome de Plummer-Vinson.

Néanmoins, certains auteurs anglais avaient déjà reconnu le risque de cancer hypopharyngé dans ces conditions. Kelly, Patterson et Turner avaient montré ce danger et Cameron décrit l'incidence fréquente du cancer hypopharyngé là où les lésions muqueuses sont spécialement distinctes. De son côté, Mac Gibbon avait rapporté

le cas d'une malade, atteinte de syndrome de Plummer-Vinson, présentant des modifications précancéreuses et des cancers multiples au niveau de la muqueuse buccale.

Le travail de Wassink, au Leeuwenbuis d'Amsterdam, a éclairé un autre aspect de la question. Wassink avait procédé à une investigation soignée de l'histoire lointaine des cas de cancer de l'hypopharynx, de la cavité buccale et de la bouche œsophagienne chez les femmes et avait obtenu la certitude qu'une précoce dysphagie existe longtemps avant que la maladie ne se manifeste. Les symptômes qu'il a décrits: limitation de la capacité d'ingestion pendant des années, faciès typique, modifications atrophiques, etc., sont exactement superposables aux éléments du syndrome de Plummer-Vinson. Il est improbable, étant donné leur apparition précoce, que ces symptômes aient été le résultat du cancer; Wassink ne considère pas la dysphagie comme la cause mais comme la conséquence indirecte de l'anémie.

De leur côté, les auteurs anglais ont effectué la même recherche et leurs conclusions sont identiques à celles de Wassink. Ils ont d'autre part étudié le devenir des lésions muqueuses du syndrome de Plummer-Vinson et bien montré que leur dégénérescence n'était pas exceptionnelle.

Le rapport annuel du British Cancer Research Committee de 1942 précise que, sur 65 cas déterminés de cancer postcricoidien, 54 (83 %) furent trouvés chez la femme, alors que 16 % seulement des cas de cancer de l'œsophage surviennent dans ce sexe. Le symptôme le plus commun était la dysphagie.

Ahlbom, en 1936, se basant sur l'examen de 250 femmes atteintes de carcinomes de la cavité buccale, du pharynx et de l'œsophage, donne les résultats suivants: 150 femmes ont été interrogées et examinées aux fins de déceler les signes d'une anémie achlorhydrique simple ou d'un syndrome de Plummer-Vinson; les résultats ont été positifs dans 70 % des cas. De ces malades, la majorité, environ 70, ont eu de la dysphagie, quoique chez beaucoup ce symptôme ait été peu intense. Aussi Ahlbom pouvait-il, à bon droit, affirmer qu'une relation existe entre l'anémie achlorhydrique simple et le syndrome de Plummer-Vinson d'une part, le cancer du segment supérieur du tube digestif d'autre part. Et il en inférait que cette relation trouvait probablement sa base dans les changements atrophiques de la muqueuse associés avec l'état anémique. Le cancer se développerait progressivement sur cette muqueuse de la même manière que sur la cicatrice d'une brûlure cutanée, sur un lupus, ou sur une radiodermite par exemple.

Suzman eut l'occasion d'observer des modifications épithéliales du type précancéreux dans un cas de Plummer-Vinson autopsié. Il résume ainsi ses constatations: « La muqueuse et la musculature de la langue et de l'œsophage montrent des anomalies histologiques définies consistant principalement dans l'hyperkératose de l'épithélium avec des aires de desquamation et une atrophie dégénérative du muscle

« sous-jacent. La présence de zones muqueuses « d'aspect leucoplasique et contenant des cellules « indifférenciées en mitoses est intéressante à « considérer du point de vue tendance au développement d'une lésion maligne. »

Il est juste de noter que, dès 1933, Suzman attirait ainsi l'attention sur le potentiel néoplasique du syndrome, fait qu'Ahlbom devait, par la suite, établir sur d'importantes statistiques.

Cordray, par ailleurs, en 1939, sous la direction de Mosher, entreprit une étude expérimentale portant sur 12 souris qu'il soumit à un régime de carence approprié ; les lésions qu'il découvrit à l'autopsie l'amènent à conclure dans le même sens.

Mais c'est particulièrement pour le cancer post-cricoïdien que l'association avec le syndrome de Plummer-Vinson est frappante. Ce cancer est typiquement une tumeur de la femme. De statistiques, peu importantes il est vrai, publiées jusqu'en 1936 il ressort que, dans la plupart des pays, de 70 à 90 % des malades atteints de ce cancer sont des femmes. Et cela est d'autant plus remarquable que, d'après ces mêmes statistiques, les cancers buccaux et pharyngés ne se rencontrent chez la femme que dans la proportion de 5 à 25 % des cas.

Dans la statistique d'Ahlbom, 90 % des malades avec un cancer post-cricoïdien étaient des femmes et 90 % de celles-ci ont eu un syndrome de Plummer-Vinson ou une anémie achlorhydrique. Casalegno étudiant une série de 15 cas à la Fondation Curie, constate « que les cancers de la bouche, de l'œsophage sont fréquents chez la femme ». Mac Gibbon rapporte la coexistence de cancers hypopharyngés et du syndrome de Plummer-Vinson chez des individus appartenant à trois générations d'une même famille.

Simpson a présenté en 1939 d'intéressantes conclusions appuyées sur une série de 18 cas. Il a trouvé que, dans 10 d'entre eux, un cancer s'était développé, savoir : 4 dans le segment post-cricoïdien, 1 au niveau du tiers inférieur de l'œsophage et 5 au niveau du cardia. Il a attiré l'attention sur la possibilité d'un rôle précancéreux du Plummer-Vinson, non seulement au niveau de la bouche œsophagienne, mais encore le long du tractus digestif et particulièrement de l'estomac. Il concluait en soulignant les points suivants :

a) Le syndrome de Plummer-Vinson doit être regardé comme un état précancéreux (10 cancers sur 18 cas étudiés) ;

b) Du fait que la muqueuse buccale et œsophagienne entière participe aux lésions, le cancer peut survenir à n'importe quel point du tube digestif situé entre l'orifice buccal et le cardia.

Conclusions

Nous avons voulu rappeler succinctement un syndrome encore peu connu en France et dont l'intérêt en cancérologie est primordial. Nous nous sommes bornés à citer à ce sujet quelques opinions et nous donnons une bibliographie assez

importante. Bientôt doivent paraître les conclusions des médecins du Radiumhemmet où cette question a été particulièrement étudiée.

Le syndrome de Plummer-Vinson devrait attirer l'attention des cancérologues, car il constitue, sans aucun doute, un excellent exemple des états précancéreux. Il nous paraît d'un grand intérêt théorique, car, dans beaucoup de cas, les conditions préalables d'apparition d'un cancer survenant à l'âge de 50 ou 60 ans sont déjà présentes dès les années qui suivent immédiatement la puberté, et, peut-être même, plus précocement.

Du point de vue pratique, le diagnostic précoce du syndrome de Plummer-Vinson permet non seulement d'instituer un traitement immédiat efficace de la maladie en tant que telle, mais aussi d'éviter, s'il en est encore temps, une dégénérescence maligne. Le malade doit être suivi par des examens répétés et le traitement appliqué de nouveau s'il est nécessaire, afin que, si un cancer apparaît malgré le traitement prophylactique, il soit possible d'en faire encore le diagnostic précoce.

Comme le suggère Johnson, la propagande anticancéreuse devrait mentionner l'anémie sidéropénique parmi les causes prédisposantes au développement de certaines tumeurs malignes.

BIBLIOGRAPHIE

- AHLBOM (H.). Plummer-Vinson syndrome och hypopharynx cancer. *Nordisk med.*, 12, 31-37, 1931.
- AHLBOM (H. E.). Pradisponierende faktoren für plottenepithel karsinom in mund, hals und speichelhöhre. Eine statistische untersuchung am material des radiumhemmets. *Stockholm. Acta rad.*, 18, 163, 1937.
- AHLBOM (H. E.). Om anämi och dysphagi i sjukhistorien hos kvinnor med cancer i mund, swalg och matstrupe. *Nord. med. tidskr.*, 11, 1576.
- AHLBOM (H. E.). Simple achlorhydric anemia, Plummer-Vinson's syndrome and carcinoma of the mouth, pharynx and œsophagus in women. *Med. Journ.*, 2, 331, 1946.
- AHLBOM (H. E.). Relation between sideropenia (Plummer-Vinson syndrome) and certain forms of cancer. *Svenska läk-tidning*, 57, 176-180, 1940.
- BACLESSE (F.). Le diagnostic radiologique des tumeurs malignes du pharynx et du larynx. Paris 1933, Masson.
- BELESSKIV (G. S.). So-Called Organic and Functionnal Dysphagias. *Sovet-vrach. Zhur*, 41, 27-31, 1930.
- BLOOGROOD (J. C.). Cancer of the Tongue : A preventable Disease. *I. A. Med.*, 77, 320, 1921.
- CAMERON (M.). Dysphagia and Anemia. *Quart. J. Med.*, 22, 1949-1950, 43.
- CORDAY (D. P.). Plummer-Vinson syndrome. *Ann. Otol. Rhin. and Laryng.*, 49, 206-207, 1940.
- DAREY (W. J.). The Oral Manifestations of Iron Deficiency. *I. E. M. J.*, 159, 309, 1949.
- DAVIDSON (L. S. P.). The classification and Treatment of Anemia with Special Reference to the Nutritional Factor. *Edinb. Med. Journ.*, 39, 103, 1932.
- FERRANDO BOLET (J. M.). Plummer-Vinson syndrome. *Med. Clin. Barcelona*, 3, 36-39, 1941.
- GERHEZ (A.). Syndrome de Plummer-Vinson. Diplôme de radiologie (Nombreuses références), Paris 1943.
- GERLINGS (P. G.). Disorders of Mouth of Œsophagus in

- syndrome of Plummer-Vinson. *Journ. Laryng. and Otol.*, 55, 245-253, 1940.
- GRAHAM (G.) and JOHNSON (R. S.). Anemia with Dysphagia. *Quart. Journ. Med.*, 35, 21, 1937.
- HAHN (P. F.), BULL (W. F.), LAWRENCE (E. O.) and WHIPPLE (G. H.). Radioactive iron and its Metabolism in Anemia. *J. Exp. Med.*, 60, 739, 1939.
- HAHN (P. F.), JONES (E.), COWE (R. C.), MANSELY (C. R.) et PEACOCK (W.). The relative absorption and utilisation of ferrous and ferric iron in Anemia as Determined with the Radioactive Isotope. *Am. J. Physiol.*, 143, 193, 1945.
- HOLMGREN (B. S.). Sideropenic Dysphagia of Cancer of hypopharynx. *Acta Radiol.*, 24, 455-491, 1943.
- HOLMGREN (B. S.). Röntgencinematography as a Routine Method. *A. R.*, 26, 286, 1945.
- HOOVER (W. B.). The Syndrome of Anemia, Glossitis and Dysphagia. *New Eng. Journ.*, 273-934, 1935.
- HURST (A. F.). Dysphagia Associated with Anemia. *Brit. Med. Journ.*, 1, 375, 1928.
- HURST (A. F.). Disorders of oesophagus (Plummer-Vinson syndrome). *J. M. M. A.*, 102, 582-587, 1934.
- JOHNSON (L.). Dysphagia Associated with Anemia (Relation to cancer). *Ann. Otol. Rhin. and Lar.*, 47, 867, 1938.
- JOHNSTOSE (A. S.). Radiologic Observations on Postero-coid obstruction and Anemia. *Brit. J. Radiol.*, 14, 177-189, 1941.
- JONES (A. M.) and OWEN (R. D.). Dysphagia Associated with Anemia. *Brit. Med. Journ.*, 286, 1928.
- KELLY (B.). Dysphagia Associated with Anemia. *Journ. Laryng. and Otol.*, 34, 285, 1919.
- KEMP HARPER (R. A.). Plummer-Vinson Syndrome. *B. J. of R. March.*, 1946.
- KERNAN (J. D.). Plummer-Vinson Syndrome, 2 cases. *Arch. Oto. Lar.*, 32, 622-677, 1949.
- KISSINGER (P.). Question of Healed Oesophageal Cancer of Dysphagia Associated with Essential Hypochromic anemia. *Monatschr. f. Krebsbekämpfung*, 11, 67, 1943.
- KJELLBERG SVEN (R.) et WALDENSTRÖM (J.). Sideropenic Dysphagia or so-called Plummer-Vinson Syndrome. *Act. Rad.*, déc. 1939.
- LAVB (R.). Plummer-Vinson Syndrome; Clinical Study in Patients with Cancer of the Upper Digestive Tract. *Act. Oto. Lar.*, 26, 68-69, 1938.
- MAC GEE and GOODWIN. Syndrome of Dysphagia and Anemia (Plummer-Vinson Syndrome). *Ann. Int. Med.*, 11, 2, 1938.
- MAC GIBBON (J. E. G.). Pharyngeal Carcinoma and dysphagia with Anemia occurring in three Generations of one Family. *J. Lar. Oto.*, 53, 32-34, 1938.
- MAC GIBBON (J.). The Oesophageal Lesions encountered in cases of Dysphagia with anemia. *J. Oto.-Lar.*, 50, 329, 1935.
- MERRIL (D.) and R. RICHARDS. Dysphagia and Nutritional Deficiency. *New England J. Med.*, 225, 326-330, 1941, 28.
- MEULENGRACHT (E.) and J. BICHEL. Riboflavin Avitaminoses and Plummer-Vinson Syndrome. *Nord Med. (Hospitalstid)*, 9, 132-135, 1941.
- MOERSH (H. J.) and COONNER (H. M.). Hysterical Dysphagia. *Arch. Oto. Lar.*, 4, 112, 1926.
- MOSHER (H. P.). Webs and Pouches of the oesophagus. Their Diagnosis and Treatment. *Surg. Gyn. and Obst.*, 25, 175, 1917.
- MOSHER. Ray-Study of Movements of tongue, Epiglottis and hyoid bone in Swallowing, followed by discussion of difficulty in Swallowing caused by Retropharyngeal Diverticulum, postero-coids Webs and Exostoses of cervical Veretbrae. *Laryngoscope*, 37, 255-262, 1927.
- MURPHY (R. G.) and DAMARJIAN (E.). Riboflavin Deficiency with idiopathic Hypochromic Anemia. *Rhode Island M. J.*, 23, 114, 1940.
- PANTOLINI (M.). Plummer-Vinson Syndrome. *Dia Med.*, 15, 341-344, 1943.
- PARDO CASTELLO (V.). Disease of the nails (in Plummer-Vinson Syndrome), p. 151 (2^e éd.).
- PATERSON (D. R.). Obstruction of the Upper End of the Oesophagus. *Prac. Roy Soc. Med.*, 24, 1200, 1931.
- PIVERSON (D. R.). Upper Dysphagia. *J. Oto.-Lar.*, 52, 75-83, 1937.
- PLUMMER (H. S.). Cit. par Vinson.
- ROBB (D.). Hunter's Ulcer of Bladder or Interstitial Cystitis in prescuse of Idiopathic Hypochromic Anemia (and Plumer-Vinson Syndrome), 2 cases. *Australian and New Zealand J. Surg.*, 10, 393-397, 1941.
- RYLE (J. A.). Oesophageal Spasm with Severe Anemia (Plummer-Vinson Syndrome), case: *Guy's Hosp. Rep.*, 77, 33-34, 1927.
- SAVILAHTI (M.). Pathologic Anatomy of Plumer-Vinson Syndrome. *Act. Med. Scand.*, 126, 49-54, 1946.
- SCHAUSMAN (C.). Anemia and Dysphagia or Plummer-Vinson Syndrome. *Finska. Lak. Sallsk. Handl.*, 80, 61-69, 1917.
- SHERMAN JULIUS. Carcinoma oesophagus. *Am. J. M. Sc.*, 25, 79-84, 1908.
- SIGRA (E. V.) and ERRECAET (P. L.). Plummer-Vinson Syndrome. *Rev. bras. d'Oto-Rhin.-Lary.*, 8, 328-333, 1940.
- SIMPSON (R.). Anemia with Dysphagia: Precancerous Condition. *Prac. Roy. Soc. Med.*, 32, 1447-1452, 1932.
- SIMPSON (R. R. J.). *Lar. Oto.*, 54, 735-746, 1939.
- C. C. STOCKOLM BORRESEN. Plummer-Vinson Syndrome. *Ugesk. F. Lager*, 105, 631, 1943.
- SUZMAN (M. M.). Syndrome of Anemia, Glossitis and Dysphagia. *Arch. Med. Int.*, 51, 1, 1933.
- TERRACOL (J.) and P. LAMARQUE. Plummer-Vinson Syndrome. *Montpellier Med.*, 1930-1926, janv.-fév. 1941.
- THELE and KUHLE. *Klin. Wo.*, 2, 1197, 1938.
- THOMAS (M. A.). Webs and Constricting Bands in Upper Oesophagus (Sideropenic Dysphagia). *Am. J. Rontgenol.*, 57, 213-219, 1947.
- TURNER (A. L.). Malignant Disease of the Oesophagus with Special Reference to the carcinoma of the Upper End. *J. Lar. Oto.*, 28, 281, 1913, and 35; 34, 1920.
- VARELA (M. E.). Idiopathic Hypochromic Anemia with Glossitis and Dysphagia (Plummer-Vinson Syndrome). *Semana Med.*, 2, 739-743, 1933.
- VIDBAEK (A.). Plummer-Vinson Syndrome with 4 successive carcinomas, treated with Riboflavin, with favourable Effect on Sideropenia; Case. *Nord. Med. (Hospitalstid)*, 23, 1391-1392, 1944.
- VIDBAEK (A.). Solitary and Multiple Carcinomas of Upper Alimentary Tract; their location; Age and Sexe incidence; and Correlation with Plummer-Vinson Syndrome. *Acta Rad.*, 25, 339-350, 1944.
- VINSON (P. P.). Hysterical dysphagia. *Minnesota Med.*, 5, 197, 1922.
- VINSON (P. P.). Significance of Dysphagia. *Bull. Univ. Maryland School. Med.*, 12, 117-120, janv. 1928.
- WALDENSTRÖM (J.) and S. R. KJELLBERG. Rontgenologic Diagnosis of Sideropenic Dysphagia. *Act. Rad.*, 20, 618-628, 1939.
- WASSINK (W. F.). *Nederl. Tijdschr. f. Geneesk.*, 71, 1937, 192.
- WATSON-WILLIAMS (E.). Dysphagia with anemia in Male. *Brit. Med. J.*, 2, 1129, 1936.
- WINTROBE and BEBE. Idiopathic Hypochromic Anemia. *Medicine*, 13, 187, 1933.
- ZETTERQUIST. Om Dysphagi och Anami (Plummer-Vinson Syndrome). *Nord. Med. Tidskr.*, 6, 956, 1933.

Sclérose en plaque

LA SCLEROSE EN PLAQUE

o_o_o_o_o_o_o

LE PARADOXE DE LHERMITTE

Docteur André GERNEZ

En 1868, Charcot décrivait la Sclérose en Plaques.

Plus d'un siècle plus tard, cette maladie a résisté à une mobilisation sans précédent de la science. Non seulement elle reste incurable, mais sa prévention est inexistante et son déterminisme indéfini. Ce triple échec induit une attitude de renoncement et de fuite que l'Académie Nationale de Médecine exprime en déclarant " ne compter pour l'instant aucun neurologue compétent en matière de sclérose en plaques ".

On reporte donc sur l'avenir l'espoir d'une solution à laquelle nul ne croit plus. Ce réconfort aléatoire que, faute de mieux, on propose au malade, n'est pas justifié. Aussi prolongé que soit cet avenir, il n'en sortira en effet aucune solution si les fondements physiologiques qui la conditionnent ne sont pas définis.

C'est l'objet de la présente étude, qui vise à apporter la solution au paradoxe fondamental défini par Lhermitte :

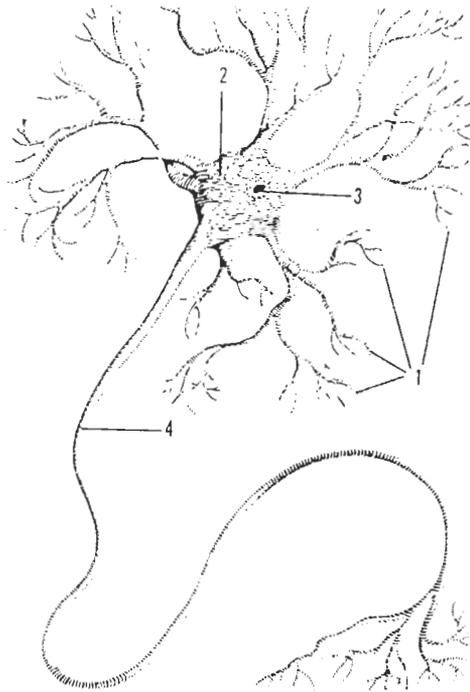
" La sclérose en plaques se manifeste à un certain moment de la vie. Il se trouve, pour des raisons qu'on ignore, que c'est autour de la trentaine que se déclarent les premières manifestations de la maladie. Quelques années plus tard, au pire 15 à 20 ans plus tard, la maladie s'arrête d'évoluer. La maladie, à mon sens, guérit toujours. Le patient va guérir, malheureusement il sera infirme pour la vie ".

Comment donc une maladie qui guérit toujours laisse-t-elle le patient non seulement infirme mais de surcroît sujet à une invalidation qui poursuit sa progression ?

On ne peut comprendre un mécanisme pathologique, et encore moins y remédier, sans en connaître d'abord la normalité physiologique. Or, aussi surprenant que cela puisse paraître, l'agencement neuro-musculaire qui permet la réalisation de la motricité volontaire ne semble avoir jusqu'à présent intéressé personne. C'est par sa définition qu'il faut commencer, si l'on veut éclairer le mystérieux paradoxe de Lhermitte.

Transmission saltatoire de la commande nerveuse

Le système nerveux est composé de neurones, cellules qui émettent un long filament, le cylindraxe ou axone.

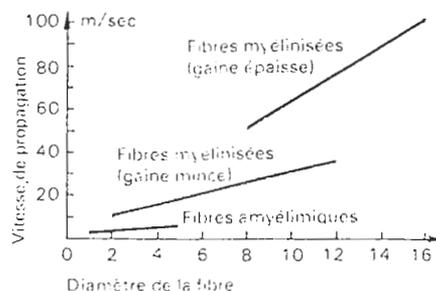


Type de cellule nerveuse fortement agrandie : 1. dendrites, 2. corps cellulaire ; 3. noyau ; 4. axone.

Certains axones sont nus, d'autres sont engainés par une substance grasse, la myéline. De sorte qu'il existe des fibres amyéliniques et des fibres myélinisées.

Ces dernières sont plus grosses que les fibres amyéliniques et, comme la vitesse de propagation de l'influx nerveux dépend du diamètre de la fibre (et non de l'intensité de l'excitation), les fibres myélinisées véhiculent l'influx nerveux plus rapidement que les fibres amyéliniques.

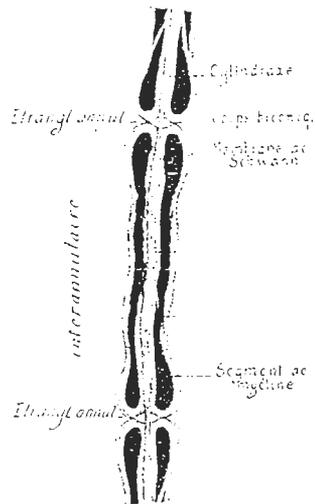
Cette différence de vitesse est considérable ; alors que les fibres myélinisées (diamètre de 1 à 22 microns) ont une vélocité de conduction de 5 à 120 mètres / seconde, les fibres sans myéline (diamètre de 0,1 à 2 microns) n'ont quant à elles qu'une conductibilité de l'influx réduite



Vitesse de propagation en fonction du diamètre de la fibre

à 1 mètre / seconde.

Or, la gaine de myéline, dont dépend la rapidité de transmission de l'influx nerveux, n'est pas continue. Elle présente des rétrécissements circulaires étagés qui sont dénommés étranglements annulaires de Ranvier dans les nerfs périphériques et de Tourneux - Le Goff dans les centres nerveux.



— Schéma d'une fibre nerveuse myélinique.

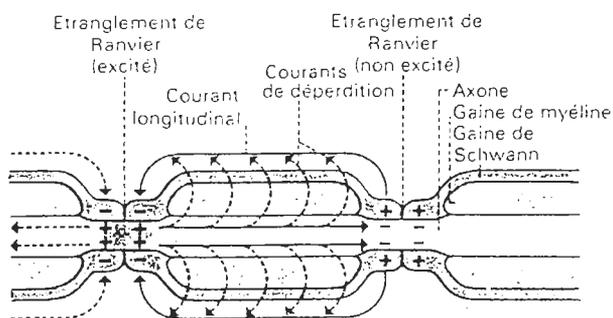
Segment interannulaire. — Les segments interannulaires sont séparés par les étranglements annulaires au niveau desquels est le corps bicôncique.

Le cylindre axonal continue d'être négligé dans son passage à travers le corps bicôncique.

HISTOLOGIE
BEYLOT

Ces étranglements ont un double effet.

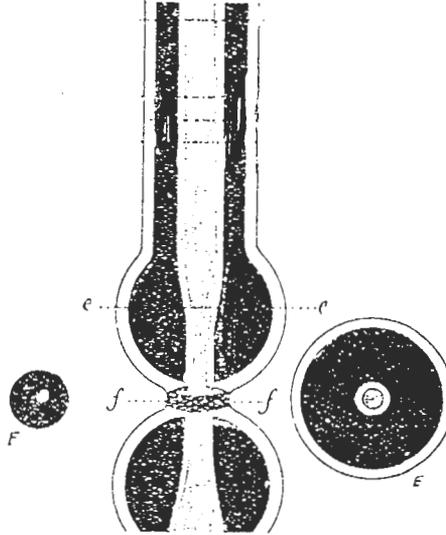
D'une part, ils modifient la propagation de l'influx nerveux qui, de continue, devient saltatoire en procédant par bonds, d'un étranglement à l'autre, par effets successifs de dépolarisation, (cet agencement limitant les pertes d'énergie aux étranglements).



Théorie de la conduction saltatoire

BIOLOGIE STOCK

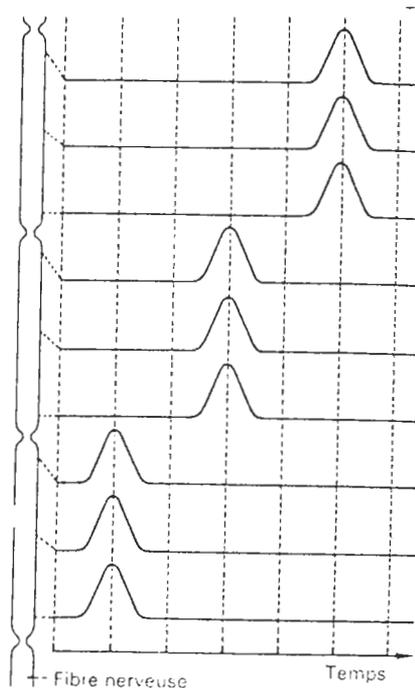
D'autre part, à chaque étranglement se produit un ralentissement de l'influx nerveux. Ce freinage résulte de la réduction du calibre du conducteur nerveux, non seulement en raison de la segmentation de la gaine myelinique, mais aussi du rétrécissement à chaque étranglement du calibre de l'axone qui se réduit à 10 % de celui qu'il a au niveau des segments interannulaires (Nageotte).



— Schéma de l'aspect que présentent les coupes transversales d'une fibre à myéline selon la partie sur laquelle porte la coupe.

HISTOLOGIE BRANCA

De sorte que la conduction nerveuse s'effectue selon un mode saltatoire, d'anneau en anneau, avec un ralentissement progressif à chaque anneau, que figure l'enregistrement des courants d'action.



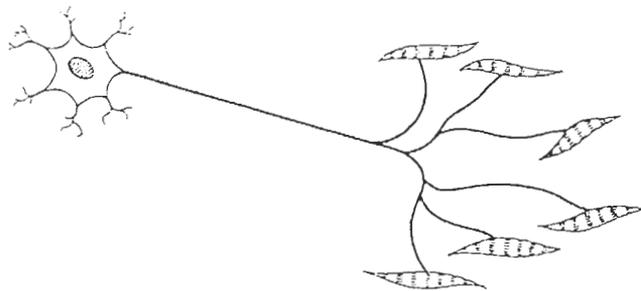
Mise en évidence de la conduction saltatoire par enregistrement des courants d'action en divers endroits

BIOLOGIE STICK

Exécution saltatoire de la commande nerveuse

A cette transmission nerveuse saltatoire d'un ordre moteur répond une contraction musculaire qui elle-même est saltatoire.

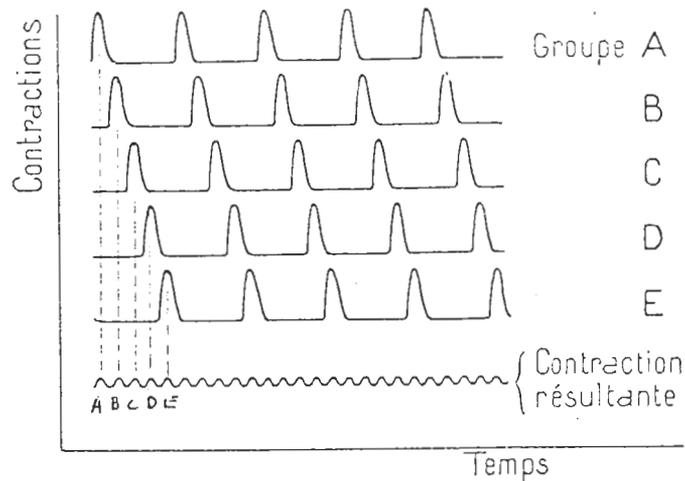
La contraction musculaire résulte de la contraction de groupes de fibres musculaires dispersées dans le corps du muscle. Chaque groupe comporte 150 fibres musculaires innervées solidairement par un neurone de la corne antérieure de la moelle avec lequel elles constituent une " unité motrice ". Les unités motrices ne se contractent pas simultanément, mais selon un mode qui est aussi saltatoire. La contraction



— Unité motrice terminale de Sherrington.

Physiologie
SULLA

débuté par celle des unités motrices les plus rapides, à chronaxie brève, assurant la phase clonique initiatrice et stimulées par les fibres myélinisées (Bottazzi, Jotsyko). Elle se poursuit et s'achève par la contraction des unités motrices lentes, riches en sarcoplasme, à chronaxie lente, assurant la phase tonique et commandées par des neuro-fibrilles amyéliniques (Marinesco, Kreindler). La contraction résultante est donc discontinue, sautant des unités motrices les plus rapides, stimulées par l'influx nerveux le plus vélocé, aux unités motrices les plus lentes activées par les neuro-fibrilles les moins myélinisées.



— Schéma d'une contraction soutenue, d'intensité moyenne, résultant de la sommation de contractions intermittentes de 5 groupes de fibres dont l'activité n'est pas synchronisée.

PHYSIOLOGIE
SÉCULAIRE

La motricité volontaire est donc assurée par deux systèmes saltatoires, nerveux et musculaire, dont l'ajustement est obligatoirement parfait sous peine d'incoordination motrice.

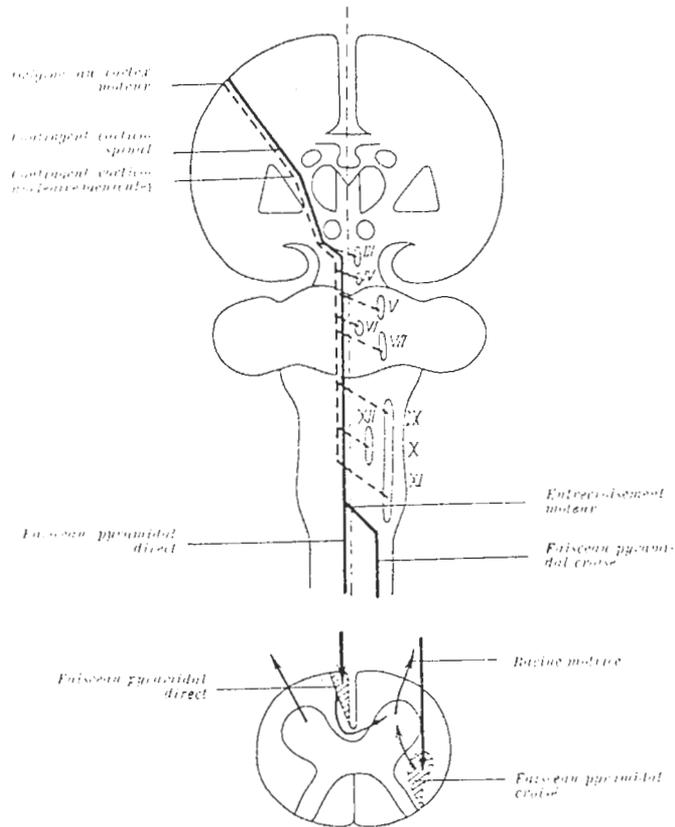
Au cours de son organogénèse et après sa maturation adulte, ce couple saltatoire est soumis à de multiples variations auxquelles il doit s'adapter : allongement des membres et de la voie motrice pyramidale, prévalence d'un côté moteur, renforcement préférentiel de certains groupes musculaires, aléas pathologiques nécessitant des suppléances imprévisibles.

Pour maintenir la synchronisation rigoureuse des deux systèmes saltatoires, le couple neuro-musculaire fait preuve de plasticité anatomique et fonctionnelle.

Transmission d'un ordre moteur volontaire

Le mode saltatoire qui est commun à la transmission nerveuse de la commande motrice et à son effecteur musculaire implique une parfaite coordination des deux systèmes pour que la motricité musculaire soit normale.

Quand un ordre est donné par le cortex, l'information part de l'écorce cérébrale (pré-rolandique), transite par les noyaux du tronc cérébral et est transmise par le système pyramidal (faisceaux direct et croisé) aux cornes antérieures de la moelle. Chaque neurone activé des cornes antérieures stimule alors simultanément 150 fibres musculaires dispersées au sein du muscle.



— La voie pyramidale et sa terminaison à la moelle.

NEUROPHYSIOLOGIE
COSSA.

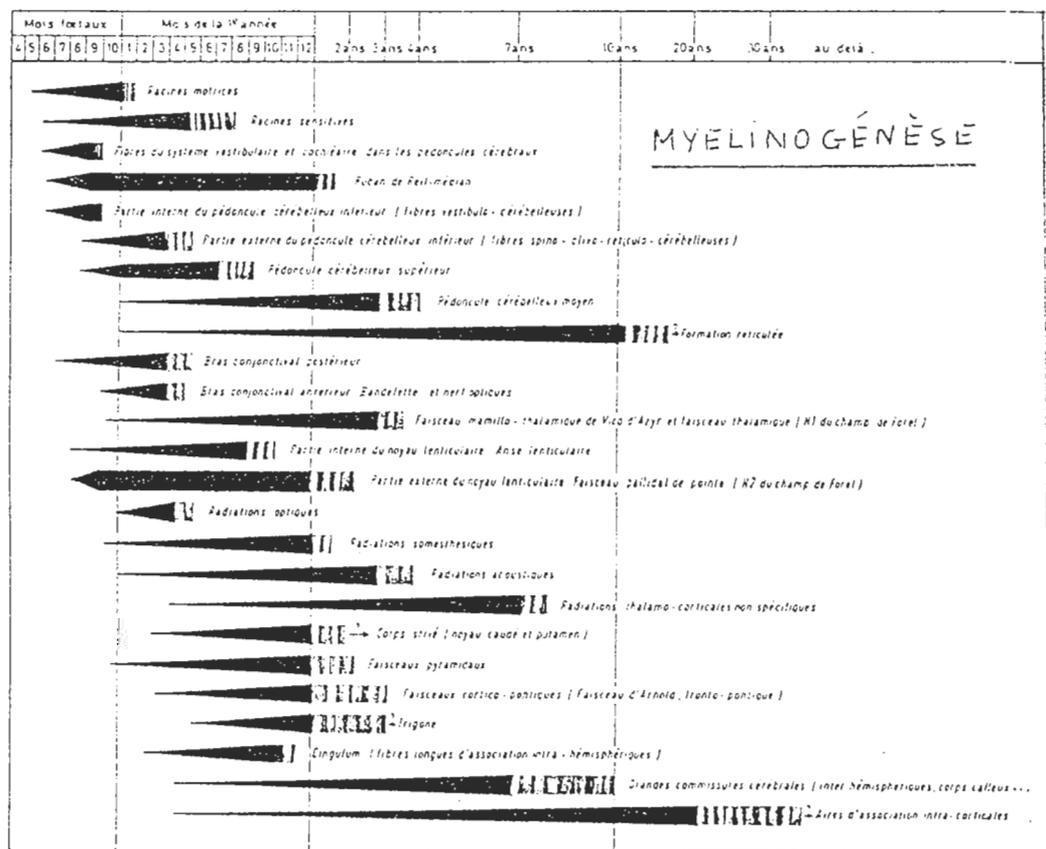
Ces groupes musculaires ainsi stimulés ne se contractent pas simultanément, mais selon une séquence qui met d'abord en oeuvre les unités motrices rapides qui initient la contraction, en assumant la phase anaérobie, et passent ensuite le relais aux unités plus lentes qui achèvent la contraction.

Ainsi, à partir d'un ordre unique, l'information arrive aux effecteurs musculaires selon une séquence discontinue et ordonnée comportant une précession des unités rapides sur les lentes.

La conductibilité nerveuse adapte la transmission de l'ordre à cette nécessité en véhiculant l'information destinée aux unités les plus rapides par des fibres myelinisées qui sont les plus véloces, en ajustant le nombre des étranglements annulaires retardateurs de l'influx pour les unités motrices qui maintiennent la contraction et en faisant transiter l'information par des fibres nues amyeliniques lentes (40 % du faisceau pyramidal) pour les unités motrices lentes qui l'achèvent. De sorte qu'à partir du top cérébral, l'information galope sur les fibres myelinisées, saute des haies dont le nombre est adapté aux ralentissements nécessaires et trotte sur les fibres nues.

La simplicité de cet agencement fonctionnel contraste avec la complexité de la motricité volontaire. Aucune contraction n'est en effet indépendante ; elle s'accompagne de celle des muscles antagonistes, des muscles contro-latéraux et des muscles rééquilibrant la posture. Le système assure cette adaptation par un simple étagement de ses organes de modulation de l'influx nerveux : le nombre des étranglements annulaires est plus grand dans la moelle que dans les nerfs périphériques et plus grand dans le cerveau que dans la moelle. De sorte que la vitesse centrifuge de l'influx nerveux subit un affinement différentiel précoce.

La simplicité de cet agencement fonctionnel contraste aussi avec l'extrême variabilité des conditions dans lesquelles le couple neuro-musculaire est amené à maintenir sa cohérence. Son immaturation est en effet prolongée : les voies associatives ne sont complètement myelinisées qu'à l'âge adulte et cette myélinisation s'achève par la maturation d'ilots résiduels qui subsistent jusqu'à l'âge de 30 à 40 ans.



EMC

Il doit de surcroît s'adapter constamment et rapidement à des variations inhérentes à l'inversion des chronaxies chez l'enfant, à l'allongement rachidien et des membres, aux prévalences dans l'activité motrice, à des changements, des suppléances et des aléas pathologiques de cette activité.

Il répond à ces contraintes par la plasticité.

Plasticité du couple neuro - musculaire

Elle donne sa souplesse au système en lui procurant un large potentiel d'adaptation physiologique.

Cette plasticité est anatomique et physiologique.

Anatomiquement, l'activation accroît l'épaisseur des fibres et conséquemment leur vitesse de conduction de l'influx. Le diamètre des fibres myelinisées augmente de 6 à 8 fois entre l'enfance et l'âge adulte et l'épaisseur des faisceaux pyramidaux varie chez le même individu d'un côté à l'autre selon la prévalence motrice d'un côté.

Physiologiquement, le nombre et l'importance des étranglements annulaires qui affinent la vitesse de conduction varient en fonction des besoins. Les segments inter-annulaires sont plus courts sur les nerfs dont le rôle est moins actif (Branca) et les rétrécissements annulaires ne segmentent pas seulement la gaine de myéline mais réduisent aussi le calibre de l'axone jusqu'à 90 % (Nageotte).

La plasticité assure le maintien de la parfaite cohérence entre le système saltatoire nerveux qui transmet l'ordre et le système saltatoire musculaire qui l'exécute. Cette concordance est assurée par une plasticité anatomique et physiologique où le système musculaire régit le trophisme nerveux et où le système nerveux ajuste la vitesse de l'information motrice.

C'est cette concordance que finit par rompre la sclérose en plaques.

La sclérose en plaques

La sclérose en plaques ajoute aux étranglements annulaires physiologiques des étranglements surnuméraires qui finissent par rompre la concordance du couple neuro-musculaire quand ils excèdent son potentiel de plasticité coordinatrice.

Tout simple qu'il soit, ce mécanisme pathogénique rend compte de tous les paramètres de l'évolutivité de la maladie.

La sclérose en plaques dissémine dans le névraxe des foyers de démyélinisation dénudant segmentairement l'axone qui par ailleurs est respecté. Chaque foyer correspond donc à une discontinuité myelinique qui est l'équivalent de la discontinuité physiologique due à un étranglement annulaire. Cet étranglement additionnel est fixé par la fibrose cicatricielle qui comble la plage démyélinisée ; en comprimant ou en englobant les fibres myeliniques adjacentes, cette fibrose engendre des étranglements annulaires complémentaires.

Le résultat physiologique en est que le système axonal reste normal, de même que les fibres amyéliniques qui ne perdent rien de leur conductibilité, mais que par contre les fibres myélinisées perdent une partie de la vélocité de l'influx.

Le déphasage qui en résulte dans la transmission de l'ordre contractile aux unités motrices rapides est corrigé par la plasticité du système. C'est la phase de restauration fonctionnelle qui succède à la poussée évolutive et qui corrige l'incoordination.

Aussi important que soit ce potentiel de correction, il finit par être débordé si l'âge le réduit ou s'il doit intégrer de nouveaux rétrécissements myéliniques induits par des poussées évolutives ultérieures.

Telle est la clef du mystère présumé impénétrable que constitue la sclérose multiple ; elle libère de leur obscurité tous les paramètres d'évolutivité de cette affection déconcertante.

Commençons par les principaux.

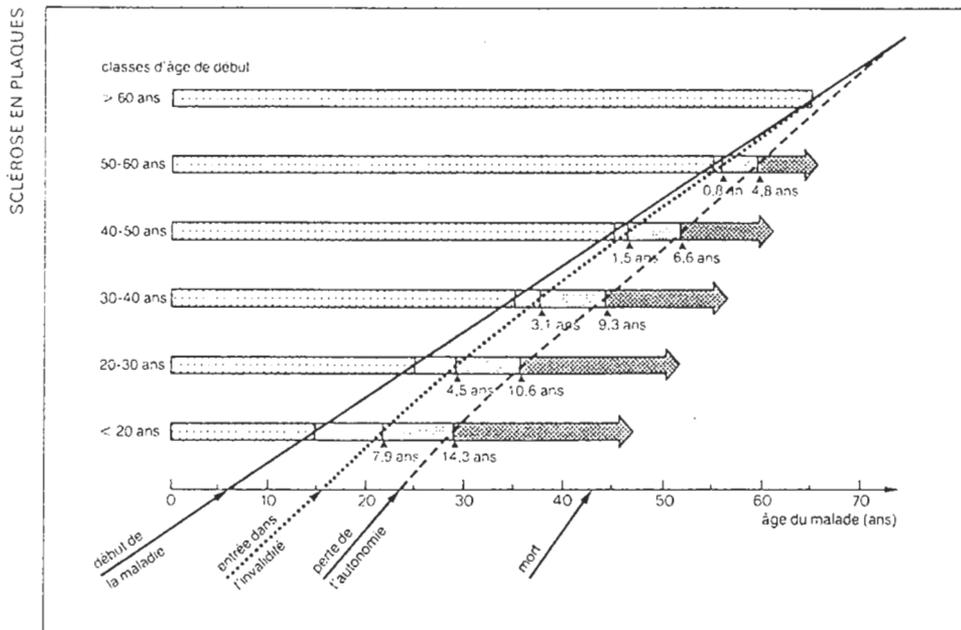
En somme, la sclérose en plaques sera d'évolution d'autant plus grave :

- *qu'elle débutera plus tardivement ;*
- *que l'intervalle entre la première et la deuxième poussée évolutive sera plus court ;*
- *qu'elle sera d'autant plus rapidement (ou exclusivement) progressive ;*
- *et, dans une moindre mesure, qu'elle atteindra plus rapidement les fibres longues (pyramidales, cérébelleuses, lemniscales, etc.).*

C.M. CHOTÉAU
SEP. 17.V.80

- Le vieillissement entraîne l'appauvrissement des parenchymes avec ralentissement et réduction du potentiel restaurateur de tous les systèmes physiologiques. La plasticité myelinique se conforme à la règle.

De sorte qu'une sclérose en plaques survenant chez l'individu âgé est plus grave que celle qui frappe le sujet jeune. Cette gravité (invalidité, perte de l'autonomie, mort) est proportionnelle à l'âge.

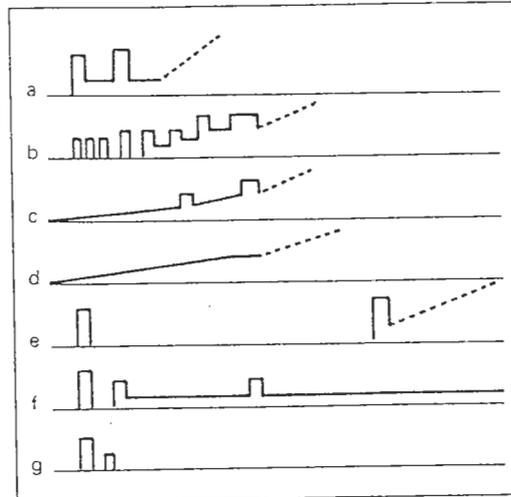


- Avenir fonctionnel et vital d'un malade atteint de sclérose en plaques en fonction de l'âge du début. (D'après Ch. Confavreux.)

- Quand la plasticité restauratrice a le temps d'œuvrer complètement après une poussée, l'équilibre du couple neuro-musculaire se reconstitue et le déficit clinique est mineur ou nul. C'est le cas des profils évolutifs où les poussées sont espacées. Un névraxe peut être parsemé de confetti fibreux sans expression clinique notable.

- Par contre, la survenue d'une poussée avant que la précédente ait pu être normalisée est un facteur de débordement du potentiel de restauration. De sorte que la brièveté de l'intervalle entre les poussées est un facteur de gravité évolutive.

- La cinétique évolutive de la maladie se conforme au rythme des poussées alors que " le nombre des poussées n'intervient pas statistiquement dans le pronostic " (Chotcau). L'analyse des profils évolutifs en rend compte à l'évidence.



— Évolution de la sclérose en plaques.
(D'après Mc Alpiné)

- a) Poussées sévères et rapprochées, mort précoce.
 b) Nombreuses petites poussées initiales tendant à augmenter d'intensité et de durée.
 c) Début lentement progressif avec poussées surajoutées.
 d) Aggravation lente sans poussées franches.
 e) Poussée initiale sévère mais rémission complète ou presque complète de longue durée.
 f) Poussées diminuant de fréquence et d'intensité ; petit déficit permanent.
 g) Début assez sévère mais pas de déficit permanent.

CM - 17-05-1980 - 102-20

- Corollairement, plus l'évolution est rapide, plus précoce est l'invalidation.

- Enfin, plus les fibres sont longues (pyramidales, cérébelleuses) plus augmente la fréquence du risque d'une poussée démyélinisante, qui a pour caractère d'être sans ordonnance, et plus se réduit statistiquement l'intervalle de temps nécessaire à la restauration physiologique entre chaque poussée. En conséquence, l'évolution de la maladie est d'autant plus grave que ces fibres sont concernées.

Tels sont les paramètres essentiels de l'évolutivité de la sclérose multiple. Le mécanisme pathogénique les éclaire, comme il rend compte des caractères secondaires mais tout aussi déconcertants du processus morbide.

- C'est ainsi que les troubles de la sensibilité ne sont pas moins fréquents que les troubles de la motricité volontaire. Au contraire, "ils se renouvellent très fréquemment au cours des poussées, à tel point qu'ils représentent le symptôme le plus fréquemment rencontré et l'on peut dire que presque tous les malades atteints de SEP ont eu, ont ou auront de tels troubles" (Bonduelle).

Pourtant, ils constituent, de même que les troubles sensoriels (oculaires) tout aussi fréquents, un élément secondaire du tableau clinique dominé par les manifestations motrices.

La raison en est que les effecteurs des voies sensibles et sensorielles ne sont pas régis par une activation séquentielle et saltatoire. Leur stimulation peut donc être ralentie ou réduite sans qu'il en résulte un hétérochronisme ; les troubles en sont de ce fait quantitatifs, réducibles, transitoires et finalement secondaires.

- Par contre, en ce qui concerne la voie de la motricité volontaire, tout hétérochronisme fixé laisse une séquelle freinatrice d'influx. Quand la sommation de ces ralentissements excède, par le fait de l'âge ou de leur étagement, le potentiel de plasticité correctrice du système cortico-pyramidal, la coordination du couple neuro-musculaire est définitivement rompue. Comme les membres inférieurs sont ceux dont les voies de conduction sont les plus longues, la paraplégie domine le tableau clinique. " Seuls les conducteurs qui parcourent toute la hauteur de la moelle, pour se rendre au plexus lombo-sacré, peuvent subir une perturbation globale en recueillant, sur leur long trajet, les influences de plaques multiples " (Beriel).

Il n'est donc pas surprenant, parce qu'obligatoire, que des foyers de démyélinisation disséminés sans ordonnance n'aient pas d'expression motrice correspondant à leur topographie dans le névraxe ; pas surprenant non plus que des manifestations motrices volontaires comme le tremblement cinétique (ou intentionnel) aient un statut clinique secondaire ; pas surprenant enfin qu'il n'y ait pas de correspondance entre le nombre d'ilots cicatriciels et l'expression de l'incoordination motrice,

- L'évolution vers la spasmodicité de la paraplégie, qui constitue le pilier du syndrome, ressort du même mécanisme.

Au déficit temporaire initial des unités motrices rapides succède un déficit fixé quand le potentiel d'adaptation correctrice est dépassé. On passe de la maladresse transitoire à l'incoordination ; lui succède le stade où les unités motrices rapides inactivées tendent à l'hypoplasie et laissent le champ libre aux unités lentes. La contraction se conforme alors au mode contractile des unités actives qui subsistent, les lentes, stimulées par les fibres amyéliniques non concernées par le processus. A l'incoordination s'ajoute la contracture, stade qui sera suivi in fine par une augmentation des valeurs chronaxiques et une amyotrophie terminale qui signent le déficit et l'hypoplasie des unités rapides.

- Comme une fibre musculaire inactivée résiste longtemps, des années, à l'aplasie dès lors que son trophisme et son innervation sont conservées, l'amyotrophie globale est tardive ou camouflée par l'hyperplasie des fibres lentes en contracture.

- Comme, d'autre part, la chronaxie du muscle se définit par son excitation directe, le bilan électrique reste apparemment normal parce qu'il n'intègre pas le paramètre cortico-médullaire qui intervient dans la motricité volontaire.

Le paradoxe de Lhermitte trouve sa solution par l'application des règles connues et classiques de la physiologie neuro-musculaire. Il suffit de les intégrer et tous les paramètres, essentiels ou secondaires, de la cinétique de cette maladie, s'éclairent par cette intégration.

En bref, quand la maladie guérit, spontanément, après une évolution de 15 - 20 ans ou après l'âge de la quarantaine, elle poursuit son évolution par celle des déficits acquis et non corrigés de la conductibilité myélinique.

Dans sa définition du paradoxe, " défi à la science ", Lhermitte postule en outre que " la sclérose en plaques se manifeste à un certain moment de la vie, autour de la trentaine, pour des raisons qu'on ignore ".

Ces raisons ne sont pas ignorées, même si elles n'ont été jusqu'à présent ni publiées ni révélées. Elles sont d'une extrême simplicité.

Age de morbidité

La sclérose en plaques est une myélinite qui exprime l'infestation virale des cellules productrices de myéline (myélinocytes ou oligodendrocytes). " La lésion initiale frappe les oligodendrocytes qui disparaissent précocément des foyers lésionnels et la conséquence en est la désintégration des gaines de myéline qu'ils forment " (Poirier).

Cette infestation peut survenir à tout âge, chez l'enfant, chez l'adolescent, chez l'adulte et chez le vieillard.

Or, la morbidité se concentre chez l'adulte entre 20 et 39 ans. Elle ne concerne ni l'enfant ni le vieillard.

Cette particularité n'a rien qui puisse déconcerter, si l'on veut bien appliquer la règle élémentaire de biologie qui veut que le virus n'a aucune autonomie mais que sa cinétique est subordonnée à celle de la cellule qu'il parasite. A myélinogénèse active correspond une myélinite aiguë ; à myélinogénèse lente correspond une myélinite sub-aiguë ; à myélinogénèse en voie d'extinction devenant itérative correspond une myélinite discontinue et insulaire ; à myélinogénèse éteinte correspond l'extinction de la myélinite.

Ce mécanisme pathogénique rend compte du syndrome clinique.

Chez l'enfant en myélinogénèse active, la myélinite est aiguë, étendue et mortelle en quelques jours ; la myélinite survenant dans la seconde enfance est subaiguë, limitée, mortelle en quelques semaines qui laissent le temps à une fibrose cicatricielle de s'organiser (leuco-encéphalite

sclérosante subaigue de Van Bogaert) ; chez l'adulte jeune, la myélinite se conforme à la cinétique discontinue, itérative, insulaire et lente de la myélinogénèse terminale (sclérose multiple chronique ou sclérose en plaques) ; la quarantaine voit l'extinction de la myélinogénèse et conséquemment celle de la myélinite sclérosante.

La même affection virale adopte donc le profil évolutif qui est celui de la population cellulaire concernée. Selon que cette dernière est quiescente ou active, le parasitisme viral reste latent ou s'exprime. Il n'y a en cela rien qui ne soit classique et le " défi à la science " ne procède pas de la sclérose multiple mais de l'inapplication des données établies qui la concernent.

Le piège tendu au pathologiste fut fait de l'extrême variabilité d'un tableau clinique allant de l'acuité à la torpidité ; il y tomba et versa dans l'errance analytique non par méconnaissance mais par omission de référence à des données pourtant doctrinales.

Le train remis sur ses rails, les paramètres apparemment si déconcertants de la morbidité multiscléreuse se classent d'eux-mêmes. Ils sont unis par une simple évidence : plus longue est la période de myélinogénèse, plus grand est le risque de sclérose myélinitique.

- L'organogénèse humaine, dont la myélinogénèse, est particulièrement lente. " L'homme est un fœtus de primate devenu capable de se reproduire " (Bolk). Cette lenteur, qui singularise l'homme des autres mammifères, a pour effet que la sclérose multiple lui est spécifique et n'a pas d'équivalent animal.

- La lenteur d'organogénèse somatique est plus marquée chez la femme, chez qui prédomine la freination pubertaire par l'activation des récepteurs génitaux. De sorte que la femme accédant à l'âge adulte dispose plus que l'homme de reliquats immatures de myélinogénèse, avec pour conséquence un risque majoré de morbidité (ratio 1,4) scléreuse ultérieure.

- Il en est de même des aires géographiques où la maturation génitale et somatique est plus tardive, ce qui est le cas des pays septentrionaux. D'où un effet-latitude qui accroît la morbidité de la sclérose multiple au dessus du 40^e parallèle alors qu'elle est pratiquement inconnue dans les aires tropicales.

- L'âge de la morbidité multi-scléreuse (17 - 39 ans) procède du même déterminisme et ressort de la simple observation du tableau figurant la myélinogénèse.

La myélinogénèse devient discontinue à 17 ans et s'éteint à 40 ans. La myélinite fait de même. C'est simple et c'est connu depuis deux décennies.

Que cela soit resté ignoré, ainsi que le postule le paradoxe de Lhermitte, est un artefact de formulation. La raison qui s'opposa à sa divulgation n'est pas d'ordre biologique mais procède de ce que le déterminisme organogénétique de la sclérose en plaques met un terme aux voies actuelles auto-immune et lento-virale. Or ces voies n'ont jamais abouti et ne pouvaient aboutir pour la raison évidente qu'un déterminisme auto-immun ou lento-viral de la sclérose multiple eut dû affecter la myéline des nerfs périphériques aussi bien que celle des nerfs cérébro-médullaires. Or la myéline

périphérique n'est jamais affectée par la sclérose en plaques.

- Reste le problème de la fréquence de la myélinite multiscéléreuse, qui excède celle de la myélinite aiguë de la prime enfance et de la myélinite subaigüe (Mie de Van Bogaert) de l'enfance.

De l'avis unanime, le virus de la rougeole est le responsable dominant sinon exclusif du parasitisme viral. Très contagieuse, la rougeole frappe l'enfant dès que sa résistance dûe aux anticorps qui lui sont transmis par la mère disparaît. Elle lui confère alors une protection immunitaire solide et prolongée.

L'enfance et l'adolescence constituent de ce fait une période de vie où la barrière anti-morbilleuse est pratiquement infrangible ; son fléchissement, qui autorise des réinfestations torpides, n'apparaît qu'après un long délai que l'on situe à 14 années après l'infestation initiale et qui correspond à l'âge adulte jeune.

La fréquence plus élevée de la myélinite de l'adulte comparativement aux myélinites infantiles est la conséquence du fléchissement naturel avec le temps de la barrière anti-morbilleuse.

- Si cette barrière est faible, elle est plus facilement franchie : " les immunités acquises les plus solides et les plus durables ne sont obtenues qu'avec des infections graves ; avec une infection moins sévère, l'état réfractaire n'est que relatif " (Philibert). Ce qui explique que la sclérose en plaques survienne plus facilement chez les individus ayant contracté dans l'enfance une rougeole de forme abortive, frustrée, atténuée ou " rentrée " des anciens auteurs.

- De même, les populations qui, par leur isolement géographique insulaire, sont démunies de barrière immunitaire par absence d'infestation morbilleuse infantile, présentent un record de sclérose multiple quand elles y sont brusquement soumises. Ce fut le cas des îles Orkneys et Shetlands au cours de la première guerre mondiale (stationnement des troupes américaines).

- De même, la quasi-ubiquité du virus morbilleux dans les fortes concentrations de population favorise les réinfestations torpides. Celles-ci surviennent à l'occasion des affections anergisantes (convalescences) qui rompent temporairement la barrière immunitaire et qui parsèment la vie des individus. De sorte que, dans une même aire géographique, la morbidité présente une prévalence dans les agglomérations de plus de 20 000 habitants sur la morbidité des districts agricoles préservés d'un contact permanent.

En conclusion, le paradoxe de Lhermitte qui constitue le noeud du problème posé par la Sclérose en Plaques trouve sa solution dans l'observation des données classiques de la biologie.