

*A toute modification de son milieu, l'organisme réagit activement : il la refuse comme telle et lui réplique.*

PARROT.

## DE LA DYNAMIQUE NEOPLASIQUE OU LE CANCER MAMMAIRE

Comme tout autre mécanisme biologique fondamental, la néogénèse constitue une réponse de la cellule à une modification de son biotope. Elle varie donc avec les conditions de l'environnement. Ce qui explique plusieurs constatations essentielles.

A. — Le génotype étant rigoureux et constant, chaque spécimen de l'espèce se trouve a priori avec des chances égales devant la néogénèse. C'est pourquoi son induction est plus dépendante de l'environnement que de la race. « Les immigrants sont victimes des tumeurs spécifiques des pays d'accueil et non de celles de leurs contrées d'origine » (Stenhouse).

Ainsi le cancer bronchique, fréquent en Angleterre, diminue lentement de fréquence chez les Anglais qui s'expatrient en Australie. Le cancer gastrique, rare en Italie, augmente chez les émigrants jusqu'à atteindre le niveau enregistré dans les pays d'accueil. Au contraire, le cancer gastrique, très fréquent au Japon, présente une incidence régressive chez les Japonais émigrant aux Etats-Unis où cette forme se raréfie notablement.

B. — Cette dynamique de la néogénèse s'observe au niveau cellulaire.

Lorsque des individus présentent des viciations chromosomiques congénitales, celles-ci diminuent la compétitivité de la lignée orthoplasique vis-à-vis du clone dysplasique, et l'on conçoit que, dans de tels cas, la cancérisation soit extrêmement majorée.

C. — Cette dynamique s'observe encore avec les variations des agressions cytolitiques du biotope, et en particulier de la pathologie infectieuse.

Certaines infestations disparaissent, d'autres les remplacent, émergent ou se renforcent : « les maladies changent, les états

morbides demeurent ». C'est ainsi que la régression des affections microbiennes et concomitante avec l'explosion actuelle des infestations virales ; la surcharge que ces dernières provoquent au niveau de la colonie lymphocytaire de défense en favorisent la néogénèse. Inversement, la déplétion actuelle dans la sollicitation gastrique réduit très notablement l'incidence du cancer d'estomac aux États-Unis et en Europe occidentale. Mais, par contre, le report corollaire partiel de la fonction digestive aux segments d'aval provoque simultanément une cancérisation majorée du colon. On conçoit que l'on puisse prévoir, à terme de quelques décades, l'efflorescence de certaines néogénèses comme le cancer primitif du foie, lorsque l'on considère la progression des agressions cytolytiques virales dont la colonie hépatique est actuellement l'objet.

On comprend tout aussi bien pourquoi les sarcomes régressent, avec minoration de 13,9 % du taux en 10 ans (1950-1960). Quel est le mécanisme de ce phénomène « inattendu et profondément mystérieux » ? — Il est directement en rapport avec l'augmentation de la longévité moyenne.

1) La fonction du tissu conjonctif, outre celle de structure de soutien qu'il assume au cours de l'organogénèse, est essentiellement un rôle de comblement, de remplacement, de cicatrisation. La sollicitation de la colonie conjonctive est donc d'autant plus intense que la cytolysse des autres colonies somatiques, qu'elle compense par sa fonction cicatricielle, est plus prématurée.

Or, nous assistons, depuis que l'arsenal anti-infectieux s'est enrichi d'armes majeures, à une préservation plus prolongée du patrimoine cellulaire de chaque colonie. Ce retardement dans l'épuisement du stock cellulaire global du soma se traduit en fin de compte par un accroissement parallèle de la longévité moyenne.

Ce phénomène est évident, mais la raréfaction du sarcome procède directement du même mécanisme et les deux processus sont rigoureusement interdépendants et complémentaires. A tel point que l'on peut définir a priori la dynamique du sarcome.

2) C'est ainsi que les individus du sexe masculin présentent une réserve quiescente de leurs colonies cellulaires constitutives minorée par rapport à celle de la femme. Nous avons vu que ce caractère expliquait la moindre longévité masculine (1). On peut tout autant en inférer que le sarcome doit nécessairement être majoré chez l'homme. Et c'est ce que l'on constate. C'est ainsi que le sarcome gastrique atteint 5 hommes pour 1 femme (Fontainé, Warter), le sarcome ganglionnaire 2 hommes pour 1 femme (Poinso, Desaiève, Scheel, Hugono, Delahaye).

3) Ce déterminisme explique aussi la dynamique géographique du sarcome. Il augmente régulièrement au fur et à mesure qu'on se rapproche de l'Équateur (Huguenin, Hebrard, travaux de Montpellier).

En fait, la longévité moyenne diminue dans la même proportion. Ces deux phénomènes associés et complémentaires résultent de ce que la moindre prévention vaccinale, la chronicité des maladies exotiques infectieuses et parasitaires, leur moindre réponse à la chimiothérapie, leur caractère habi-

---

(1) *Néopostulats biologiques et pathogéniques*, p. 72.

tuellement récidivant ou prolongé, provoquent une cytolysse plus précoce dans ces régions que dans les pays d'hygiène et de standing médical plus élevés.

4) C'est encore le même déterminisme qui explique le recul progressif actuel de l'âge électif d'apparition du sarcome, qui passe de la période pubertaire à celle de 20-40 ans par exemple pour les sarcomes ganglionnaires.

5) Enfin, l'ascension régulière de la courbe de fréquence du sarcome au cours de la sénescence est biologiquement justifiée. La sollicitation de la lignée conjonctive est progressivement majorée par les nécessités de comblement cicatriciel des colonies cellulaires en involution.

6) Les colonies conjonctives ont une double fonction, celle de comblement cicatriciel mais aussi un rôle de structure de soutien, de maquette, « le mésenchyme primitif se partage en effet au cours du développement en deux lignées. La fibroblastique, en produisant presque la totalité de l'appareil de soutien, abandonnera la plupart de ses propriétés primitives en raison de cette flexion morphologique » (J. Morel).

De sorte qu'à la période terminale de l'organogénèse, correspondant au stade post-pubertaire, les colonies en charge de ce rôle structural atteignent la phase finale de leur développement. Ce qui explique le clocher, survenant à cet âge, de la courbe d'induction du sarcome ; la seconde ascension de la courbe n'apparaissant qu'à l'âge des nécessités du comblement cicatriciel que provoque la cytolysse générale de la sénescence.

**D. — La variabilité de la dynamique cancéreuse se retrouve nécessairement au niveau de la colonie cellulaire qui la conditionne.**

On peut donc l'y observer et « pour comprendre ce que représente le cancer, il faut partir du début, c'est-à-dire de la cellule, qui est l'élément initial » (Denoix).

Toutes les colonies cellulaires mitotiques sont cancérisables. E neffet, la mitose implique une phase de repos, l'interphase, et l'ensemble des cellules se trouvant à ce stade de leur cycle constitue une réserve quiescente mobilisable en cas de besoin. Cette réserve comporte un taux de cellules dysplasiques, dont l'induction est permanente, mais la promotion exceptionnelle.

Il est intéressant d'observer dans quelles conditions, lors de la mobilisation de cette réserve, la dysplasie peut trouver des chances de survie et de développement.

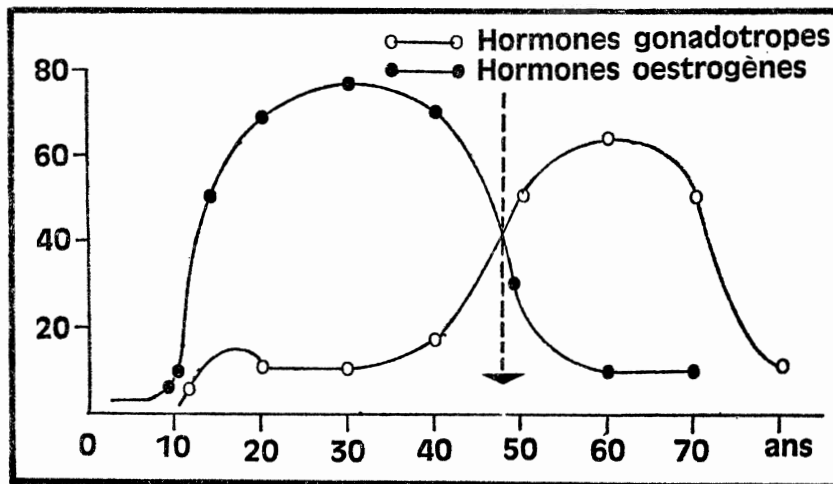
Choisissons la colonie glandulo-mammaire. La dynamique de cette colonie fluctue intensément. Elle apparaît à la puberté, disparaît à la ménopause, présente des cycles périodiques, des impulsions physiologiques puissantes (grossesse), des stimulations artificielles médicamenteuses d'une riche variété. La néogénèse y est fréquente, correspond à 15 % des cancers féminins, en augmentation de 7 % entre 1950 et 1960, et présente des particularités de déterminisme obscur ou inexplicable que le concept supplétif éclaire.

Suivant le conseil de Policard, « il convient d'observer les populations cellulaires dans leur état dynamique et non pas

statique ». On peut ébaucher les schémas de la cinétique cellulaire mammaire dans diverses conditions essentielles.

La colonie glandulaire mammaire est un récepteur pour les œstrogènes qui en constituent l'anabolite stimulateur de la cytopoïèse. « Ils agissent directement sur les canaux galactophores pour en promouvoir le développement » (Vokaer). Cette action mammogénique peut être renforcée par la prolactine ; les stimulinés cortico et somatotropes ayant un rôle accessoire et moins défini (1).

Au cours de la vie, les apports globaux d'anabolite évoluent suivant le schéma suivant :



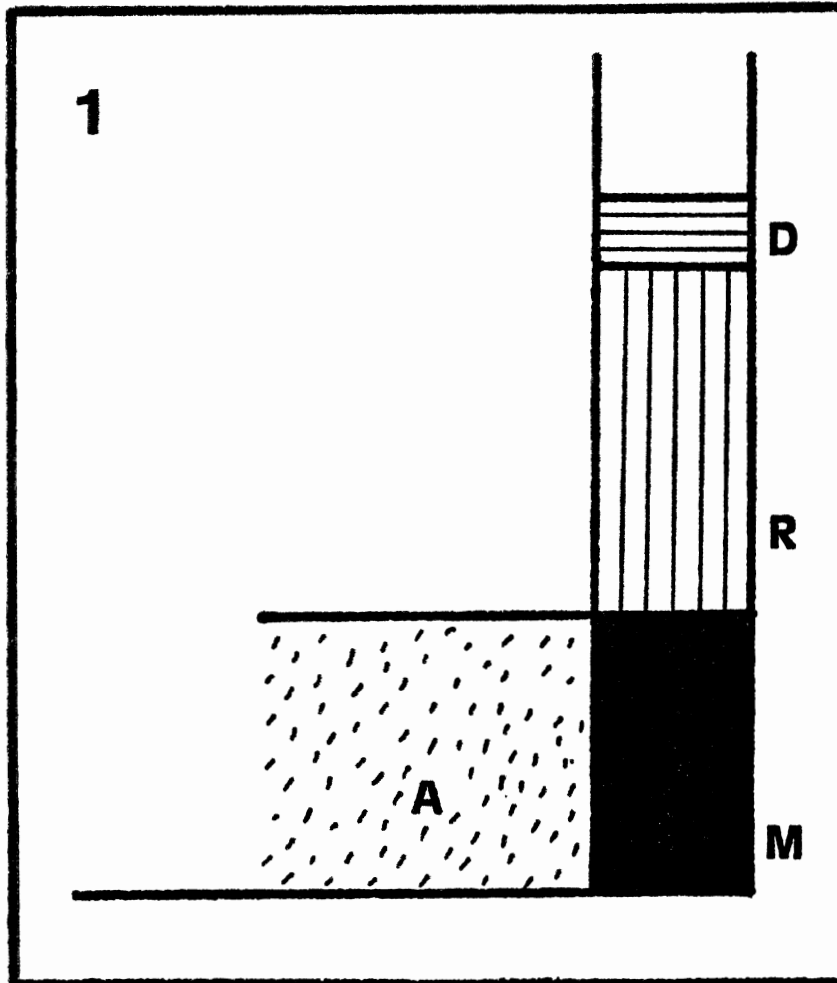
Excrétion des œstrogènes et des hormones gonadotropes au cours de la puberté, de la maturité sexuelle et de la vieillesse. (PEDERSEN-BJERGAARD et TONNESEN : Acta endocr., 1948, 1, 38.)

Visualisons l'action de cet anabolisme sur le récepteur mammaire par des schémas présentant ces conventions.

- A** Apport anabolique stimulant la cytopoïèse.
- M** Cellules en phase de mitose.
- R** Réserve quiescente : (cellules génératrices et interphase).
- D** Cellules dysplasiques.

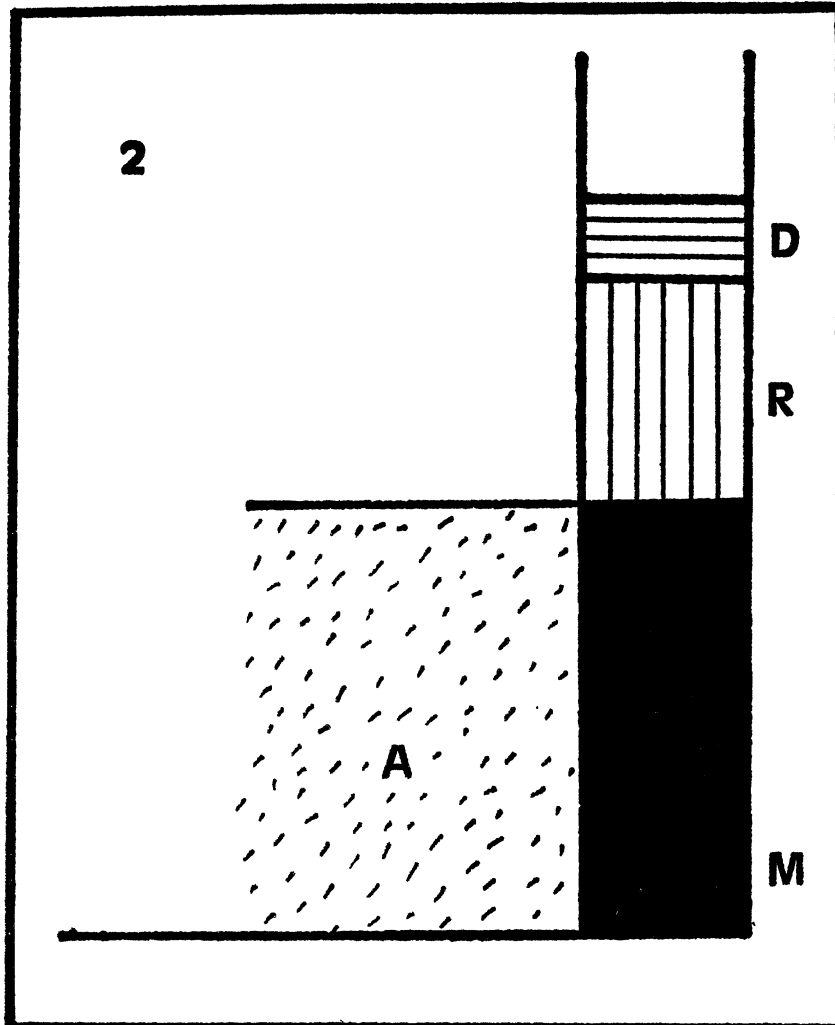
(1) « Les œstrogènes ne freinent pas la sécrétion de la prolactine ; ils inhibent simplement son action au niveau de la glande mammaire en empêchant ainsi la lactation. »

1° Colonie adulte jeune.



La cytopoïèse s'équilibre sur l'apport anabolique et fluctue avec lui. La tolérance est large car la réserve quiescente, capable d'intervenir en cas de sollicitation, est abondante ; la colonie vit biologiquement notablement « en dessous de ses moyens ». Les cellules dysplasiques ont une génération permanente, dont le taux est toutefois quasi virtuel dans ce cas en raison de leur rapide éradication si elles ne sont pas sollicitées. Leur inviabilité découle de leur absence de compétitivité avec une lignée orthoplasique surabondante. Le risque de cancérisation est nul.

2° Colonie adulte jeune  
avec stimulation anabolique intense.

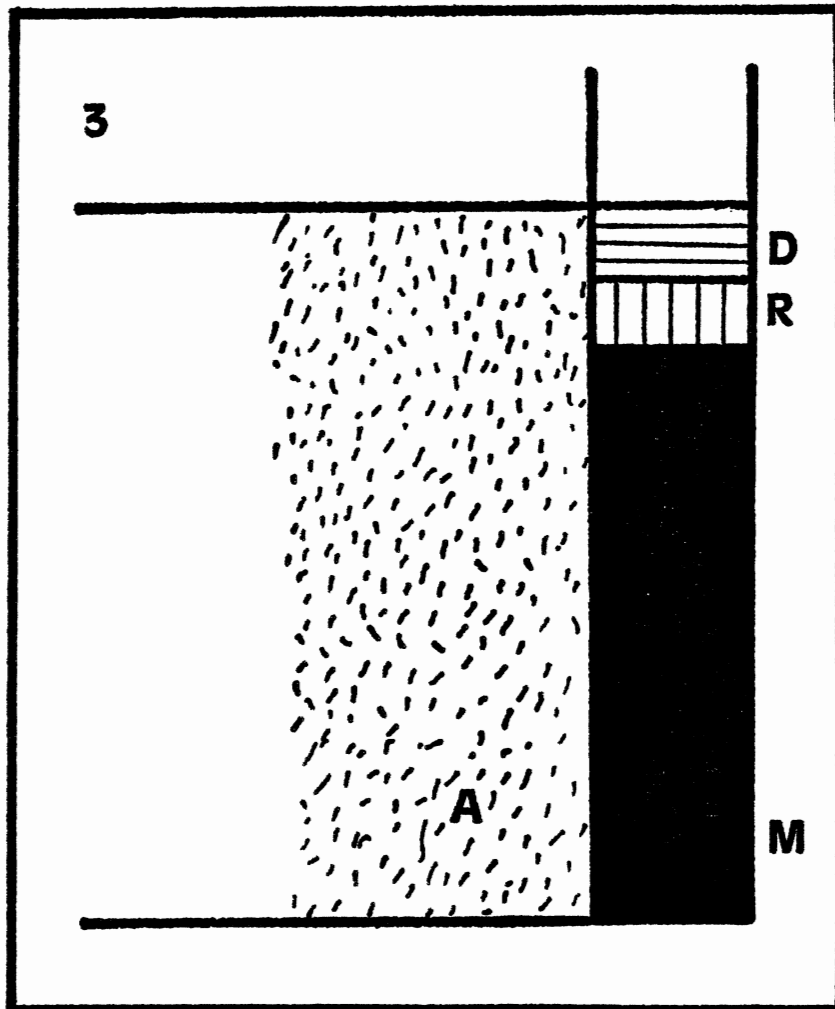


Dans ce cas l'apport anabolique est élevé. L'indice caryocinétique augmente pour s'équilibrer avec lui. Corollairement, la réserve quiescente diminue, mais ses éléments dysplasiques ne sont toutefois pas mobilisés.

Ce cas est celui de la phase postovulaire du cycle menstruel : « On admet qu'il doit exister une sécrétion de prolactine hypophysaire dans la phase postovulaire du cycle sexuel pour que ce dernier se déroule normalement. » C'est surtout le

cas de la grossesse avec sa stimulation prolactogène d'une colonie mammaire jeune, riche en cellules, n'ayant pas subi d'épreuves appauvrissantes.

3° Colonie jeune  
avec stimulation anabolique excessive.



Depuis l'expérience fondamentale de Lacassagne induisant des cancers de la mamelle chez le souriceau femelle par injection de folliculine, des procédures équivalentes ont été de multiples fois répétées et variées ; l'induction cancéreuse a été

réalisée par exemple chez le souriceau mâle par injection d'œstrogènes ou greffes d'ovaires (W.S. Murray).

Dans ce cas l'apport d'anabolite est excessif et prolongé. L'effecteur mammaire mobilise tout son potentiel cellulaire, l'indice caryo-cinétique s'élève, la réserve quiescente s'effondre. Les cellules dysplasiques sont sollicitées par cette cytopoïèse maximale mobilisant tous les récepteurs possibles.

Le risque d'induction d'une néogénèse est atteint. Si la tension anabolique est maintenue, le processus devient irréversible.

Si cette tension stimulatrice est discontinuée, la compétition cellulaire de réceptivité avec la lignée saine n'atteint pas le seuil de bascule définitive en faveur de la néogénèse. De ce fait, celle-ci se réduit, devient quiescente ou se cicatrise. Ce mécanisme éclaire l'existence de ces « îlots histologiquement suspects ou cicatrisés, découverts à l'occasion d'examens systématiques » et induits par les poussées œstrogéniques cycliques, des thérapeutiques endocriniennes abusives, itératives ou prolongées.

#### **4° Colonie jeune** *avec stimulation excessive prolongée.*

C'est la néogénèse irréversible : c'est le cancer évolutif.

La dysplasie joue son rôle biologique supplétif et établit l'équilibre entre l'anabolisme et la réceptivité de la colonie cellulaire.

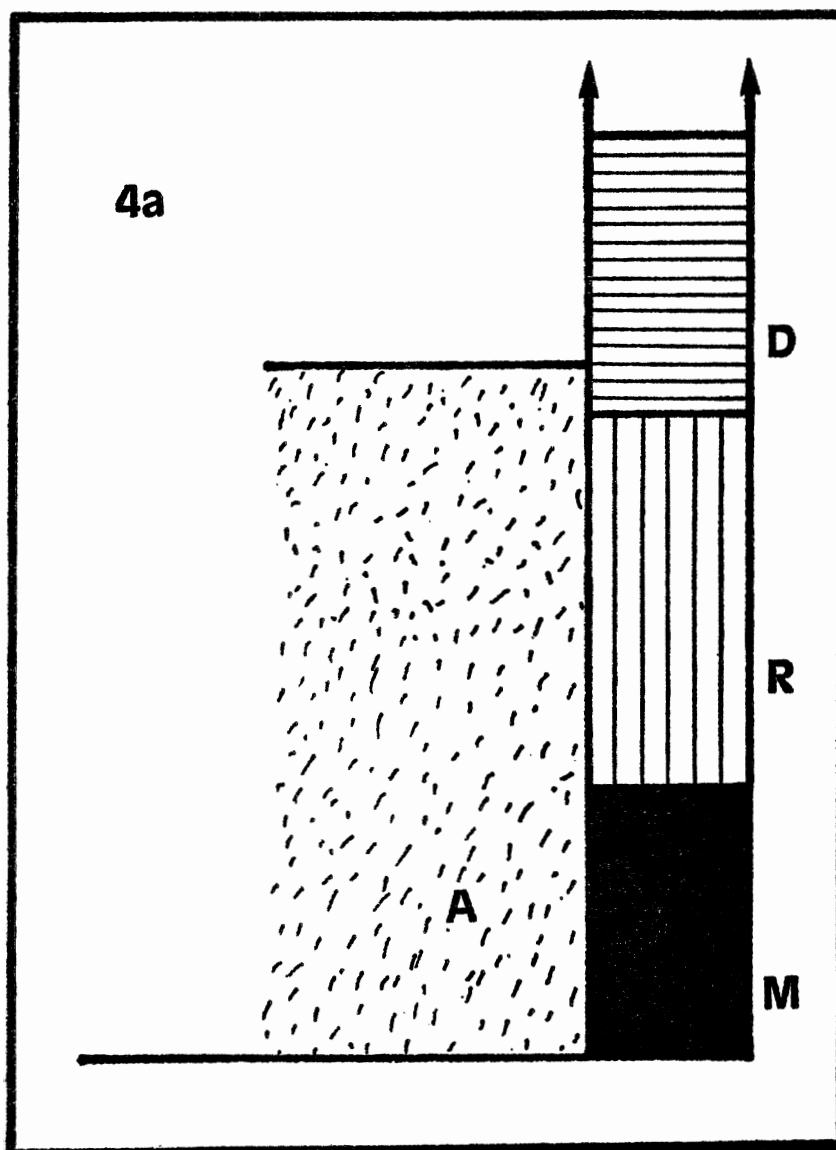
La période pendant laquelle cet équilibre est stable peut être prolongée, mais progressivement la dominance de la dysplasie s'établit.

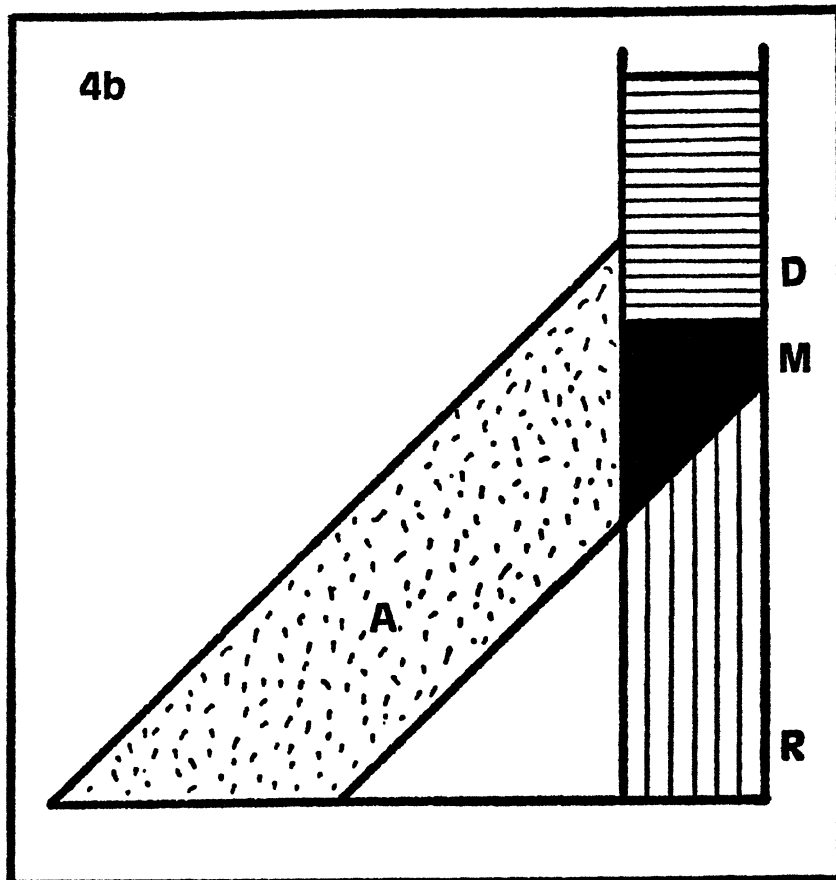
La compétition a définitivement basculé en sa faveur et, en raison du caractère non limité de sa prolifération, elle devient le récepteur privilégié, immédiat, de l'apport anabolique. La dysplasie capte et dévie vers elle cet apport anabolique toujours limité quoique excessif (4 b). Le résultat en est que la lignée saine, frustrée de stimulation, entre en quiescence, reconstitue de ce fait une réserve de cellules en interphase non sollicitées, ce qui accentue la bascule en faveur de la dysplasie dont la dominance est irréversible.

Ce cercle vicié ne peut plus être rompu, même si l'on fait régresser l'apport anabolique. La castration, l'exérèse des surrénales (vicariantes de la sécrétion ovarienne), même l'hypophysectomie supprimant le support à une cytopoïèse active, sont incapables de rétablir les relations normales anabolisme-réceptivité. La déviation est établie et la moindre stimulation se fera dans le sens de l'évolutivité du cancer.

Seule une amputation suffisante de la masse dysplasique, associée à une minoration de l'apport anabolique, est capable de

rétablir la lignée orthoplasique dans son rôle de récepteur et de favoriser de nouveau sa dominance dans la compétitivité des deux clones. Et cette chance est loin d'être résolue : elle dépend des masses cellulaires en présence et de l'intensité de la stimulation, où l'âge intervient comme facteur dominant.



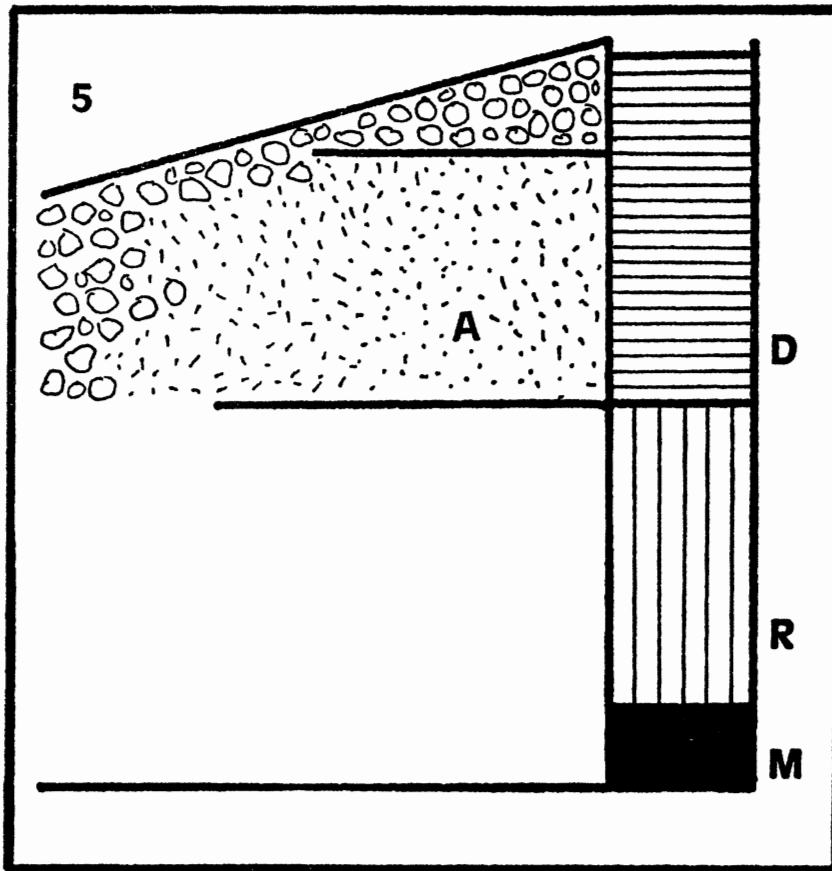


**5° Colonie en néogénèse évolutive illimitée  
et « comportements para-endocriniens ».**

C'est l'évolution normale du cas précédent. La néogénèse dévie vers elle tout l'apport anabolique normal.

Si aucune action thérapeutique ne vient altérer la pureté du processus biologique, celui-ci aboutit à une captation, non seulement exclusive de l'anabolite, mais même de ses précurseurs endocriniens lorsque son apport est insuffisant pour satisfaire la réceptivité avide d'une masse cellulaire en pullulation exubérante.

C'est l'explication des « comportements para-endocriniens du tissu mammaire cancéreux » (Adams, M.S. Wong) et de leurs « phénomènes paradoxaux » : présence dans le tissu mammaire cancéreux d'une stéroïdo-sulfatase analogue à celle du tissu surrénalien, de stéroïdes hormonaux actifs et de leurs précurseurs inactifs.



On assiste, dans cette captation égoïste de toute substance de structure stéroïde par une cellule dysplasique, plus avide que rigoureuse sur le choix, à un processus identique à celui des états para-néoplasiques caractérisés par une pseudo-sécrétion de stimulines hypophysaires, avec des caractères analogues : « excrétion urinaire d'œstrogènes après castration et surrénalectomie », « conversion des précurseurs androgéniques en œstrogènes ».

En réalité, on décèle, au sein de la tumeur, des stéroïdes captés, fixés, en cours de catabolisme, et toute la famille hormonale peut y être retrouvée à des stades plus ou moins avancés d'élaboration ou de dissociation. De là à avancer l'existence d'une « stéroïdogénèse » le pas fut vite franchi, aussi rapidement que celui qui consistait à admettre pour les états paranéoplasiques que le tissu cancéreux est capable de réaliser l'élaboration et la synthèse de l'hormone hypophysaire, caractéristique des états paranéoplasiques. Dans ces états, la « stimu-

logénèse » est stimulée par la fixation élective et la désintégration du produit le plus complexe, probablement le plus élaboré de l'organisme, la stimuline hypophysaire, que la cellule cancéreuse simplifiée, viciée dans son métabolisme, régressant parfois vers une structure embryonnaire, est bien incapable d'élaborer.

En fait, la pseudo « stéroïdogénèse » du cancer mammaire doit rentrer dans le cadre des états paranéoplasiques.

On peut observer que ce phénomène de captation abusive de précurseurs stéroïdes intervient dans le marasme physiologique du cancéreux évolutif, en frustrant d'autres colonies somatiques de leur anabolite normal, et singulièrement quand il s'agit de la stéroïdo-sulfatase surrénalienne.

On comprend alors que l'apport artificiel d'anabolites stéroïdes, œstrogéniques ou corticoïdes, soit dans certains cas d'évolutivité aiguë, un facteur d'amélioration. Ils compensent pour l'ensemble des colonies une carence en anabolite nécessaire ou, en satisfaisant la réceptivité abusive de la dysplasie, rendent ainsi aux effecteurs normaux carencés leur anabolite indispensable.

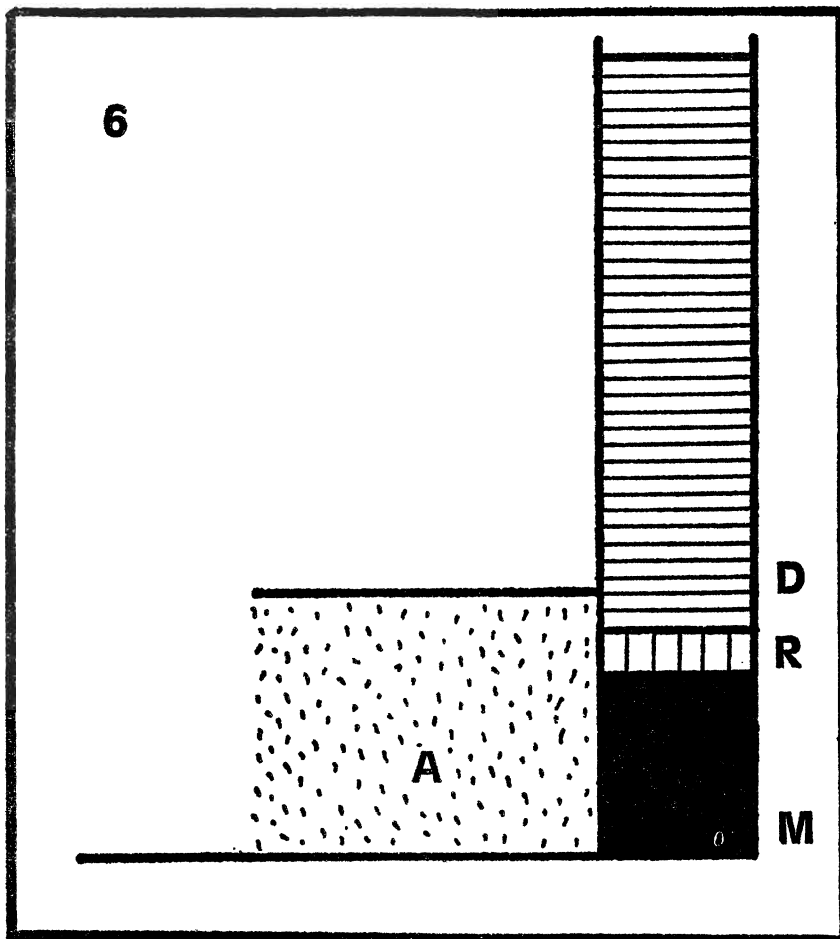
On comprend aussi pourquoi cet apport n'est paradoxalement pas stimulateur de la néogénèse, mais au contraire facteur de quiescence, en instaurant un feed-back artificiel de la glande endocrine que constitue la cellule glandulo-mammaire quand, en devenant cancéreuse, elle acquiert anormalement une fonction endocrine qui, de surcroît, n'est pas limitée.

On comprend encore pourquoi les œstrogènes peuvent être le meilleur ou le pire, suivant le stade évolutif de la néogénèse, en la provoquant, ou la favorisant, ou l'inhibant. La traduction de cet effet participe à éclairer la confusion qui règne dans les indications thérapeutiques actuelles de l'œstrogénothérapie.

Dans l'état concerné, au niveau cellulaire, la réceptivité de plus en plus exclusive de la dysplasie pour l'anabolite provoque une moindre stimulation de la lignée orthoplasique ; la compétition cellulaire bascule totalement et irréversiblement au profit de la néogénèse dont la pullulation suit une courbe exponentielle alors que la lignée saine présente un affaissement simultané de son indice caryocinétique.

#### 6° *Colonie appauvrie par cytolyse prématurée.*

La colonie réceptrice peut être prématurément appauvrie : Quelle que soit l'origine de cette cytolyse : irradiation, exérèse partielle, mastite chronique, abcès, hyporéceptivité constitutionnelle, dysplasie, elle implique une réceptivité minorée. Et l'on conçoit que ces états soient « prédisposants », « précancéreux ». Car même si l'apport anabolique stimulateur est normal, le coefficient de réceptivité de l'effecteur mammaire orthoplasique



est réduit. Non seulement la lignée dysplasique est plus rapidement sollicitée et sa promotion induite, mais la compétition cellulaire bascule rapidement en sa faveur en raison du faible potentiel de réponse du clone orthoplasique.

On conçoit le danger particulier que constituent ces états et la rapide irréversibilité de la néogénèse qu'ils induisent : la maladie de Reclus dégénère dans 1 cas sur 3.

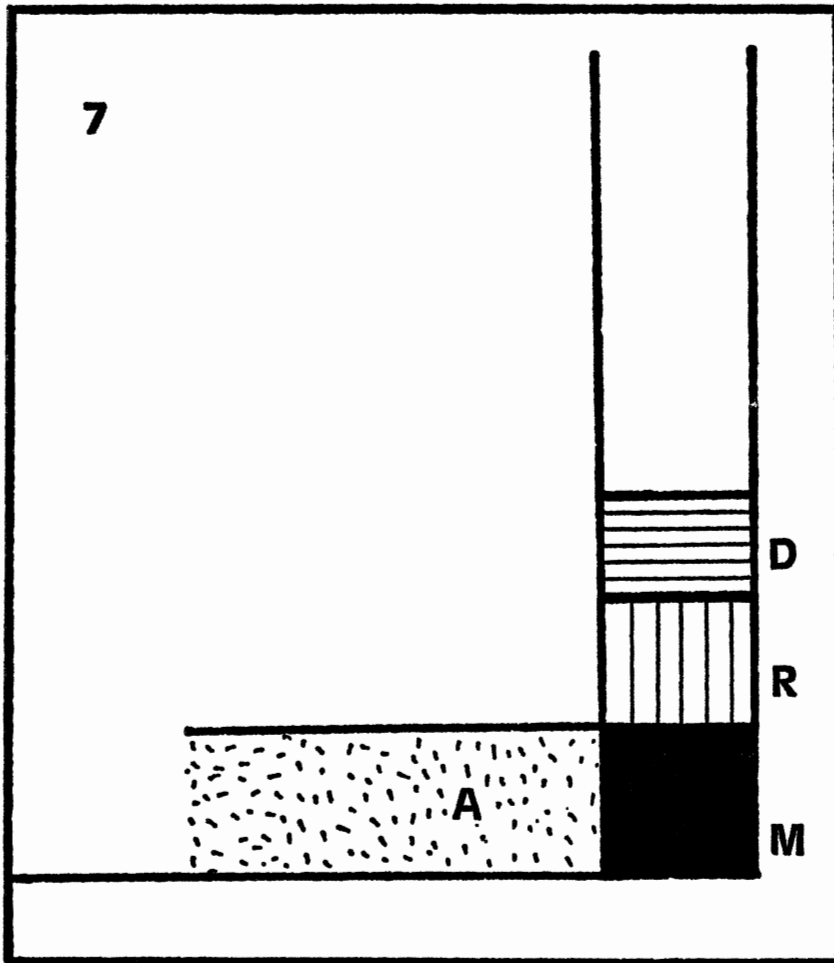
*7° Colonie présentant une involution normale par sénescence isochronique.*

Observons la courbe générale d'excrétion des œstrogènes. La chute apparaît à la quarantaine pour se compléter à 60 ans (p. 61).

L'involution mammaire suit un processus similaire que traduit la mammographie avec involution du réseau galactophorique, surcharge graisseuse, apparition des images de mastose.

L'équilibre entre la stimulation anabolique et la réceptivité cellulaire s'établit normalement à un niveau bas, sans traduction pathologique.

Au niveau cellulaire, l'indice caryocinétique s'abaisse, la réserve quiescente augmente proportionnellement, au fur et à mesure de l'établissement ménopausique de « l'aménorrhée hypohormonale d'origine ovarienne » jusqu'à ce que la quiescence prolongée entraîne l'involution réelle sénile. Les 17 cétostéroïdes sont normalement abaissés (parfois paradoxalement élevés : aménorrhée hyperandrogénique).



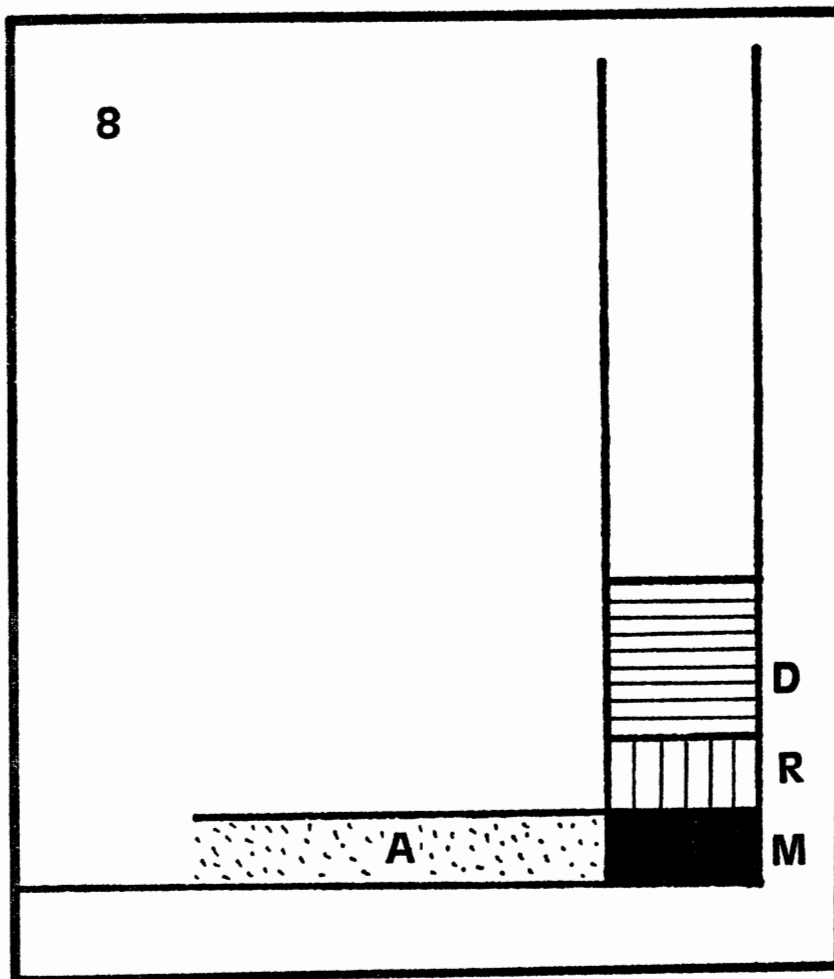
La colonie atteint ainsi le stade suivant :

**8° Colonie sénescente à involution totale.**

L'apport anabolique est alors infime et l'indice caryocinétique quasi nul. L'équilibre anabolisme-réceptivité s'établit sans sollicitation de la réserve quiescente, elle-même en cours d'involution sénile.

Le taux de cellules dysplasiques est proportionnellement élevé mais sans risque normal de promotion.

C'est le stade de sénescence avancée, au cours de laquelle de multiples dysplasies ne reçoivent pas de traduction clinique. Elles végètent sans stimulation anabolique et dépourvues de la

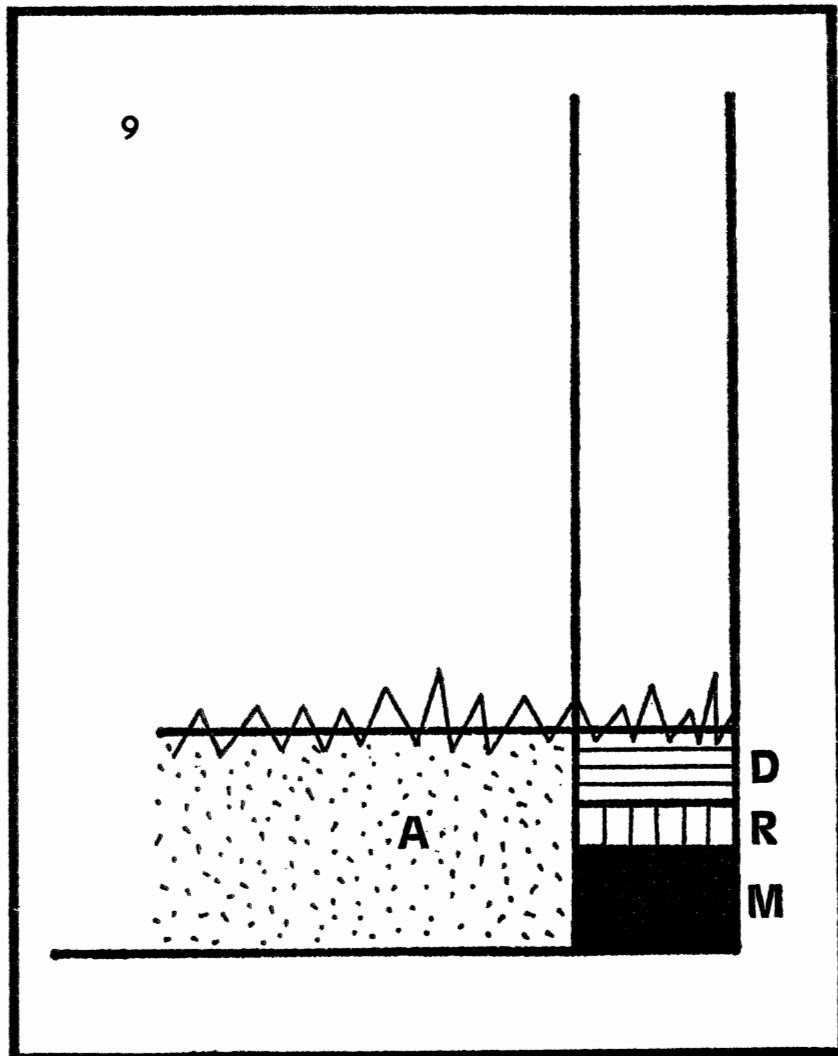


stimuline hypophysaire, elle-même tarie, et qui serait nécessaire à leur cytopoïèse active.

On conçoit que l'apport artificiel, médicamenteux ou expérimental, d'anabolite oestrogénique et de stimuline hypophysaire soit particulièrement inducteur de néogénèse dans ces conditions.

9° *Néogénèse symbiotique.*

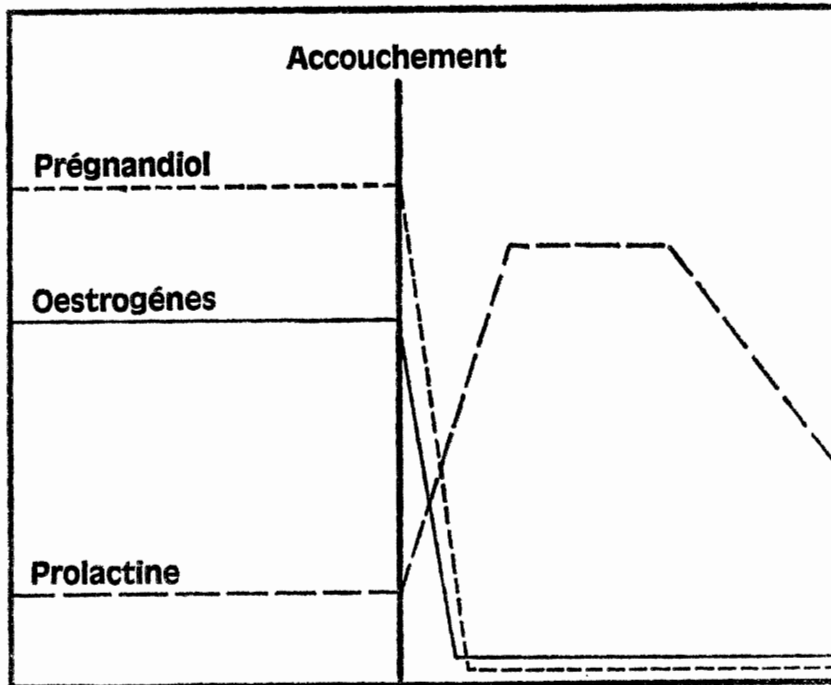
La néogénèse est induite par des fluctuations d'apport anabolique excédant la réceptivité de la lignée saine.



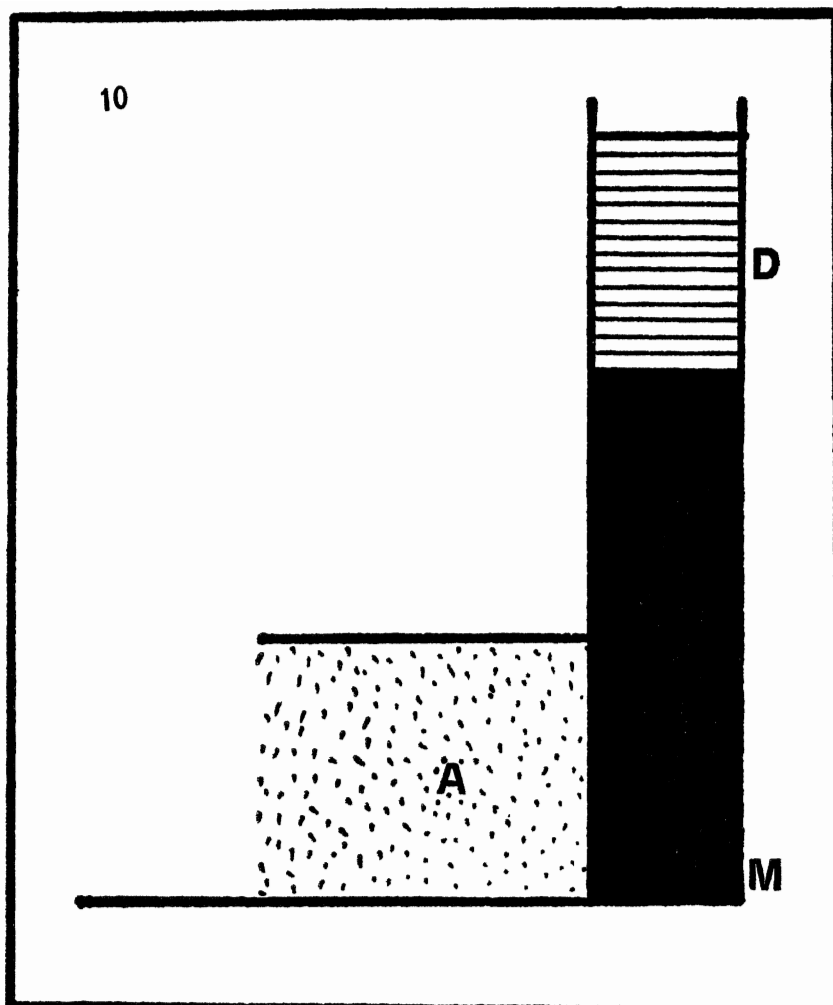
Mais ces impulsions anaboliques étant cycliques ou discontinues, la promotion dysplasique présente les mêmes caractères et la bascule en faveur de la néogénèse n'est pas complète : La dominance reste à la masse orthoplasique, les îlots néogénétiques restant paucicellulaires. Leur quiescence est renforcée à l'âge avancé par le tarissement de la stimulation hypophysaire indispensable à une cytopoïèse active.

Si aucune thérapeutique agoniste ne permet leur développement, ou si au contraire une action antagoniste hormonale (hormonothérapie mâle, ovariectomie, surrénalectomie, freination hypophysaire) ou métabolique (acidose, renforcement des catalyseurs cellulaires orthoplasiques) favorise la lignée saine, ces îlots restent commensaux, symbiotiques. Leur mutisme clinique peut se maintenir durant toute la longévité du sujet. Avec l'âge et le tarissement stimulateur hypophysaire, leur chance d'émerger au niveau pathologique s'estompe et ils constituent, au contrôle nécropsique, ces fréquents « îlots histologiquement suspects ou cicatrisés ».

10° *Stimulation hypophysaire directe de la cytopoïèse mammaire.*



*Représentation schématique de l'état endocrinien avant et après l'accouchement.*



Lorsque la sécrétion hypophysaire se bloque sur la modalité prolactogène, on conçoit qu'une néogénèse, préalablement induite, puisse recevoir un coup de fouet évolutif même si l'anabolite initialement responsable n'est plus incriminable dans cette évolutivité. Le relai stimulateur mammotrope est pris alors par la prolactine hypophysaire.

Ce mécanisme explique les flambées post-gravidiques du cancer mammaire.

Celles-ci ne sont d'ailleurs pas limitées à l'action de la stimuline prolactogène. Le puissant effet stimulateur provoqué par l'injection d'extraits hypophysaires sur toute néogénèse endogène

ou greffée, procède non seulement d'une action directe sur la cytopoïèse, mais aussi d'une augmentation générale de la dynamique cellulaire somatique globale, augmentant les niveaux homéostatiques et provoquant la mobilisation des réserves quiescentes destinée à les équilibrer.

C'est ce que provoque l'accouchement en exonérant les avides récepteurs foetaux et en rendant disponible la stimuline hypophysaire.

..

Cet essai de schématisation de la dynamique cellulaire mammaire ne couvre pas toutes les modalités de régulation et d'interaction entre l'anabolisme et la cytopoïèse.

Il en constitue une approche dont il convient d'examiner si elle est cohérente avec les constatations cliniques et si elle est féconde en éclairant le mécanisme de phénomènes inexplicables.

1. — Le cancer bilatéral d'emblée est rare. Sa fréquence s'établit à un taux maximum de 1 %.

Haagensen . . .	0,4 %	Smithers . . . . .	0,6 %
Harrington . . .	1,0 %	Guiss . . . . .	1,0 %
Desaive . . . . .	0,7 %	Baclesse-Colle .	1,0 %

Le caractère exceptionnel de cette bilatéralité d'emblée est d'autant plus évident que les statistiques les plus larges ne précisent pas l'identité histologique, donc l'origine commune des deux localisations.

Quelle est la justification biologique d'une telle rareté, alors que la colonie comporte en permanence d'innombrables individus dysplasiques ayant a priori la même chance de promotion si le biotope cellulaire devient favorable à leur pullulation ?

— Le développement d'une première néogénèse apporte à la colonie, en cas de besoin, le complément nécessaire de réceptivité. Lorsque sa promotion et sa fixation sont établies, tout autre îlot de néogénèse est biologiquement injustifié et interdit. Injustifié parce que la fonction supplétive qui s'attache à la néogénèse n'a plus d'application lorsqu'elle est déjà assumée par une première prolifération. Interdit parce que l'apport anabolique en excès, dérivé par la première lignée dysplasique, est insuffisant pour permettre le développement d'une seconde. Par analogie avec le phénomène de fécondation, les quarante millions de spermatozoïdes simultanés ont a priori des chances équivalentes, mais dès que l'un est efficient, il bloque le mécanisme d'une seconde fécondation. La promotion de cancers jumeaux d'évolutivité parallèle et équivalente requiert donc des conditions très spéciales et, en particulier, une surcharge anabolique telle qu'elle dépasse le potentiel cytopoïétique d'une première formation néoplasique.

Ce qui explique le phénomène suivant.

2. — Dans le cas rare où coexistent deux localisations, la seconde est de faible masse, paucicellulaire, infraclinique et décelée par mammographie systématique. « Sa taille n'excède pas un 1 cm. » Pourquoi ?

— La cytopoïèse réduite de la seconde localisation procède du même mécanisme : l'apport anabolique étant dérivé par le récepteur, privilégié par sa masse, que constitue la première localisation, la stimulation de la seconde, qui n'a pas de justification biologique, est nécessairement réduite.

3. — Un autre phénomène est que le cancer bilatéral, s'il est exceptionnellement simultané, est fréquemment successif (Dessaint, Lenormant).

— L'action thérapeutique déclenchée contre la première néogénèse (exérèse, radiothérapie) exclut simplement une masse cellulaire, saine et dysplasique, mais ne résoud pas le besoin supplétif s'il persiste après cette exclusion.

Elle tend même à l'accentuer en réduisant le potentiel de réceptivité de la colonie cellulaire.

Cette réduction même de la masse réceptrice favorise la nécessité de suppléance. Ce mécanisme est à rapprocher de la fréquence de cancérisation sur « organes restants », col utérin ou moignon gastrique par exemple.

4. — L'accroissement de fréquence du cancer mammaire constatée depuis 30 ans est contemporain de l'abandon progressif de la fonction de cet organe qui, dans nombre de pays, ne constitue plus qu'un caractère sexuel secondaire.

L'examen statistique est évocateur, et dans les pays où les habitudes ont imposé l'allaitement artificiel, le cancer mammaire prédomine dans le taux des cancers féminins : Angleterre 20,0, Etats-Unis 19,3, Canada 20,0, Suisse 18,2.

Par contre, la fréquence en reste très réduite dans les contrées où s'est encore maintenue la « tradition » de l'allaitement maternel : Japon 3,9, Pologne 7,5, Roumanie 7,3. Tous les taux intermédiaires s'observent et l'on pourrait établir un parallélisme entre la nutrition lactée artificielle infantile et la progression de fréquence du cancer mammaire. Par quel mécanisme ?

Selon la règle de biologie générale, l'absence totale de fonction provoque une involution de l'organe. Dans le cas présent, cette involution, cet appauvrissement prématuré, par carence fonctionnelle, est l'équivalent d'une sénescence précoce. Celle-ci est donc dyschronique avec celle des autres colonies corrélatives et en particulier des anaboliques. Le mécanisme est d'autant plus dangereux que cette involution s'installe à un âge où les poussées stimulatrices menstruelles subsistent.

5. — C'est le même déterminisme qui explique la moindre fréquence du cancer mammaire chez la femme multipare, comparée à celle qui affecte la femme nullipare. « Les cancers du sein sont plus fréquents chez les célibataires que chez les femmes mariées » (Denoix). Et « parmi celles-ci, ils sont plus fréquents chez les femmes ayant eu peu d'enfants ainsi que chez les femmes s'étant mariées tardivement » (T.B.). De plus, « les femmes ayant eu un cancer du sein ont eu moins de grossesses et moins d'allaitement que celles ayant eu un cancer du col utérin » (Ayme).

Ainsi, « les femmes ayant eu un cancer mammaire ont été moins souvent fécondées, ont moins accouché et ont beaucoup moins souvent allaité » (G.E.L.).

On a conclu que « les cancers du sein seront d'autant plus fréquents que seront réalisées des conditions d'hypo-activité génito-hormonale ».

En réalité, la gravidité est un phénomène temporaire qui ne modifie pas le statut hormonal de la période d'efflorescence du cancer mammaire. Mais l'oisiveté est la mère de toutes les viciations cellulaires : « L'emploi fréquent et plus soutenu d'un organe le justifie et l'agrandit, le défaut d'usage l'affaiblit et le détériore. » Chez la nullipare, l'absence de fonction, en excluant le plein développement des clônes orthoplasiques, provoque une minoration de la réceptivité par rapport à l'anabolisme qui, lui, n'est pas modifié par la gravidité.

La pathologie comparée « dont l'étude si suggestive a jusqu'ici été trop négligée » (P. Goret) nous offre un exemple d'activité mammaire privilégiée : celle de la vache. « Pourquoi le cancer mammaire, banal chez la chienne et la chatte, signalé chez la jument, exceptionnel chez la lapine, ne se rencontre-t-il presque jamais chez la vache et la brebis. Or s'il est une mamelle soumise à un travail intensif, c'est à coup sûr celle de la vache » (Lombard).

6. — Même mécanisme, encore, déterminant la moindre fréquence du cancer mammaire chez la femme prématurément et artificiellement ménopausée.

C'est le cas inverse du précédent avec réduction de la stimulation anabolique (sans l'exclure en raison de la vicariance « parfois désordonnée » des surrénales qui suppléent en quelque sorte à la fonction ovarienne). — Dans ce cas, l'anabolisme étant minoré, la réceptivité mammaire, même réduite, est suffisante pour ne pas avoir besoin du recours à une suppléance néogénique.

7. — La constatation de la plus grande fréquence d'hyperplasie corticale ovarienne chez les femmes décédées de cancer

mammaire, par rapport aux femmes décédées d'autres causes (Sommers), procède d'un déterminisme corollaire.

Ce stigmate d'hyperfonction ovarienne provoque une hypernéogénèse supplétive du récepteur mammaire.

8. — C'est à l'évidence un déterminisme identique qui explique l'augmentation de fréquence du cancer, par rapport au pourcentage statistique normal, observée à la suite des traitements œstrogéniques prolongés et intenses. Cette induction est telle qu'elle provoque la cancérisation mammaire chez le souriceau mâle par injection de folliculine (Lacassagne) ou chez l'homme par œstrogénie intensive pour cancer de la prostate.

9. — Test de Guernesey. — Reprenant une enquête systématique effectuée dans les hôpitaux de Londres et qui révélait que près de la moitié des femmes présentant un cancer mammaire avait un taux anormal de stéroïdes urinaires, J.L. Hayward pratique un contrôle, dans un groupe insulaire, sur plus de 5.000 femmes volontaires de Guernesey. Il observe le même phénomène avec apparition d'un cancer mammaire chez 19 femmes, dont 17 présentent un taux d'excrétion anormal. Il conclut à la possibilité d'établir un test précieux de diagnostic précoce.

Le mécanisme supplétif éclaire ce phénomène. La stimulation excessive du récepteur mammaire, chez les femmes présentant une surcharge de l'anabolite stéroïde, favorise les chances de promotion d'une dysplasie supplétive.

10. — D'ailleurs, « on ne saurait trop souligner qu'après 60 ans, il y a environ 12 % des femmes qui ont encore des formules cytologiques actives, et que ce taux est de 24 % chez les cancéreux du sein » (Demaille).

11. — La castration s'est imposée dans l'arsenal thérapeutique du cancer mammaire.

Elle entraîne une amélioration objective dans 1/3 à 2/5 des cas suivant les statistiques, avec passage de la durée de rémission de 12 à 17,8 mois, atteignant 51 % dans la série de Nissen et Mayer qui associent les corticoïdes destinés à empêcher une hyperproduction d'œstrogènes surrénaliens.

« Le cortex surrénal apporte une vicariance œstrogénique à la ménopause. Il produit 4 types d'hormones :

- les glycocorticoïdes, hormones métaboliques,
- les stéroïdes androgènes,
- l'aldostérone, hormone minérale,
- les œstrogènes, en faible quantité normalement. »

L'effet freinateur de la castration sur la néogénèse met bien en évidence les relations de dépendance qui lient l'apport ana-

bolique et la réceptivité. Il en signe aussi, quasi expérimentalement, les rapports de causalité.

L'effet de la castration est majoré par la modulation gonadotrophique que prend la stimuline hypophysaire, réduisant corollairement la flexion somatotrope du sécrétat. La néogénèse perd ainsi temporairement le support de stimuline nécessaire à une cytopoïèse active.

On comprend que la castration permette « d'obtenir dans 30 % des cas, des rémissions objectives de métastases osseuses pendant 9 à 14 mois », qu'elle soit « inutile 3 ans au-delà de la ménopause », alors que la modulation gonadotrope est déjà submaximale, et que « ses résultats soient très inconstants chez la femme très jeune, qui a moins de 35 ans » (Demaille), et dont le potentiel sécrétoire préhypophysaire étant alors maximal ne permet pas un effet notable de freination réciproque, de bascule, des modalités sécrétoires hypophysaires.

12. — La dynamique du cancer présente parfois des fluctuations étonnantes.

La plus déconcertante est l'aspect « à double clocher » de la courbe d'apparition du cancer mammaire, avec nette baisse de fréquence entre 45 et 55 ans.

La période ménopausique intervient donc, à l'encontre de ce qui est généralement admis, comme un facteur de moindre cancérisation. L'observateur reste perplexe sur la justification biologique d'un tel phénomène.

Il en vient à suspecter l'existence d'un double déterminisme, « de deux types de cancer du sein, correspondant chacun à un statut hormonal différent, peut-être même opposé » (Denoix), suivant que le cancer est pré ou postménopausique.

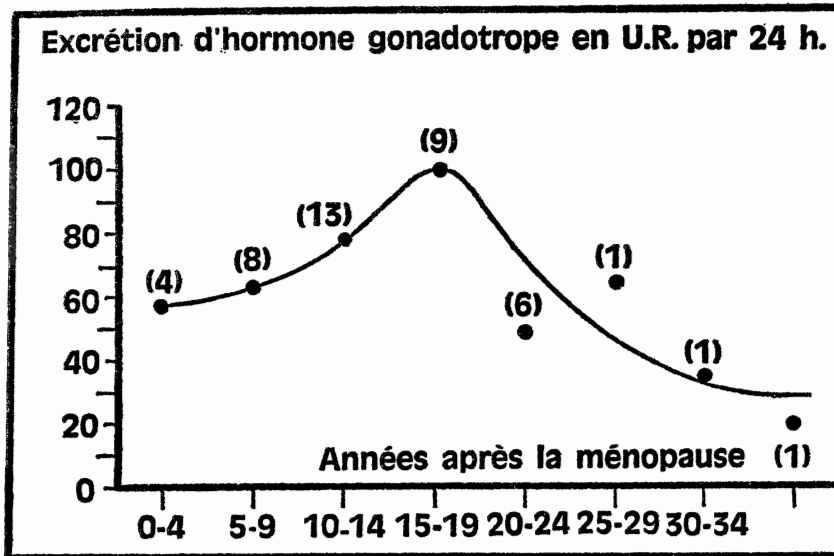
A l'aide de la courbe (p. 80), observons la succession des états inducteurs de la néogénèse.

Avant la ménopause, l'excès de stimulation anabolique œstrogénique du récepteur mammaire, ou, ce qui revient au même, l'hypoplasie prématurée de l'effecteur, induisent normalement une néogénèse de vicariance.

La suppléance qu'elle apporte équilibre les rapports anabolisme-potentiel de réceptivité.

A la ménopause, la déplétion anabolique n'est pas favorable à la cancérisation, et cette période voit simplement émerger au niveau de la traduction clinique des néogénèses induites à la période préménopausique, dont la dominance sur la lignée orthoplasique est déjà établie, de ce fait irréversibles. Leur cytopoïèse active est supportée par la stimuline hypophysaire, d'autant plus disponible que les récepteurs génitaux s'invoquent. Les autres néogénèses, promues mais paucicellulaires, non définitivement dominantes et fixées, régressent, disparaissent ou constitueront ces « îlots histologiquement suspects plus ou moins

cicatrisés » dont le constat nécropsique est banal. Cette élimination, ou la quiescence, de néogénèses instables et réductibles explique le fléchissement de la courbe.



*Excrétion urinaire d'hormone gonadotrope après la ménopause, à des intervalles de 5 ans, dans un groupe de 43 femmes.*

(A. ALBERT et al., dans *E.T. Engle et G. Pincus* : « Hormones and the Aging Process », 1956, 56.)

La période postménopausique se caractérise par une modulation gonadotrope de la sécrétion hypophysaire, dont la finalité réflexe est de stimuler des récepteurs génitaux devenus involués et incapables de freiner par feed-back cette hypersécrétion. Cette relance n'est pas indéfinie, s'estompe avec les ans, et l'hypophyse rétablit plus ou moins rapidement une modulation sécrétoire somatotrope. Celle-ci est d'ailleurs responsable du syndrome hyperplasique post-ménopausique, avec sa pléthore caractéristique d'une stimulation somatique générale.

Les néogénèses quiescentes participent à cette stimulation comme toute autre colonie cellulaire, « l'action inductrice de l'hormone somatotrope sur l'épithélium mammaire étant établie par les cultures organogénétiques » (Barry).

Ainsi la période de quiescence pour l'effecteur mammaire, se traduisant par un fléchissement de la courbe de cancérisation, se situe à la période intermédiaire durant laquelle la sécrétion ovarienne régresse et la stimulation somatotrope n'est pas encore enclenchée. Elle correspond à la phase où la préhypophyse, carencée de ses récepteurs génitaux, accentue sa sécrétion dans

la modalité gonadotrope, réduisant ainsi son support à une cytopoïèse active de néogénèses déjà constituées. Celles-ci sortiront de leur quiescence lorsque la modulation somatotrope, en se rétablissant, leur permettra de participer à l'hyperplasie somatique générale du syndrome post-ménopausique, période correspondant au deuxième clocher de la courbe de cancérisation.

On comprend aussi la curieuse et franche différence d'efficacité de l'hypophysectomie qui passe de 11 % au stade préménopausique (Mac Donald) à 40 % après la ménopause (Mc Colister). La différence de statut hormonal éclaire cette variance dans les effets de rémission.

### 13. — Cancer mammaire de Bittner.

A priori, la conception supplétive paraît incapable d'expliquer la cancérisation mammaire lorsque celle-ci paraît directement induite par un agent pathogène exogène.

C'est le cas du cancer de Bittner. Il constitue la procédure expérimentale la plus remarquable, car elle va dans le sens, implicitement souhaité et explicitement admis, d'une pathogénie du cancer fondée sur l'action directe d'un facteur agressif, avec tout ce que comporte d'espoir un tel mécanisme que l'on jugulerait en dominant l'agresseur.

En réalité, on y retrouve, comme pour tout cancer spontané, un déterminisme supplétif dans la néogénèse.

Comment provoque-t-on ce cancer ?

En sélectionnant les races de souris obtenues par croisements successifs, on a créé des lignées comme la souris C3H présentant 100 % de cancers mammaires et la souris C57 black chez laquelle ce pourcentage est très bas. Bittner découvrit que le « cancer » se transmet au moment de la lactation, à l'aide d'un virus présent dans le lait maternel et qui va déterminer, à l'âge adulte, un cancer de la mamelle chez le souriceau allaité : c'est le « facteur lacté ». Le virus de Bittner a une existence indiscutable, et sa taille, sinon sa nature, est connue (100 à 150 millièmes de millimètres). Ainsi le cancer serait transmissible par un facteur viral.

Mais remarquons quelques évidences :

— Le souriceau mâle C3H reste indemne.

On ne peut donc reconnaître au virus le pouvoir d'une induction directe, indépendante de conditions biologiques particulières, corrélatives et nécessaires. Procèdent-elles exclusivement du sexe ?

— Si oui, toute autre race devrait être affectée du même phénomène.

Or, si l'on fait allaiter des souriceaux de lignée saine par des mères C3H, ces souriceaux ne font que 5 à 13 % de cancers

de la mammelle. Ainsi donc, un élément biologique spécifique de la race C3H intervient et est dominant.

— Ceci est confirmé par le fait que des souriceaux « cancérisables » C3H, allaités par des mères héréditairement saines mais inoculées expérimentalement du virus de Bittner, présentent à l'âge adulte 95 % de cancers mammaires.

Biologiquement, l'action de ce virus est donc indépendante de la mère mais procède bien, et exclusivement, de l'état du souriceau.

— Or, les animaux infectés ne présentent pas d'anticorps dans le sang. Bien plus, cette absence de réaction immunitaire est observée pour la leucémie de Gross, induite par l'injection de son virus à des souriceaux âgés de moins d'un jour.

La souche C3H réalisant le record d'infestations virales sans réactions de défense, on peut penser qu'elle présente un déficit immunologique constitutionnel, au moins vis-à-vis du virus mammothrope de Bittner. Il n'y a pas lieu de s'en étonner : La race C3H est le résultat de croisements consanguins « in bred » extrêmes. Personne ne disconvient que le rejeton humain d'une lignée exclusivement consanguine depuis le Cro-Magnon puisse présenter quelque tare dominante, si tant est qu'il soit encore viable.

— Ainsi l'infestation par le virus mammothrope, au stade néo-natal ne se heurte à aucune réaction de défense immunitaire spécifique.

Elle survient en outre alors que l'activité hyperplasique de l'organogénèse du récepteur mammaire est maximale à cette phase. En témoignent les phénomènes congestifs et même sécrétoires glandulaires du nourrisson : « La première poussée de croissance de la glande mammaire survient chez le nouveau-né, puis survient une période dans laquelle elle reste pour ainsi dire asexuée et qui prend fin à la puberté » (Roussy) : C'est « l'hyperplasie mammaire du nouveau-né, qui s'observe dans les deux sexes : pseudo-mastite des nouveau-nés » (Roussy). La stimuline prolactogène maternelle n'y est peut-être pas étrangère.

— Le résultat de cette infestation néonatale est une mammitte virale, survenant à un stade organogénétique initial où elle est d'autant plus cytolytique. L'appauvrissement cellulaire qui s'ensuit diminue la réceptivité de la colonie mammaire quand les anabolites ovariens apparaîtront à l'âge adulte. Cette cytolysse précoce reste sans traduction tant que l'anabolite est inexistant. Mais à la puberté, elle nécessitera la suppléance de réceptivité mammaire qu'apporte la néogénèse.

— C'est pourquoi, « dans les lignées très sujettes au cancer de la mammelle, si on soustrait les femelles à tout œstrogène

par la castration avant l'entrée en fonction de leurs ovaires (c'est-à-dire avant le 4<sup>e</sup> mois) il n'apparaît plus » (Truhaut).

— On comprend aussi que les souriceaux mâles n'aient pas l'occasion de traduire cette hypoplasie, bien qu'ayant reçu le même virus au moment de l'allaitement.

Mais si on leur procure artificiellement des anabolites stimulateurs par greffe d'ovaires provenant de leurs sœurs (W.S. Murray), ils développent de tels cancers tout comme les femelles.

— Bien plus, si l'on stimule la cytopoïèse tant mammaire qu'ovarienne de souris C57 black, normalement résistantes au facteur lacté, le cancer mammaire peut être induit (Mühboch, Boot). La résistance génétique est alors vaincue par l'apport excessif d'anabolites et la stimulation cellulaire du récepteur mammaire qui s'en suit.

On peut même, mais c'est un phénomène commun à toute culture organogénétique active, réaliser de telles dysplasies mammaires de Bittner in vitro, sur cultures de tissu (Lafargue).

Ainsi, le cancer mammaire de Bittner ne présente aucun caractère d'infection virale. Il constitue simplement la traduction tardive, normale, d'une cytolysse due à un virus mammatrope sur un animal rendu artificiellement défaillant dans sa défense contre ce virus et incapable d'engendrer des anticorps spécifiques. Cette faillite de la défense n'est d'ailleurs pas limitée au virus de Bittner et on l'observe pour la leucémie induite par le virus de Gross, injecté à des souriceaux de moins de 1 jour, et qui ne développent aucun anticorps spécifique.

En fin de compte, il s'agit moins d'un processus de carcinogénèse, qui est orthodoxe, que la faillite immunitaire de l'hôte infesté.

D'ailleurs la septicémie est générale et « l'agent de Bittner a été trouvé, non seulement dans le lait, mais également dans la plupart des organes des souris de lignées cancéreuses » (Courtial). Et cette carence immunitaire est doublement favorisée par la viciation du potentiel immunitaire, due à une hybridation particulière, et par le fait que l'infestation survienne au stade néo-natal, avant que la colonie immunocytaire soit mature.

14. — L'exérèse des glandes surrénales détermine une nette inhibition de l'évolution de cancers déjà constitués.

— La surrénalectomie agit par tarissement de l'apport anabolique. En effet « le dosage de stéroïdes d'origine mixte, gonadique et surrénale, au cours du cycle menstruel, par les 17 ceto-stéroïdes urinaires, varie de 6 à 12 mgr/24 h dont le 1/4 ou le 1/5 d'origine ovarienne ».

Cette exérèse supprime d'une part l'apport oestrogénique de vicariance, « parfois désordonnée », en cas d'inactivité ovarienne.

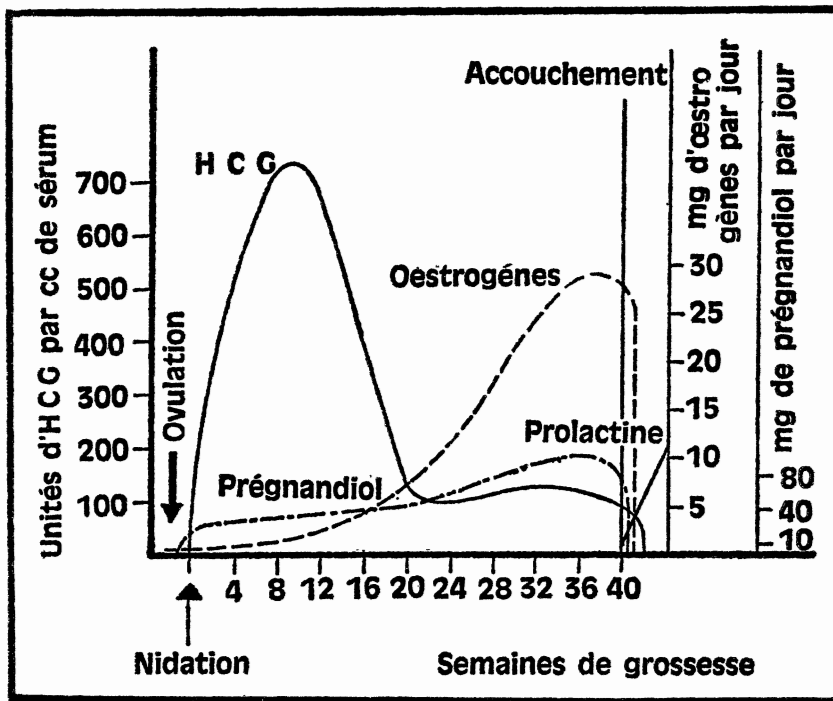
Elle élimine d'autre part la majeure partie des stéroïdes, élaborés ou précurseurs, que catabolyse la néogénèse en évolutivité, qui conditionnent l'activité de sa cytopoïèse et dont on a vu que la traduction de cette activité réceptrice pouvait simuler une stéroïdogénèse.

15. — L'exérèse de l'hypophyse provoque, quant à elle, une inhibition certaine de la gènèse et de l'évolutivité du cancer.

L'hypophysectomie provoque 11 % de rémissions au stade préménopausique (Mac Donald) et 40 % au stade post-ménopausique (Mc Calister).

La raison en est évidente. Cette exérèse carence la dysplasie de la stimuline nécessaire à une cytopoïèse active, empêchant son induction ou freinant sa pullulation suivant le stade atteint. Expérimentalement d'ailleurs, « l'œstrogène est un facteur nécessaire pour que l'adénocarcinome de la mamelle puisse se manifester. Mais l'action de l'œstrogène sur la mamelle reste sans effet en l'absence de l'hypophyse » (Courtial).

16. — « Il n'existe aucune statistique démontrant avec certitude le rôle défavorable de la grossesse » (Gautier). On



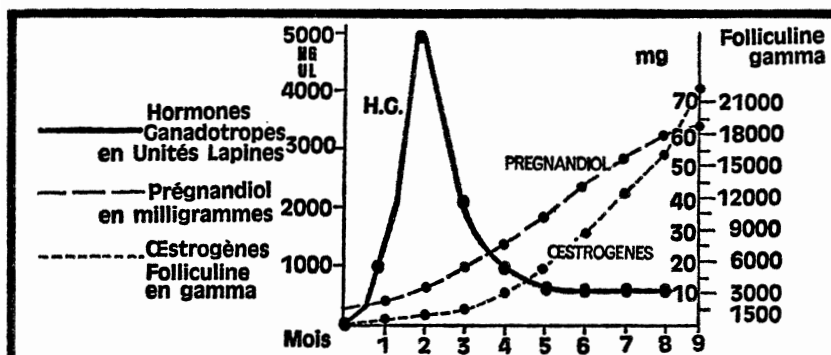
Excrétion d'hormone gonadotrope chorale, d'œstrogènes totaux, de prégnandiol et de prolactine durant la grossesse et le début des couches. (G.M. RILEY : Gynecologic Endocrinology - Hoeber-Harper, N.Y., 1959.)

observe même généralement une quiescence du cancer déjà cliniquement décelé. Par contre, la poussée évolutive post-gravidique est incontestable. Comment s'explique ce double phénomène ?

Reportons-nous aux courbes figurant l'apport anabolique à la glande mammaire.

a) Au début de la grossesse, l'antehypophyse bloque sa sécrétion sur la modalité sécrétoire gonadotrope. Elle fléchit lorsque le placenta prend le relai de la sécrétion de gonadotrophines et permet la préparation, par l'hypophyse, de la modalité sécrétoire prolactogène qui se traduit par l'élaboration des cellules à prolactine.

*Courbe générale de l'évolution hormonale normale de la grossesse*  
(selon M.F. JAYLE, cité par C. BECLERE, Semaine des Hôpitaux, 1964-40-21).



D'une part, l'hormone somatotrope disponible est captée et fixée par les récepteurs foetaux, en cytopoièse exubérante, qui la dérivent complètement ; le placenta renforçant lui-même par une sécrétion somatotropelike cet apport dont le besoin augmente progressivement avec le développement des récepteurs embryonnaires. La néogénèse n'est donc pas favorisée dans son développement en raison de la compétition de réceptivité dans laquelle elle se trouve avec des récepteurs plus avides qu'elle.

D'autre part, l'apport anabolique œstrogénique augmente régulièrement, mais il est lui-même dérivé et fixé par les colonies génitales en hyperplasie.

Ce qui explique que « l'état de gestation soit peu favorable à la cancérisation expérimentale » (Ducuing). Il rend les animaux réfractaires à la greffe, ou favorise les formes bénignes (Itchikowa) ou encore en freine l'évolution (Maud Slye).

La gravidité n'est donc pas favorable à l'évolutivité de la néogénèse.

b) Par contre, en fin de grossesse, l'anabolisme œstrogénique atteint un taux élevé alors que l'hyperplasie génitale maternelle est complètement organisée.

En outre, l'anabolisme mammothrope est renforcé par le brusque déclenchement de la sécrétion hypophysaire prolactogène qui lui succède.

Ces conditions sont favorables à la stimulation de la néogénèse mammaire.

C'est ce qui se produit, avec remarquable fréquence des évolutions aiguës, des « mastites carcinomateuses ». Il est même « fréquent de voir apparaître dans le sein indemne une autre localisation cancéreuse », ce qui signe la particulière sollicitation dont est l'objet le potentiel de réceptivité cellulaire mammaire.

17. — Le sevrage brusque chez la femme cliniquement indemne de cancer mammaire présente des conséquences « moins claires et donc plus controversées ».

Quel est alors l'état de la colonie mammaire ? — Elle est en cytopoïèse active, sans réserve quiescente reconstituée. Le réenclenchement de cycles ovariens, l'apport consécutif d'anabolite œstrogénique, saisit la colonie dans un état favorable à la cancérisation si un délai ne lui permet pas le retour à une quiescence progressive et donc à la disponibilité d'un taux suffisant de cellules en interphase, en repos.

Donc, si le sevrage est brusque, l'involution de la modulation prolactogène de la sécrétion hypophysaire n'a pas le temps de s'effectuer et la stimulation d'une néogénèse en est majorée.

On comprend l'influence néfaste de la « stase lactée », reconnue par Bagg chez la souris et extrapolée dans l'espèce humaine par Mac Donald et Adair. On comprend aussi la justification biologique de la règle, découlant de l'observation empirique, « d'éviter autant que possible un sevrage trop brutal ». En fait, il faut laisser la possibilité à la colonie mammaire de rétablir une réserve quiescente de garantie et ne pas lui imposer une surcharge anabolique qu'elle est temporairement incapable d'équilibrer par la seule réceptivité de la lignée orthoplasique.

18. — La « pilule ».

Que peut-on attendre de la mise au repos des ovaires, voire de l'interruption de toute stéroïdogénèse ovarienne, assurée par les gestatifs de synthèse ?

— Tout d'abord un effet thérapeutique « indiscutable sur les mastoses », nom sous lequel on désigne les dystrophies mammaires liées à un dysfonctionnement ovarien » (Gautier). Tout facteur favorisant l'orthoplasie cellulaire est essentiellement un facteur anticancérigène, dans la limite où il n'aboutit pas à « un état d'aplasie des récepteurs que l'on peut observer parfois à l'issue de traitement prolongé » (Gasnault).

(A noter en outre que les types de présentation de la « pilule » sont variables : progesto-mimétiques, mais aussi œstrogènes de synthèse et associations œstro-progestatives.)

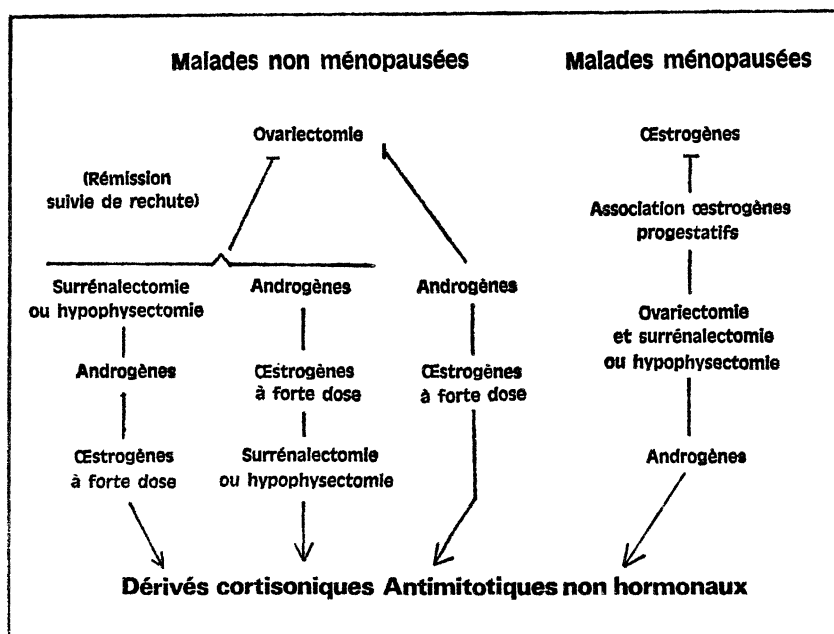
— De plus, les gestatifs de synthèse permettent d'obtenir une inhibition polyvalente de l'activité hypophysaire, équivalent pharmacologique d'une hypophysiolyse (Jayle, Ennuyer). Cette technique associe une gestagène, un œstrogène et un glycocorticostéroïde. Elle provoque :

- une chute des gonadotrophines hypophysaires chez toutes les malades ;
- un effondrement des 17 cétostéroïdes et des 17 OH corticostéroïdes chez la plupart d'entre elles ;
- une disparition des œstrogènes urinaires chez un certain nombre.

Chez les femmes réglées, la chute des métabolites urinaires des hormones ovariennes est spectaculaire. Chez les femmes ménopausées, le blocage ovarien se traduit parfois.

La technique améliore les formes avancées d'épithélioma mammaire dans 1/3 des cas.

On peut présumer qu'une procédure de mise au repos ovarien, ne retenant que les progesto-mimétiques de formule progestérone-like, excluant les œstrogènes, est susceptible de ne pas influencer directement l'apport anabolique mammaire et d'éviter un phénomène de « rebond » en cas d'applications discontinues.



19. — Comment se situent biologiquement les modalités d'hormonothérapie anticancéreuse, résultant de documents statistiques innombrables, dont il ressort des opinions souvent contradictoires, parfois paradoxales, et dont le schéma suivant résume l'aboutissement actuel ? (Mathé).

Observons, à divers stades, l'effet des apports hormonaux artificiels sur le couple anabolisme-réceptivité de la néogénèse.

A. - Avant la ménopause.

a) « Avant la ménopause, l'hormonothérapie doit être précédée par l'ovariectomie chirurgicale ou la radiocastration » (Juret).

— La justification biologique est évidente. L'ovariectomie supprime la plus grande part de l'apport anabolique qui induit précisément la néogénèse du récepteur mammaire, et favorise sa pullulation ; d'autant plus qu'à cette période cet apport est souvent excessif (hyperœstrogénie préménopausique).

En outre, la castration provoque une modulation gonadotrope de la sécrétion hypophysaire, qui réduit d'autant la sécrétion stimulatrice somatotrope, support de toute cytopoïèse active. Cet effet est toutefois temporaire et, dès que la stimulation somatotrope se rétablit, la dysplasie évolue de nouveau (Treves, Finkreiner).

b) « Il ne viendrait à l'idée de personne de prescrire des œstrogènes à cette phase « préménopausique » (Verhaeghe).

— Ce serait évidemment, en renforçant l'apport anabolique, stimuler la néogénèse.

c) L'assertion suivante est par contre déconcertante : Chez les malades non ménopausées, « en cas d'échec de l'ovariectomie, il convient de s'adresser aux androgènes » (Mathé) alors que chez la femme ménopausée on s'adresse aux œstrogènes (cf. tableau). Comment justifier biologiquement ces données de l'expérience ? Elles sont en effet paradoxales.

Car une femme ovariectomisée est une femme ménopausée. Rien ne les différencie a priori : même disparition de la stéroïdogénèse ovarienne, même vicariance œstrogénique possible par les surrénales, même hypergonadotrophisme hypophysaire, même syndrome post-ménopausique de pléthore somatique.

En fait, le seul caractère qui différencie la femme ovariectomisée de la femme ménopausée est l'âge, donc le stade d'involution somatique.

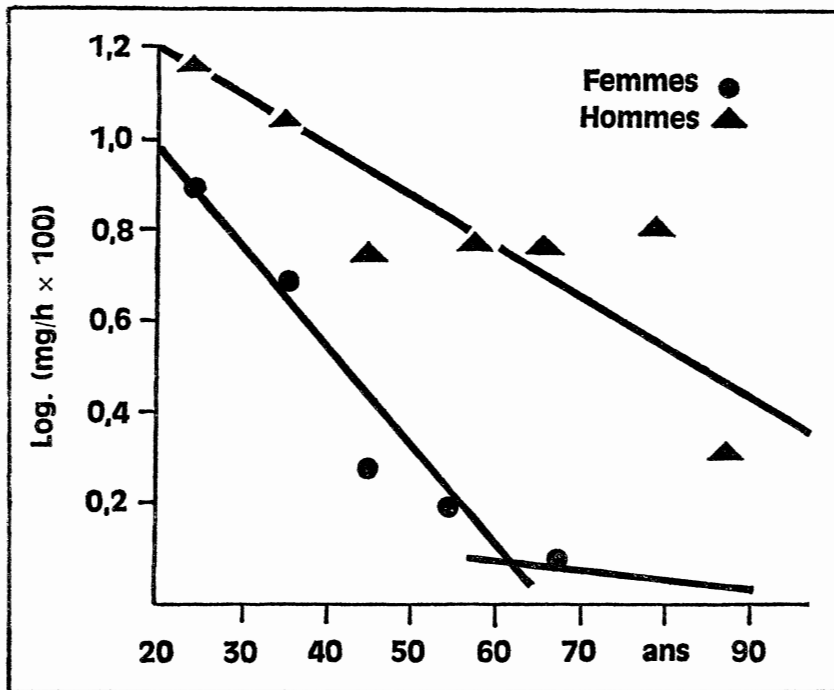
d) Comment cette différence dans l'involution somatique générale peut-elle agir, et s'être imposée dans le choix d'une hormonothérapie pouvant être aussi opposée ?

Est-ce par déplétion, provoquée par les hormones sexuelles, de la modulation sécrétoire gonadotrope ? — On ne peut retenir un tel effet car les gonadostimulines sont identiques dans les deux sexes et le mécanisme de feed-back similaire.

En fait, c'est l'action morphogénétique intrinsèquement antagoniste sur l'ensemble du soma qui agit dans l'hormonothérapie mâle. A telle enseigne que les androgènes non virilisants sont inactifs, témoignant que la masculinisation réelle de l'organisme est le facteur agissant. Comment ?

e) Cette action virilisante se résume en fin de compte à stimuler des groupements cellulaires restés involutionnels et quiescents en raison de leur hormono-dépendance.

L'observation de la courbe d'activité androgène montre que celle-ci est évidemment minorée chez la femme par comparaison à celle de l'homme. Elle n'est toutefois pas négligeable.



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

L'apport androgénique artificiel médicamenteux stimule l'hyperplasie des groupements cellulaires à hormono-dépendance mâle restés hypogénétiques au cours de l'organogénèse fémi-

nine. Seules frappent l'attention les modifications les plus remarquables, avec hirsutisme, pilosité thoracique de topographie mâle, hypertrophie clitorienne, de la muqueuse laryngée, du derme, des myofibrilles, des colonies hématopoïétiques, sébacées, jusqu'aux groupements adipeux actifs dont la distribution anatomique devient masculine (témoignant que les lipocytes sont soit œstro soit androgéno dépendants suivant leur topographie).

En fait, tous les groupements cellulaires mâles restés quiescents depuis l'embryogénèse sont stimulés, tout au moins ceux qui ont résisté à l'involution appauvrissante due au temps et à l'absence de fonction.

Ils constituent alors des récepteurs de stimuline, d'autant plus avides que leur cytopoïèse induite par les androgènes présente une activité équivalente à celle de l'organogénèse. Cette active cytopoïèse a pour conséquence de dériver au profit de ces colonies nouvellement dynamiques la stimuline hypophysaire qui leur est nécessaire, qu'elles fixent en priorité, et dont la sécrétion est naturellement limitée.

Le résultat en est que plus ces néo-récepteurs sont abondants et actifs, plus la dérivation stimulatrice qu'ils déterminent est accentuée. Le résultat corollaire est que, plus est marquée cette dérivation vers les nouveaux récepteurs, plus la colonie dysplasique est carencée en hormone nécessaire à une cytopoïèse active. On réalise, ce faisant, une freination hypophysaire indirecte de la néogénèse. Il s'ensuit que cette hormonothérapie antagoniste est susceptible d'être appliquée à toute néogénèse, quelle que soit sa colonie d'origine. Certes, le blocage métabolique additionnel que constitue cette inversion organo-génétique est particulièrement marqué pour la cellule mammaire, mais elle n'a pas le privilège de l'hormono-dépendance que détiennent à des degrés divers tous les groupements cellulaires. Et les effets heureux, constatés pour le cancer laryngé par exemple, en témoignent.

#### B. - Après la ménopause.

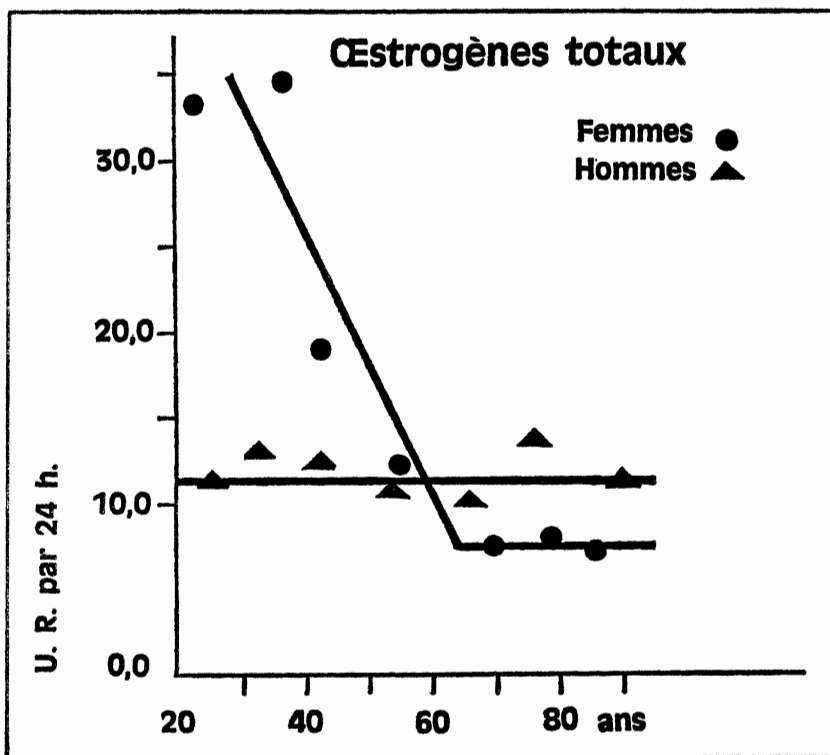
a) Chez la femme âgée, l'activité œstrogénique est effondrée, alors que l'activité androgénique, par contre, se stabilise et présente même une ascension en fin de courbe. Les deux phénomènes se renforcent pour favoriser une flexion virilisante naturelle des colonies somatiques. Les colonies masculino-dépendantes sont stimulées par l'action surrénale et la femme âgée en présente les stigmates pileux, dermiques.

Dans ces conditions, l'androgénothérapie est de moins en moins inductrice de néo-récepteurs, puisque la flexion virile est déjà ébauchée ou plus ou moins complétée. De ce fait, son action dérivatrice de stimuline s'estompe avec le temps, régresse avec l'âge de la maladie et devient progressivement inefficace. L'exa-

men des courbes d'activité œstrogénique et androgénique chez la femme est à cet égard éloquent.

Il est alors biologiquement préférable de relancer la cytopoïèse active de colonies féminines, hormonalemement agonistes. Elles sont devenues elles-mêmes quiescentes, étant carencées de leur anabolite spécifique, l'apport œstrogénique naturel devant même inférieur à celui du sexe mâle dès la cinquantaine. L'œstrogénothérapie constitue chez la femme âgée une étonnante mais réelle hormonothérapie antagoniste, les colonies cellulaires ayant été progressivement soumises à une stimulation naturelle mâle. Les colonies femelles, devenues involutionnelles par prévalence des androgènes, sont de nouveau mobilisées, sti-

*La formation d'hormones stéroïdes dans l'organisme féminin, si l'on prend pour critère l'excrétion de leurs différents métabolites, est caractérisée au cours de la vieillesse par la forte diminution des œstrogènes. On retrouve alors une gamme d'hormones similaire à celle de l'homme.*



*Excrétion totale d'œstrogène en unités-rat par 24 h, chez l'homme et la femme. (G. PINCUS, dans E.T. Engle et G. Pincus : « Hormones and the Aging Process », 1956, 6.)*

mulées, et recouvrent leur rôle de récepteurs actifs de la stimuline.

Il est évidemment difficile d'admettre que la femme âgée soit biologiquement plus virile que l'homme, mais c'est un fait.

Cette rejuvénalisation des colonies femelles provoque une dérivation de la stimuline hypophysaire, supportant leur nouvelle cytopoièse, et diminue d'autant le reliquat disponible, et de plus en plus limité avec l'âge qui en tarit la sécrétion, pour la néogénèse concurrente.

b) De plus, chez la femme âgée, la pullulation dysplasique augmente anormalement la réceptivité. Progressivement, après avoir capté les anabolites normaux, dont la sécrétion est limitée, la dysplasie en arrive à fixer et cataboliser les précurseurs stéroïdes. Nous avons vu que cette captation a donné naissance au mythe de la « stéroïdogénèse tumorale » mammaire, et quelles variétés de stéroïdes on pouvait déceler dans la dysplasie. Cette réceptivité abusive pour les stéroïdes est donc anormalement prédatrice. L'ensemble des colonies cellulaires du soma en est frustré et cette carence participe au marasme physiologique progressif.

L'apport artificiel d'oestrogènes, en satisfaisant l'avidité de la dysplasie pour son anabolite normal, évite ou réduit le catabolisme des autres stéroïdes et de leurs précurseurs. Ce faisant, il restitue aux autres colonies somatiques un apport normal et induit un effet eutrophique.

En fin de compte, le potentiel sécrétoire stimulateur de la préhypophyse est limité par sa faible masse cellulaire, qui est inférieure à un gramme. Il ne peut supporter la cytopoièse active de multiples colonies. Et si l'on induit, ou stimule, la cinétique cellulaire de néo-récepteurs, on réduit la dynamique de ceux qui sont déjà actifs.

C'est le même mécanisme de dérivation qui interdit à deux cancers différents de coexister en évolutivité simultanée. Et l'on sait quel caractère exceptionnel a une telle constatation.

Et quand, de surcroît, on institue par une hormonothérapie antagoniste un feed-back artificiel — les gonadotrophines étant les mêmes dans les deux sexes — on instaure par ce véritable placebo une quiescence de l'anabolite initialement responsable de la néogénèse.

On comprend aussi pourquoi ces effets sont nécessairement temporaires, même s'ils sont prolongés. Après un délai variable, la modulation somatotrope se renforce, d'autant plus intense que la flexion gonadotrope est inhibée artificiellement. Les néo-récepteurs acquièrent en outre toute la maturité organo-génétique dont ils sont capables, leur cytopoièse se réduit donc, ainsi que leur réceptivité. Et l'évolutivité de la dysplasie reprend. A moins qu'avec le temps gagné, et l'âge avançant, le tarisse-

ment physiologique de la sécrétion hypophysaire ne se complète. « La durée de l'amélioration est variable. Elle se manifeste pendant quelques mois, voire même dans les cas les plus heureux pendant un ou deux ans. Quand la rechute survient, il est absolument inutile d'augmenter les doses » (Demaille).

On peut prévoir, parce que biologiquement cohérent, que l'hormonothérapie antagoniste sera un jour appliquée à la totalité des néogénèses somatiques, parce que l'organogénèse de toutes les colonies est hormono-dépendante à des degrés divers. Même les moins cinétiques, comme les lipocytaires, sont sensibles à l'hormone antagoniste comme en témoignent les remaniements de la distribution adipeuse. L'effet dérivateur sur la stimuline hypophysaire sera identique, mais la déplétion de la modalité gonadotrope provoquera un renforcement de la flexion somatotrope, sans l'avantage de minorer l'apport anabolique de la colonie. L'effet inhibiteur sur la néogénèse sera donc réduit dans le temps, correspondra au délai nécessaire pour stimuler les îlots cellulaires involutionnels, avec le risque d'un phénomène de rebond, d'une stimulation majorée de la néogénèse lorsque la maturité organo-génétique de ces néo-récepteurs sera acquise. C'est d'ailleurs ce qu'évoquent les tentatives d'hormonothérapie antagoniste dans le cancer laryngé.

Il est prévisible qu'une telle procédure se fera par doses élevées, rapidement hyperplasiantes des néo-récepteurs, mais qu'elle se limitera, en raison de son action temporaire, à un objectif de freination momentanée de formes évolutives.

Il est toutefois biologiquement licite d'envisager une action directe sur la dynamique cellulaire. Reprenons l'exemple de la colonie lipocytaire. Son hormono-dépendance se traduit par une différence des îlots cellulaires actifs entre l'homme (paroi abdominale, sous-mandibulaire) et la femme (fesses, face interne des cuisses, aire pectoro-mammaire), traduisant une sensibilité allélique variée de la cellule adipeuse suivant sa topographie. On peut d'ailleurs à volonté stimuler l'hyperplasie des groupements antagonistes comme on le constate au cours des traitements œstrogéniques chez l'homme affecté d'un cancer de prostate, ou le constater lorsque le groupement allélique de la cellule est altéré en cas de caryotypie non sexuellement conforme au statut hormonal, comme dans le « testicule féminisant ».

Supposons le cas d'un liposarcome survenant chez l'homme. Il a de grandes chances d'affecter un îlot dynamique. Si l'on inverse le statut hormonal du sujet, on provoque une hyperplasie d'îlots jusqu'alors involutionnels et qui deviennent les récepteurs de l'anabolite de la colonie. La dysplasie, née d'un îlot masculino-dépendant, en conserve la même sensibilité allélique virile particulière ; sa réceptivité à l'anabolite est donc minorée par rapport à celle des néo-récepteurs. Si l'âge du sujet exclut l'action d'une stimulation hypophysaire, on peut attendre de cette procédure une mise en quiescence de la dysplasie.

### C. - Sénescence avancée.

On peut poser que toute hormonothérapie efficace est nécessairement antagoniste et que, dans cette procédure, le sexe importe moins que le statut hormonal, et la flexion organogénétique qu'il conditionne, atteints par le malade. Et ils varient avec le temps.

Chez la femme âgée, postménopausique, l'empirisme et la statistique ont promu les œstrogènes. Mais l'indication n'est

pas définitive et « ce sont les androgènes qui donnent surtout des rémissions chez les malades très âgés » (Mathé).

C'est évidemment déconcertant, d'autant plus que, pour faire la perplexité du thérapeute, il s'avère que les dérivés cortisoniques sont aussi indiqués à cette période de vie (cf. tableau p. 78) alors que les dérivés cortisoniques favorisent la diffusion et la prolifération métastatiques.

Le mécanisme n'en est déroutant qu'en apparence. Observons de nouveau les courbes.

A la sénescence avancée, la sécrétion hypophysaire est tarie et toute action directe ou dérivatrice pour la réduire est inutile. En outre, l'apport anabolique œstrogénique est effondré depuis longtemps.

Par contre, les androgènes progressent et l'adrénostérone de la surrénale y joue un rôle dominant (« elle fait preuve, dans le test de la crête de coq, d'une activité égale au cinquième de celle de l'androstérone elle-même »). A cette phase de vie, la femme a un statut hormonal et une flexion organo-génétique normalement virilisés, biologiquement plus même que l'homme. Même si l'esprit répugne à cette évidence, surprenante, il convient de l'admettre. (Cf. courbe p. 109).

La dysplasie végète alors sans support hypophyso-stimulateur d'une cytopoïèse active, comme une culture de tissu placée en milieu physico-chimique favorable. De plus, elle est frustrée de son anabolite œstrogénique normal. Elle capte donc les seuls stéroïdes disponibles, androgènes et corticoïdes. C'est leur fixation et leur catabolisme qui simulent une « stéroïdogénèse tumorale ».

a) Un apport d'androgènes établit un feed-back, freinateur de la dysplasie, en instaurant un équilibre homéostatique artificiel.

b) Le surcroît d'anabolisme qu'il constitue ne provoque pas de stimulation cytopoïétique de la néogénèse, le support hypophysaire nécessaire à toute hyperplasie étant disparu à cet âge.

c) L'apport de corticoïdes est aussi une hormonothérapie de prédilection, car il corrige et compense la carence qui affecte les autres colonies de l'économie, frustrées de leur anabolite stéroïde indispensable par la captation privilégiée à laquelle procède la dysplasie. Son effet eutrophique est immédiat. Il s'y ajoute une participation à l'équilibre homéostatique stéroïdo-dysplasique, freinatrice de la cytopoïèse dysplasique.

20. — De tous les problèmes que pose la néogénèse mammaire, il en est un, fondamental, dont il est curieux qu'il ne soit guère posé depuis qu'Imbert l'évoqua il y a 25 ans : « Il est permis de se poser cette question : quelles sont les causes de

la mort ? Elle s'explique aisément en cas de métastase et surtout de généralisation. Mais il est plus difficile de l'expliquer dans d'autres cas qui ne comportent en apparence aucun trouble organique profond, puisque l'organe atteint est précisément le plus inutile à la vie et à la santé de l'individu. La mort est difficilement explicable quand la récurrence se borne au foyer primitif et se manifeste par de petits foyers cutanés parfois nombreux ou par des ganglions ne causant ni douleurs ni œdème. Il me paraît certain que la cellule cancéreuse elle-même émet une sécrétion toxique. »

Comment donc s'explique l'action mortelle de la néogénèse ?

— Dès que la basale est franchie, les cellules dysplasiques forment une glande endocrine, anormale, surnuméraire, monstrueuse parce que l'organisme n'y est pas adapté. Et c'est tout le drame. Cette action endocrine est double. Elle procède du drainage vasculaire direct des cadavres cellulaires, qui constituent des cyto-nécro-hormones, et des produits métabolisés par la néogénèse, en particulier les catabolytes des stéroïdes que la dysplasie fixe.

Cette réceptivité pour les stéroïdes, normale de par la nature histologique de la cellule, s'effectue alors dans des conditions topographiques aberrantes, et avec une laxité progressive dans le choix lorsque la pullulation cellulaire excède l'apport anabolique œstrogénique naturellement limité.

La « stéroïdogénèse tumorale mammaire » n'est en réalité que le constat de la fixation par la dysplasie des stéroïdes œstrogéniques, puis androgéniques et de leurs précurseurs (comme en témoignent les éliminations urinaires chez la femme cancéreuse), voire même corticoïdes.

Du fait de cette novation endocrine, l'organisme est frustré des stéroïdes dont il a besoin. L'asthénie, l'amaigrissement, le subictère et le marasme physiologique s'accroissent jusqu'à la léthalité.

En dépit de la variabilité dans le temps du statut hormonal de la malade et de celui de la réceptivité tumorale, des lignes directrices, des cloisons catégorielles essentielles, peuvent être définies. Et tout thérapeute adaptant son action à cette variabilité a, à son actif, des cas où une hormonothérapie successivement antagoniste, agoniste, substitutive ou simultanée a entraîné des effets spectaculaires par leur durée.

21. — Influence du côté.

Les cancers gauches sont plus fréquents que les droits, soit 55,5 % à gauche et 44,5 % à droite.

« Aucune explication ne paraît possible de ce fait. Il ne mériterait pas l'attention, s'il se trouvait confirmé par la prédis-

position du côté gauche dans la première localisation des cancers bilatéraux : 64 % à gauche contre 36 % à droite. »

Cette particularité curieuse de la dynamique cancéreuse est restée à l'état de constatation sans avoir retenu une profonde attention des observateurs. Elle n'est pas dénuée d'intérêt biologique. Quel en est son déterminisme ?

— Nombre de cellules dysplasiques sont induites à chaque instant, dans une proportion approximative de 1 pour 1.000 mitoses. Elles constituent un stock de cellules fragiles, de viabilité nulle ou réduite et dont la lignée s'éteint après quelques divisions. Au cours de leur vie brève, elles sont disponibles pour une promotion et une fixation.

Si la colonie cellulaire se trouve dans des conditions telles qu'une néogénèse supplétive devienne nécessaire, la compétition de la dysplasie avec la lignée saine disparaît, de « fermée » elle devient « ouverte ».

Quand la première cellule dysplasique est fixée, sa pullulation inhibe les chances de développement d'autres dysplasies. Leur promotion n'aurait en effet aucune justification biologique, la suppléance étant déjà assurée ; au surplus, la néogénèse captant l'anabolite stimulateur interdit la cytopoièse active d'autres congénères.

Quelle est la première cellule dysplasique ainsi privilégiée ?

— Celle qui est la mieux placée dans sa compétition avec ses voisines orthoplasiques. A cet égard, l'hypoxie constitue un facteur essentiel intervenant dans cette compétition, car la cellule orthoplasique ne peut assurer sa division qu'avec un apport oxygéné suffisant, alors que la cellule dysplasique y est par contre indifférente (Warburg).

Ainsi, lorsque l'équilibre anabolisme-réceptivité de la colonie requiert la suppléance d'une néogénèse, parmi des milliers de cellules mutées susceptibles d'être induites, l'élue sera celle qui la première dominera ses voisines orthoplasiques. Toute localisation comportant une hypoxie constitue un foyer privilégié. C'est pourquoi les foyers cicatriciels, séquelles de traumatisme, de mastite, d'abcès ancien, d'hématome, sont les plus favorables à l'éclosion de la néogénèse.

On devrait constater une légère flexion statistique en faveur des localisations néoplasiques droites, en raison de la prédominance droitrière de la fonction des membres supérieurs qui favorise les traumatismes de ce côté. Et pourtant c'est l'inverse qui est observé. C'est donc qu'un facteur constitutionnel favorise l'hypoxie mammaire gauche, tous les autres éléments étant identiques pour chaque côté. Quel est ce facteur différentiel ?

— C'est la différence fondamentale de circulation artérielle, et donc de potentiel oxyphorique de la vascularisation entre les deux côtés.

« La partie interne de la mamelle est irriguée par les branches perforantes de la mammaire interne. Les parties externes et inférieures reçoivent leurs artères des branches de l'axillaire. La sous-clavière gauche est plus longue que la droite, de tout son trajet intrathoracique » (Gérard).

A cette différence anatomique qui favorise les branches d'amont par rapport à celles d'aval s'ajoute une différence fonctionnelle. « La crosse aortique présente, chez le vieillard, une deuxième dilatation qui siège à l'union des parties ascendante et horizontale de la crosse. Cette dilatation, appelée " grand sinus de l'aorte ", augmente à mesure que le sujet avance en âge » (Rouvière). De sorte que la pression de l'onde systolique sur la paroi aortique est différente en amont et au-delà de cette dilatation sinusale. Cette différence renforce l'effet de la constitution anatomique privilégiant déjà le côté droit.

Il est obligatoire que les constats statistiques de néogénèse traduisent cette différence de potentiel oxyphorique entre les deux côtés.

On peut même présumer — sans qu'à notre connaissance le contrôle statistique en ait été établi — que, cette différence s'accroissant avec l'âge, la prédominance gauche du cancer mammaire doit s'accroître avec l'âge.

22. — Le rôle du traumatisme dans l'éclosion d'une néogénèse est aussi certain que son mécanisme en reste obscur. « Nous interprétons mal les facteurs étiologiques tels que le rôle éventuel du traumatisme » (Fauvet). « Sans doute agit-il en ouvrant les voies vasculaires ou lymphatiques. »

On peut difficilement retenir cette explication car la carcinémie est extrêmement précoce et apparaît au stade initial de la néogénèse, dès que la basale est rompue, et il faut bien que les cellules soient drainées par le réseau lympho-vasculaire.

En réalité, soit à la phase de l'hématome, soit au stade ultérieur de l'organisation fibreuse cicatricielle, le traumatisme détermine un foyer d'hypoxie. Il n'a en lui-même aucun rôle d'induction directe de la néogénèse.

Mais si le statut biologique de la colonie requiert une telle induction, ce foyer d'hypoxie favorise la promotion des cellules dysplasiques qui s'y trouvent et sont privilégiées dans leur compétition avec leurs voisines saines.

Dans nombre de cas de cancer mammaire pour lesquels la notion d'un traumatisme antérieur est établie, ce facteur détermine la localisation de la tumeur et non son induction.

23. — Le cancer du sein chez l'homme. — Exceptionnel, il étonne par son extrême gravité.

La dynamique cellulaire explique ces caractères.

La colonie mammaire est involutionnelle et hypoplasique chez l'homme. Mais si l'anabolisme stimulateur est excessif, il induit une néogénèse supplétive. « L'apparition de cancers du sein a été constatée en particulier par Scarff, Smith et Fitzsimons chez des ouvriers affectés à la fabrication d'œstrogènes de synthèse » (Courtial).

Quand la néogénèse survient, la compétition avec la lignée orthoplasique bascule rapidement en faveur de la dysplasie, le potentiel de réceptivité de la masse cellulaire saine étant notablement minoré par rapport à celui de la femme. La dominance et l'évolution de la néogénèse sont donc moins inhibées et moins freinées que chez la femme.

On peut même présumer qu'en raison de l'involution organogénétique de la colonie mammaire masculine, le débordement rapide du potentiel de réceptivité de la colonie favorise la bilatéralité de la néogénèse, exceptionnelle chez la femme. C'est ce que l'on constate en effet et « chez l'homme traité par les œstrogènes pour cancer de la prostate on a signalé l'apparition de cancers mammaires, volontiers bilatéraux. (Darget, Seeman, Abramson, Gardini, Liebegott, Corbett, Mac Even, Claisse, etc.) » (Juret).

#### 24. — Le « coup de fouet » chirurgical.

L'ablation de la masse tumorale s'est imposée comme élément fondamental de la thérapeutique du cancer mammaire. Et pourtant son effet n'est pas toujours curateur. Lorsque la néogénèse est évolutive, son exérèse aboutit à un résultat opposé au but que l'on se fixait.

C'est « le coup de fouet » chirurgical : « le principal intérêt des formes aiguës du cancer vient de ce qu'elles apparaissent souvent aggravées par un acte opératoire » (Redon) et « il est classique d'observer que l'ablation de la tumeur primitive amène l'accroissement des métastases » (Fauvet). Déjà Hippocrate observait cette particularité de la dynamique cancéreuse : « Il est préférable de n'appliquer aucun traitement aux malades atteints de cancers ; en effet, si on les traite, leur mort est rapide, et si, par contre, on ne les traite pas, leur vie est prolongée. »

On admet que la poussée évolutive observée après exérèse d'une tumeur primitive active est due à la libération, provoquée par la section des vaisseaux, de cellules néoplasiques dans le réseau circulatoire.

Il n'en est rien.

En effet, on ne peut incriminer l'acte opératoire en tant que tel :

— La chirurgie cancéreuse comporte une règle fondamentale : le débord large en tissu sain.

— Elle utilise systématiquement le bistouri électrique qui provoque une obturation immédiate des lumières vasculaires avec hémostase.

— La septicémie néoplasique est contemporaine de la rupture de la basale, c'est-à-dire qu'elle est extrêmement précoce et survient au stade paucicellulaire. Et pourtant ces cellules migrantes ne prolifèrent pas nécessairement, ou prolifèrent dans des délais tels que les sections vasculaires opératoires ne peuvent être incriminées.

Seule la dynamique cellulaire éclaire le mécanisme de l'effet stimulateur, opposé à l'objectif thérapeutique, que provoque l'exérèse d'une tumeur primitive active.

Un cancer localisé est en cytopoïèse active, et donc en phase évolutive, tant que sa masse cellulaire totale, ortho et dysplasique, n'a pas un potentiel de réceptivité suffisant pour équilibrer l'apport des anabolites. Un stade de quiescence survient lorsque cet équilibre est atteint.

La réponse de la dysplasie est prioritaire, plus immédiate que celle de la lignée orthoplasique parce que dégagée de toute régulation nerveuse, ce qui lui fait assumer progressivement l'exclusivité de cette réponse, en induisant simultanément la quiescence orthoplasique. Et le cercle vicieux se complète, la carence réceptrice de la lignée saine renforçant l'effectivité de la dysplasie.

Lorsque l'on procède à l'amputation d'une masse réceptrice dont la cytopoïèse active témoigne de la recherche d'un équilibre, on accentue, ce faisant, le déséquilibre entre l'anabolisme et la réceptivité. Des îlots métastatiques encore paucicellulaires, d'implantation fragile, apportent leur suppléance de réceptivité, et leur hyperplasie les fait émerger à la traduction clinique. Ils rétablissent un équilibre précaire du couple anabolisme-réceptivité.

C'est pourquoi Redon observe que le « coup de fouet » postopératoire est d'autant plus foudroyant que la tumeur présente des signes cliniques d'évolutivité aiguë.

Pour quelles raisons n'observe-t-on pas le même phénomène lorsque l'élimination de la masse cancéreuse n'est pas effectuée par l'exérèse, mais par chimiothérapie ou radiations ?

La cytolyse obtenue par ces procédés a une traduction biologique tout à fait différente.

a) La radiation agresse le génome de la cellule qu'elle stérilise en réduisant sa fécondité par une altération incompatible avec le maintien d'une descendance. La cytolyse n'intéresse que les cellules en phase mitotique, dont la garniture chromatique est reconstituée et offre une cible aux radiations. Elle est progressive et n'implique pas un brusque déséquilibre du couple

anabolisme-réceptivité, qui serait inducteur d'une prolifération rééquilibratrice.

b) De plus, cette action caryoclassique n'est pas biologiquement neutre. Le cancer a une fonction endocrine du fait de son aberrance anatomique. Et en tant que glande endocrine il répond à une régulation par feed-back.

Les cadavres cellulaires constituent des cyto-nécro hormones, qui stabilisent par leur concentration tumorale la prolifération d'îlots métastatiques, jusqu'à ce que les émonctoires les éliminent. Ce qui explique le phénomène fréquent de stabilisation des foyers métastatiques lors qu'une irradiation pourtant limitée à la tumeur primitive. L'exérèse chirurgicale ne permet pas cette concentration humorale freinatrice.

c) Au contraire, l'acte chirurgical s'accompagne d'une déperdition sanguine. Même compensée par une injection de plasma, elle réduit la concentration en déchets cellulaires ou métaboliques spécifiques de la colonie cellulaire.

Suivant un mécanisme général parfaitement défini en biologie expérimentale, cette moindre concentration déclenche immédiatement une poussée évolutive jusqu'à ce que soit rétabli l'équilibre homéostasique entre la masse cellulaire et la concentration sanguine en catabolites. C'est l'équivalent de la stimulation, succédant à un lavage du milieu, d'une culture artificielle de cellules.

C'est pourquoi « nous évitons chez un malade en phase de progression l'agression chirurgicale. Nous préférons commencer par une thérapeutique moins agressive, chimique ou par les radiations » (Denoix).

C'est pourquoi aussi on assiste, lorsqu'elles sont anatomiquement possibles, à un retour en force des interventions de dérivation. C'est le résultat d'une immense somme d'expériences et de tentatives. « Les opérations de dérivation ont amené une régression, voire une disparition totale contrôlée histologiquement de la tumeur » (Fauvet). « Les gastro-entérostomies, les dérivations intestinales (Sauerbruch, Trickler, Eckes) pour cancers inextirpables peuvent amener des rémissions prolongées et même des guérisons. » Et cela en raison d'une procédure qui associe deux effets :

1. — En évitant la perte brusque d'une masse cellulaire réceptrice, la dérivation évite la prolifération d'une masse identique encore plus topographiquement aberrante.

La frontière de l'indication de l'exérèse est fixée par la possibilité, pour la masse orthoplasique résiduelle, de reprendre sa dominance dans la réceptivité et de l'assumer sans suppléance.

L'exérèse incapable de modifier la compétition des masses ortho et dysplasiques dans ce sens ne fait que promouvoir une poussée évolutive.

2. — En outre, en excluant fonctionnellement l'organe, la dérivation réduit sa dynamique cellulaire. Cette quiescence minorise la réceptivité et singulièrement celle, privilégiée, de la dysplasie.

25. — Loi de Moutier Kitain. « On constate généralement une relation inverse entre le volume de la tumeur et celui des métastases. »

C'est encore le déterminisme fondamental que régit le rapport anabolisme-réceptivité qui éclaire cette « loi » d'observation de la dynamique cancéreuse.

L'hyperplasie compensatrice que constitue le cancer se traduit par la néogénèse d'une masse cellulaire additionnelle, complémentaire de la masse orthoplasique, et suffisante pour assurer la réceptivité des anabolites de la colonie.

Si la masse tumorale primitive suffit à assumer cette suppléance, l'essaimage métastatique n'a ni justification biologique, ni donc incitation cytopoïétique.

Inversement, si les métastases se développent électivement, la tumeur primitive n'est pas stimulée.

Pendant une certaine période, avant l'explosion évolutive terminale, cet équilibre se maintient.

C'est le mécanisme déjà invoqué par Ehrlich, celui d'une « répartition variable d'une masse fixe de produits indispensables, expliquant la disproportion classique entre une minuscule tumeur gastrique et l'énorme métastase hépatique, ou la flambée métastatique qui peut suivre l'ablation de la tumeur primitive » ; en observant toutefois que dès que l'équilibre biologique est obtenu entre les apports anaboliques et le potentiel de réceptivité, un freinage s'opère temporairement.

26. — Loi de Guilbert. — « Au cours du traitement de la généralisation osseuse, on observe un mouvement de bascule : une métastase disparaît, tandis qu'une autre se développe. »

Les métastases ostéophiles se prêtent à l'observation de cette « loi » que l'examen radiographique peut contrôler.

Quel est le statut biologique de la néogénèse quand son évolution aboutit à la généralisation ?

La masse dysplasique a pris en charge la réceptivité exclusive de l'apport anabolique. Celui-ci est nécessairement limité, même si l'on tient compte de précurseurs éventuels susceptibles d'être fixés et métabolisés.

a) L'équilibre entre l'anabolisme et la réceptivité étant établi, la cytopoïèse s'estompe. Cet équilibre est toutefois précaire. En effet, chez le sujet non sénescant, dont la sécrétion hypophyso-stimulatrice n'est pas tarie, les îlots métastatiques se comportent comme des cultures artificielles de cellules placées dans des conditions physico-chimiques idéales. Leur hyperplasie est favorisée par la stimuline hypophysaire comme on le constate in vitro pour toute espèce de cellule. La masse dysplasique reste donc cinétique, sans aucune finalité biologique. Elle ne présente

aucune tendance spontanée à limiter sa prolifération. Seule l'involution hypophysaire est capable de réduire cette cytopoïèse normale et ce phénomène participe à la moindre évolutivité du cancer du vieillard, dont la sécrétion hypophysaire est tarie.

Par contre, un mécanisme freinateur humoral intervient. Le cancer a acquis une fonction endocrine par son aberrance topographique, quel que soit son type histologique. Un équilibre homéostatique régi par feed-back s'établit donc, comme pour toute colonie endocrine ou toute culture cellulaire, entre la masse cellulaire dysplasique et la concentration de son milieu de culture en ses propres déchets, qu'ils soient métaboliques ou cyto-nécro-hormonaux.

b) Mais l'économie n'est pas un milieu clos, et cet équilibre est malheureusement instable en raison du jeu des émonctoires. Il participe toutefois à éviter l'évolutivité aiguë de toutes les formes cancéreuses. « En clinique, on a, depuis longtemps, noté que l'évolution des tumeurs malignes n'est pas progressive et inéluctable. Il existe, en effet, des phases d'évolution rapide alternant plus ou moins avec des phases de quiescence » (Denoix).

c) Si cet équilibre est rompu par la cytolyse partielle, provoquée par la thérapeutique, de la masse cellulaire, une prolifération additionnelle se produit dont le but est son rétablissement, par un mécanisme de feed-back. C'est l'équivalent d'un repiquage, ou d'un lavage du milieu, en culture artificielle de cellules.



La dynamique de la néogénèse mammaire correspond aux données d'observation.

Il est intéressant de considérer une néogénèse dont le déterminisme communément admis est en contradiction avec les phénomènes cliniques et les statistiques. Et, à cette occasion, de définir le cheminement qui, en appliquant le concept supplétif, accède à la pathogénie.