

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

G. MAURANGE.

## LA NEOGENESE LA PLUS DEROUTANTE OU LE CANCER LYMPHOIDE

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

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

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

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

Observons préalablement que :

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

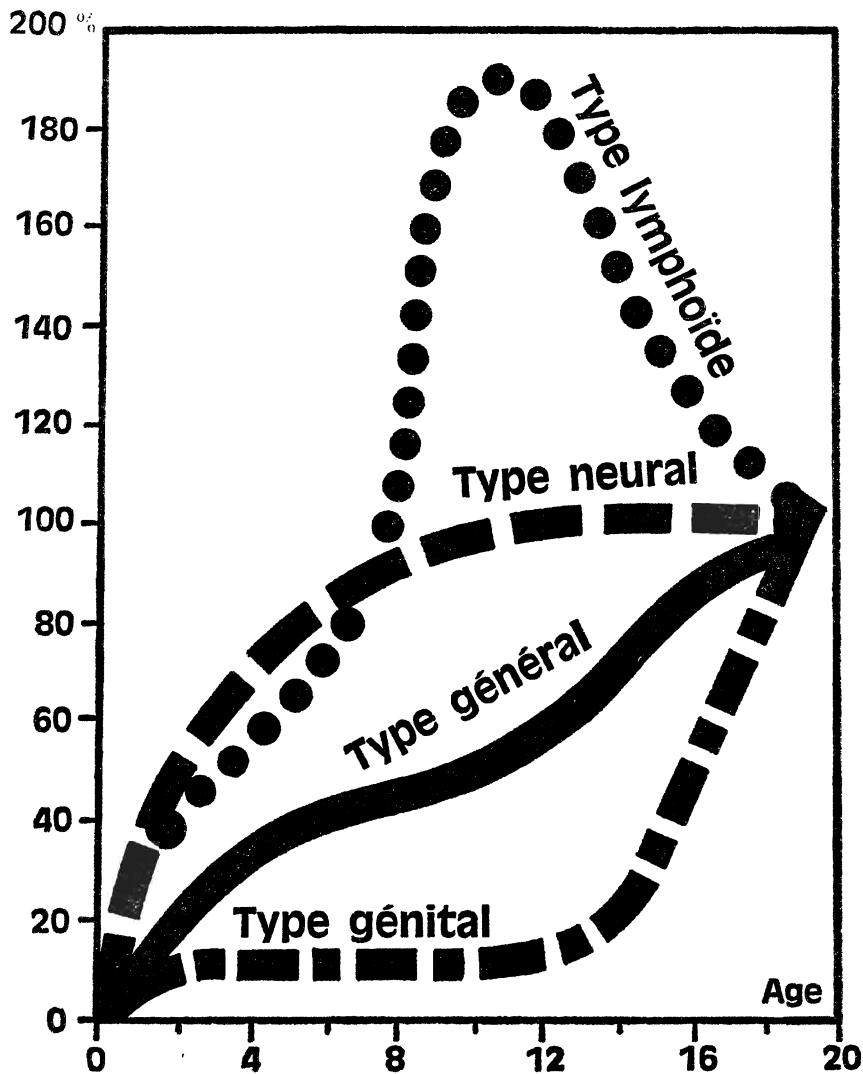
C'est la définition même de la néogénèse expérimentale, par épuisement de la colonie quiescente, secondaire à une stimulation excessive et qui peut être provoquée pour toute colonie cellulaire active.

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

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

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

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



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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

#### A. — APPAUVRISSEMENT.

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

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

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

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

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

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

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

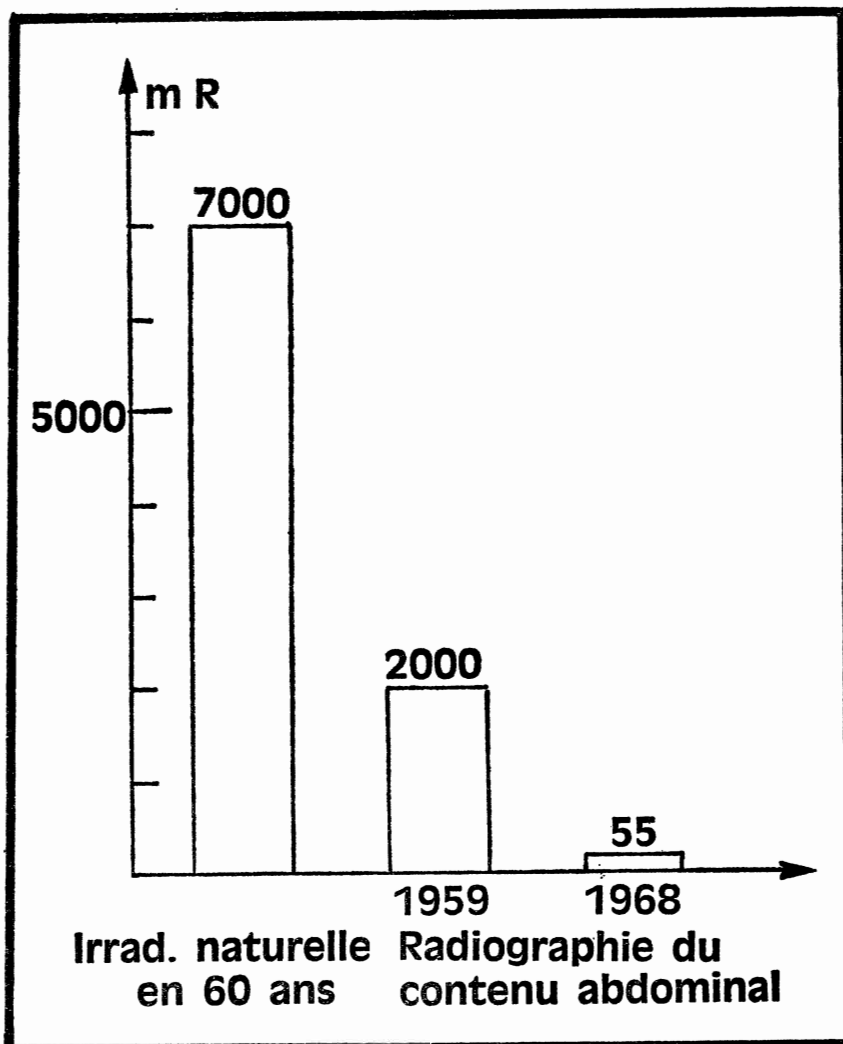
L'appauvrissement ainsi provoqué est dissimulé par l'hyperplasie, compensatrice en cellules fonctionnelles amitotiques, due aux autres lignées, mais le passif demeure et la réserve quiescente est appauvrie. On comprend que « les enfants qui, dans l'utérus de leur mère, ont été exposés aux rayons X, ont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

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

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

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

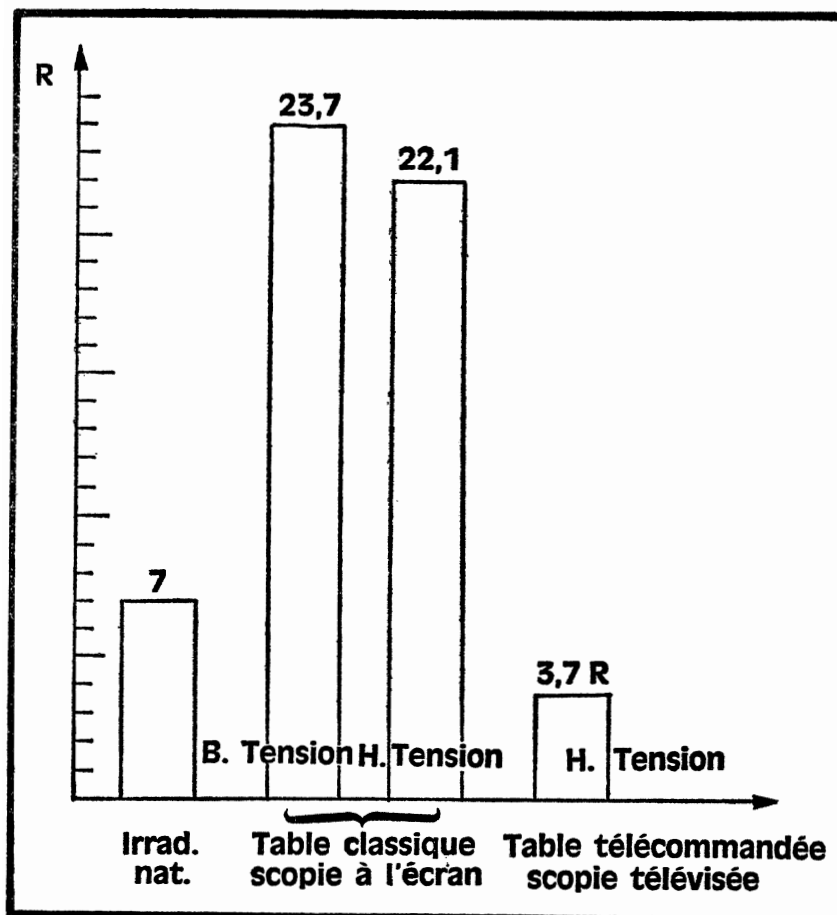
b) Les examens obstétricaux, pratiqués généralement à une période plus avancée de l'organogénèse, s'effectuent néanmoins à une phase active de développement de la colonie et la lignée lympho-immunocytaire est encore immature au stade néo-natal.



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

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

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



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

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

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

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

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

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

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

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

## B. — SURCHARGE FONCTIONNELLE.

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

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

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

| <i>Cir. minist. 2 déc. 1964</i>                |                         |                   | <i>Calendrier simplifié</i> |
|--|-------------------------|-------------------|-----------------------------|
|  | <i>Variante A</i>       | <i>Variante B</i> |                             |
| 1 <sup>er</sup> mois .....                     |                         |                   |                             |
| 2 <sup>e</sup> mois .....                      |                         |                   |                             |
| 3 <sup>e</sup> mois .....                      | DT coq                  | Coqueluche        | DT polio<br>+ coq absorbé   |
| 4 <sup>e</sup> mois .....                      | DT coq                  | Coqueluche        | DT polio + coq              |
| 5 <sup>e</sup> mois .....                      | DT coq                  | Coqueluche        | DT polio + coq              |
| 6 <sup>e</sup> mois .....                      | Variole                 | Variole           | Variole                     |
| 7 <sup>e</sup> mois .....                      | Polio                   | DT polio          |                             |
| 8 <sup>e</sup> mois .....                      | Polio                   | DT polio          |                             |
| 9 <sup>e</sup> mois .....                      | Polio                   | DT polio          |                             |
| 10 <sup>e</sup> mois .....                     |                         |                   |                             |
| 11 <sup>e</sup> mois .....                     |                         |                   | DT polio + coq              |
| 12 <sup>e</sup> mois .....                     |                         |                   |                             |
| 15 à 18 mois ..                                | DT coq                  | DT polio          |                             |
| 18 à 24 mois ..                                | Polio                   | Coq               | DT polio + coq              |
| <i>Calendrier des vaccinations après 2 ans</i> |                         |                   |                             |
| < 2 ans .....                                  | TAB si région d'endémie |                   |                             |
| 6 ans .....                                    | DT polio                |                   |                             |
| 10 ans .....                                   | Variole                 |                   |                             |
| 11 ans .....                                   | DT polio                |                   |                             |
| 16 ans .....                                   | DT polio                |                   |                             |
| 20 ans .....                                   | Variole                 |                   |                             |
| 21 ans .....                                   | DT polio                |                   |                             |

#### CONCLUSIONS

Trois principes dominent le problème des vaccinations. Il faut :

- vacciner de plus en plus ;
- vacciner de plus en plus tôt, mais sans arriver toutefois à un âge tellement bas que le nourrisson soit incapable de fabriquer des anticorps valables ;
- vacciner de plus en plus groupé, en se méfiant pourtant des réactions toujours possibles de la vaccination contre la coqueluche qui ne doit pas faire rejeter l'ensemble des vaccinations.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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