

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

XII

La Stratégie

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

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

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

Il faut alors successivement

le circonscrire et l'isoler

le filtrer

le détruire.

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

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

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

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

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

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

L'impact des armes est alors maximum.

Ce qui se traduit par la réalisation successive de

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

Prise de Contrôle de la Cinétique Cancéreuse

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

Ce qui implique

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

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

1° Isolement de la Néogénèse

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

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

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

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

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

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

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

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

A - ISOLEMENT ANATOMIQUE.

1° - La déconnection peut être spontanée

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

B - ISOLEMENT BIOLOGIQUE.

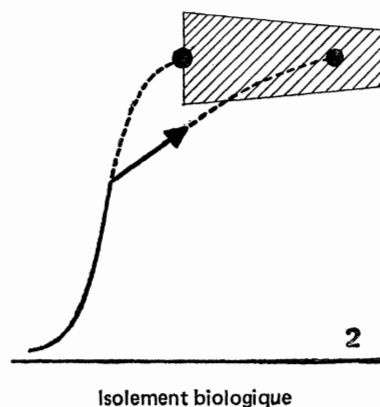
Il est nécessaire pour parfaire l'isolement de la néoplasie.

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

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

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

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



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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

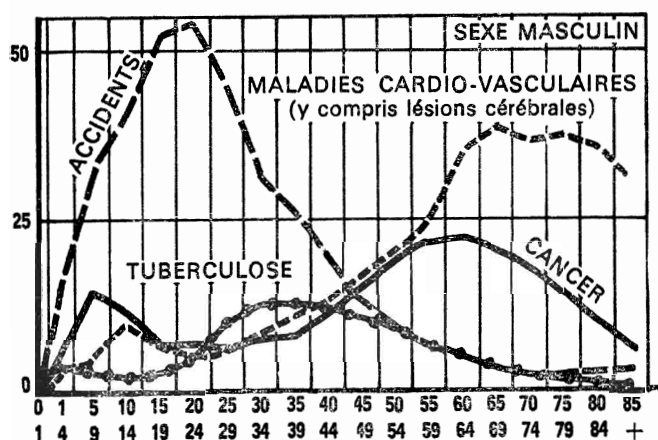
Ce qui explique un phénomène à première vue paradoxal. Il semblerait en effet que le sujet âgé doive résister moins longtemps au cancer. Car la réduction de ses parenchymes diminue le potentiel cellulaire nécessaire au maintien des constantes homéostasiques et, de plus, ses émonctoires sont moins aptes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

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

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

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

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



Sur ce graphique, les taux de mortalité d'après ses différentes causes principales sont évalués par tranches d'âge de 5 ans et rapportés dans chaque tranche à 100 décès généraux. On remarque l'importance des décès par accidents jusque vers 40 ans. Mais celle des affections cardio-vasculaires s'accroît très fortement avec l'âge et atteint son maximum chez le vieillard; elles deviennent alors la cause principale de décès. (D'après Candiotti et Moine.)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

8° - De sorte que l'hypophysiolyse

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

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

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

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

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

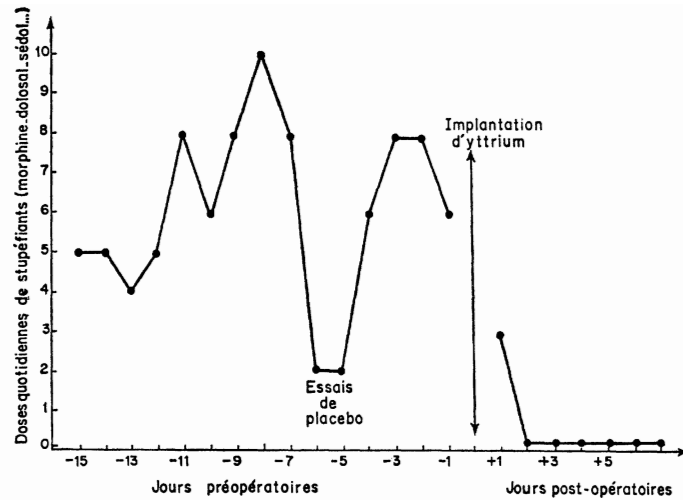
Pourquoi n'y procède donc t-on pas ?

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

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

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

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



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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

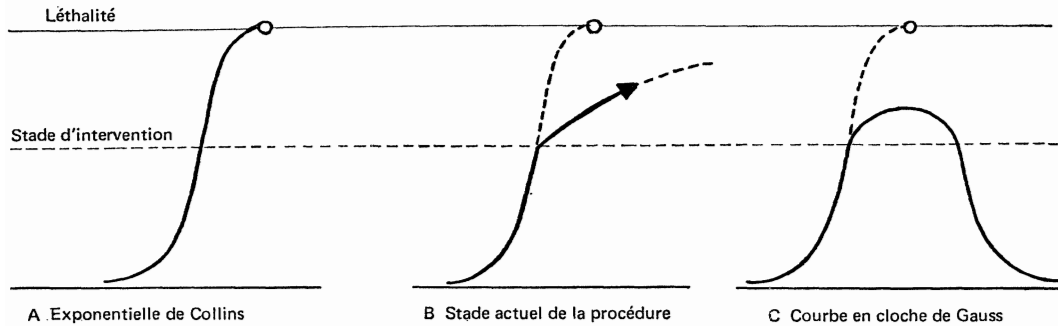
11° - Le tarissement de la stimuline hypophysaire n'agirait-il qu'en supprimant les anabolites hormonaux dont elle commande la sécrétion ?

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

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

*
**

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



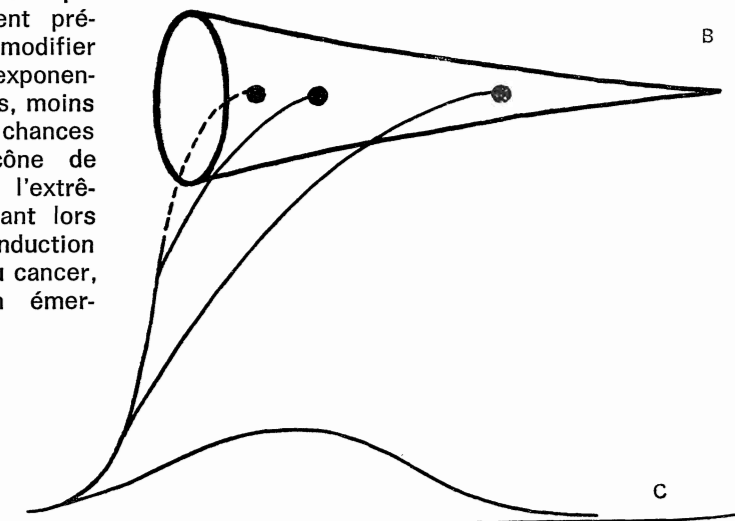
1° - L'anabolisme stimulateur étant éliminé ou réduit, la courbe de Collins est infléchiée sur l'abscisse du temps.

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

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

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

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



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

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

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

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

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

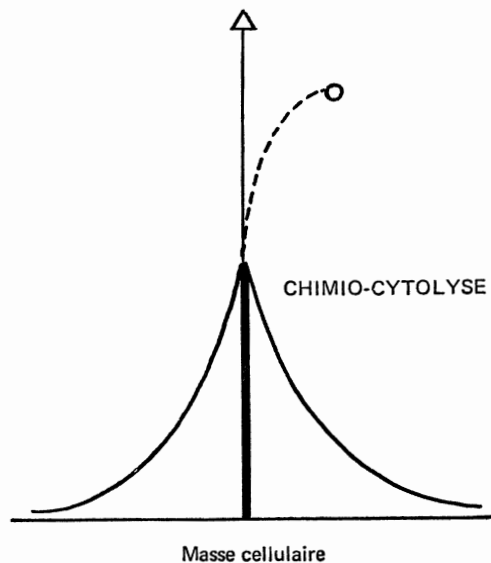
3° - Aucune réduction de la masse cancéreuse n'a été induite mais, dès ce stade, il semblerait que la chimiothérapie soit capable d'arrêter la progression de la courbe de Collins.

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

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

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

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



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

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

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

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

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

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

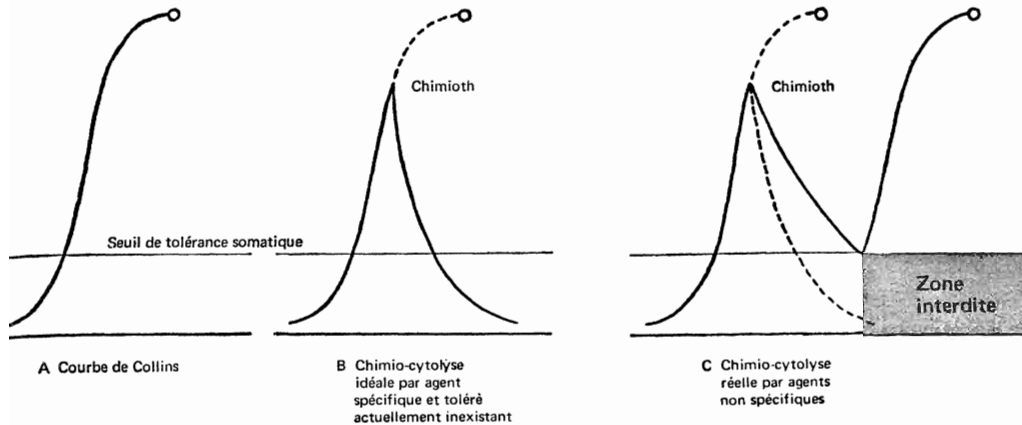
- b - Pourquoi cet épuisement d'une colonie orthoplasique essentielle survient-il avant celui du clone dyplasique ? - En raison de la différence de leur dynamique.

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

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

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

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



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

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

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

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

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

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

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

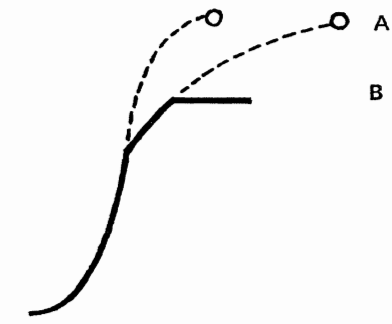
Il est d'ailleurs évident que l'éradication de la " dernière cellule " n'est pas indispensable. Car la dernière cellule, c'est aussi la première d'un clone. Et la vie n'existerait pas. Car, avant même le stade néo-natal, l'individu fourmille à l'état permanent de mutations dont nombre d'entre elles portent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

*
**

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

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

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



*
**

2° Stabilisation

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

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

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

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

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

Ce qui éclaire divers phénomènes :

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

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

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

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

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

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

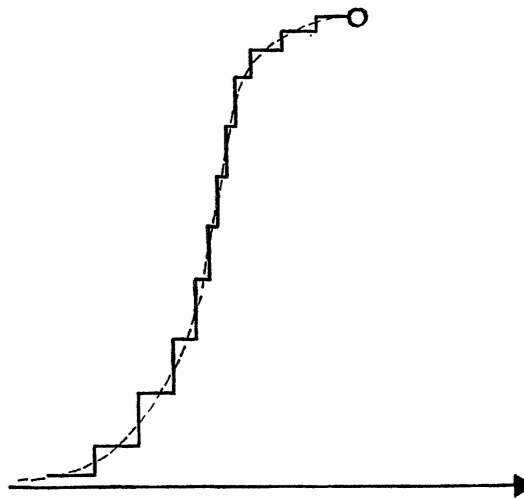
Dans le cas de l'exérèse, l'équilibre homéostatique est brusquement rompu. Une active cytopoïèse compensatrice, destinée à le rétablir, s'institue immédiatement.

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

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

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

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



*
**

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

Comment agir ?

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

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

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

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

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

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

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

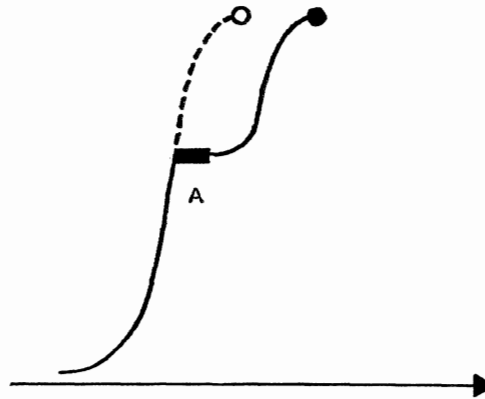
- a - Toutes les **thérapeutiques tissulaires autologues** aboutissent à augmenter la concentration plasmatique en déchets cyto-métaboliques, ce qui freine temporairement le processus végétatif en faisant agir le mécanisme général de feed-back dont elles constituent une modalité d'application.

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

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

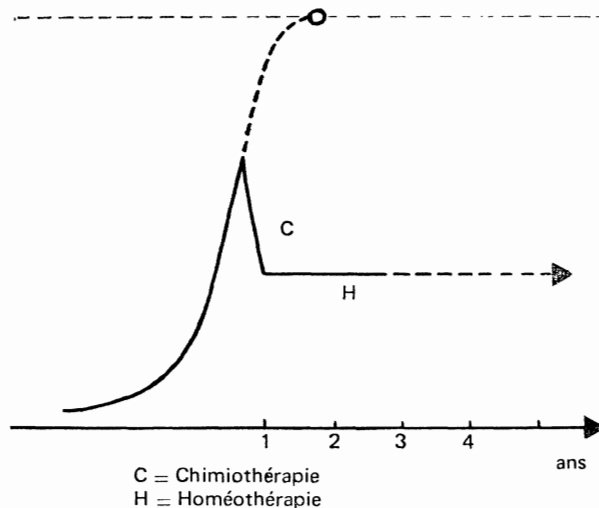
malades de cancer du sein ont été suivies ; 34 malades opérées de même avec cancers de même type, mais non vaccinées, servirent de contrôle. Le temps de survie des patientes vaccinées est beaucoup plus long que celui des autres malades" (C M. 11.6.66). "Il existe d'ailleurs dans la littérature des cas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

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



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

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



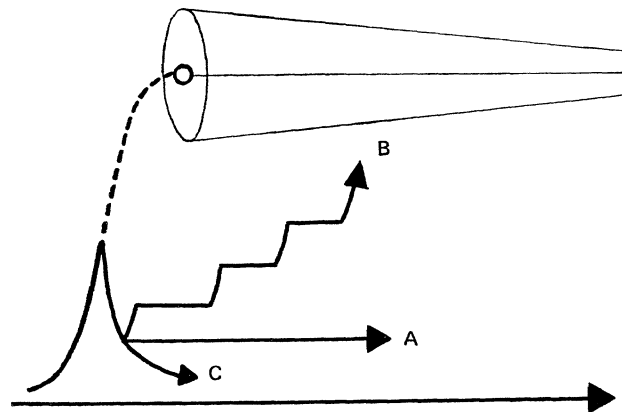
(Notons que le caractère allogénique du " placebo " homéostatique n'intervient pas ; la spécificité n'est pas requise et Binet l'avait déjà démontré pour la colonie orthoplasique par ses expériences d'hépatectomie partielle. Le délai de tolérance à l'injection de protéines étrangères et la " maladie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

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

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

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

A - Si l'inhibition est totale et maintenue, elle aboutira à l'extinction du clone après un long délai.



B - Incomplète ou discontinue, elle retarde l'accession de la courbe de pullulation au seuil de léthalité.

C - Si l'action éradicatrice préalable a été assez réductrice, l'extinction du clone est acquise et l'action inhibitrice superflue.

**

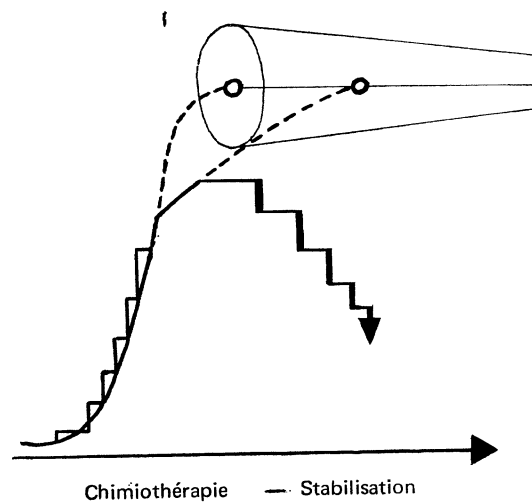
Comment intégrer le plus efficacement l'action inhibitrice sur la cinétique cancéreuse dans la procédure générale ?

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

a - soit établi le plateau sommital de la courbe de Gauss.

b - la chimiothérapie puisse être discontinuée, donc prolongée, et ainsi tolérée pendant le délai requis.

L'objectif de cette alternance de destruction et de stabilisation cinétique est de ramener la masse néoplasique à un niveau compatible avec la survie, et que cette dernière soit suffisamment prolongée pour que l'extinction du clone ait lieu. C'est viser à provoquer une réduction dont les paliers négativent ceux de la pente ascensionnelle de Collins .



c - Le quantum chimiothérapeutique reste le même, mais, étalé dans le temps

- il devient toléré

- il s'adresse à une masse dysplasique réduite à chaque palier.

- il devient surtout possible, à chaque phase de stabilisation, d'instaurer préalablement à l'action chimiothérapeutique suivante une protection spécifique de la lignée blanche. Nous en verrons ultérieurement le moyen. On évite, ce faisant, la leucopénie qui constitue l'écueil essentiel d'une chimiothérapie active, conjuguant divers agents, et prolongée.

**

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

Ils sont spécifiques et généraux.

A - PROCÉDES SPECIFIQUES.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Une telle culture est-elle possible ?

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

B - PROCÉDES NON SPÉCIFIQUES

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

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

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

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

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

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

Prenons un exemple.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

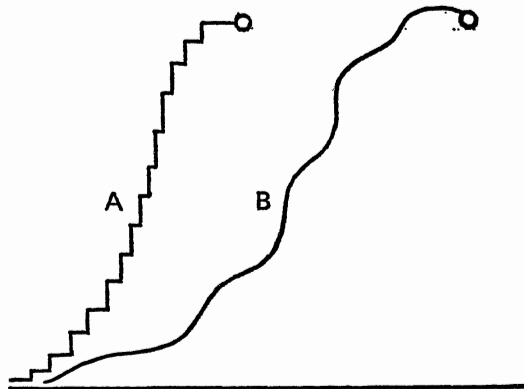
- Revenons à notre exemple. La masse réceptrice était surabondante, la formation de nécro-histolytes par radiations n'était plus stimulatrice mais freinatrice parce qu'induisant un feed-back artificiel.

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

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

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

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



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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Nous ne citerons ici encore que quelques expériences typiques.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

*
**

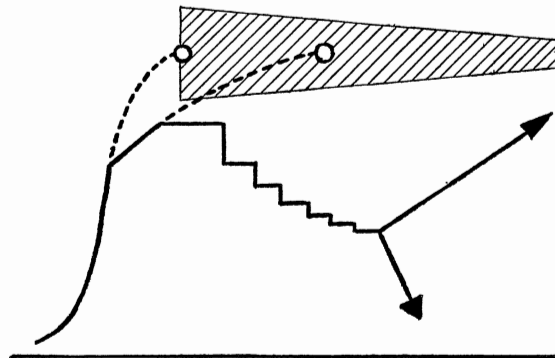
L'observation des facteurs susceptibles d'influer, sans cytolyse, sur la cinétique néoplasique excède les limites de cette étude.

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

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

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

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



Observons-en les raisons et les moyens.

3° Stimulation

Pourquoi stimuler le cancer ?

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

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

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

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

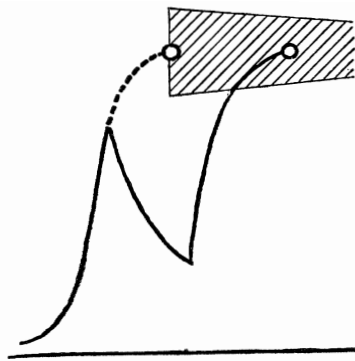
- Mais le renouvellement de l'arsenal médicamenteux est permanent et cet enrichissement permet de varier les agents, "d'utiliser la dernière drogue chimique pour les malades résistant aux précédentes". Or "les nouveaux produits anti-carcinogènes forment actuellement une vague montante. Dans une seule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

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

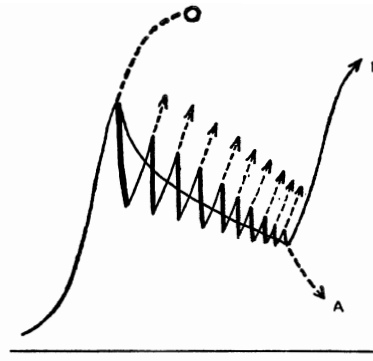
- Nullement. Certes, la cytolyse étant proportionnelle à la masse cellulaire active, plus cette dernière se réduit, plus la fraction cellulaire résiduelle que détruit chaque agression diminue. Mais on devrait normalement atteindre une raréfaction telle que le clône s'éteigne, aboutir sinon à la "dernière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

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

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

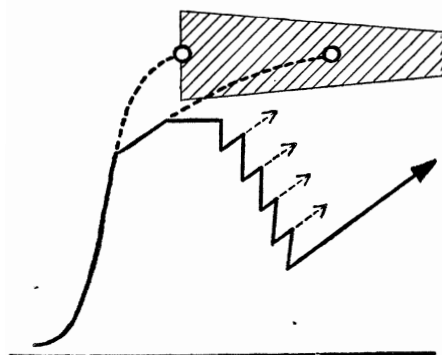


1

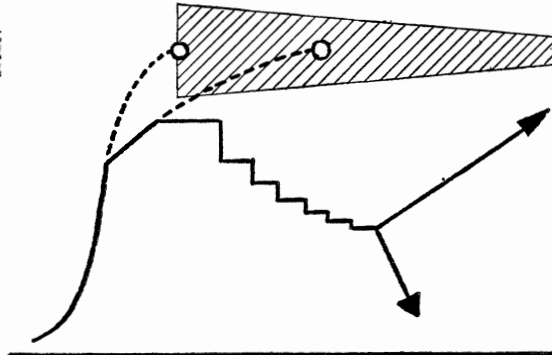


2

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



3



4

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

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

Nullement. Et "chez l'homme comme chez l'animal, la durée du cycle des cellules cancéreuses est à peu près la même que celle des tissus normaux ou à peine plus longue" (Frindel, Tubiana, Malaise) ; l'autoradiographie avec traceur tritié vient de prouver "que l'on pouvait différencier un tissu cancéreux d'un tissu normal par la fertilité anormale des cellules du premier nommé et non pas comme on le pensait auparavant par un accroissement de la vitesse de division cellulaire" (PM. 12-10-68).

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Cette notion apparaissant de prime abord paradoxale, puisque la pullulation passe pour indéfinie, requiert que l'on s'en explique.

La cellule saine, orthoplasique, détient un potentiel cinétique intrinsèque qui est limité. C'est-à-dire qu'elle est incapable de se diviser indéfiniment, tant in vivo qu'en culture. Son potentiel de division est épuisé après 30 à 50 mitoses en moyenne ; la structure du génome se disloque alors dans une aneuploïdie terminale.

- La cellule dysplasique détient de la cellule saine originelle un potentiel mitotique, déjà partiellement épuisé, et qu'elle transmet à sa descendance. La mutation ne la nantit pas d'un surcroît de potentiel intrinsèque, elle ne fait que dysréguler la division et précipiter le rythme des mitoses : c'est l'horloge qui sonne sans interruption et qui épuise d'autant plus rapidement la course encore disponible de la chaîne du poids. "Ainsi il existe un potentiel mitotique intrinsèque de la cellule qui persiste même en cas de mutation dysplasique".

C'est pourquoi la pérennité d'une cellule est un destin exceptionnel, possible en culture où la sélection s'effectue uniquement en fonction du potentiel cinétique, en dehors de toute contrainte métabolique, et qui peut aboutir à la promotion d'un clone méritant d'entrer dans un "repository", une collection.

Mais in vivo la sélection cellulaire s'effectue suivant d'autres conditions qui associent la réceptivité et la contrainte métabolique au potentiel cinétique. Nous venons d'observer la traduction de cette contrainte pour la métastase, qui tend à la différenciation. La pérennité est in vivo un destin encore plus exceptionnel qu'en culture, hormis au stade de rupture complète de tout équilibre homéostatique, quand l'économie n'est plus qu'un milieu de culture dont l'équilibre interne est totalement disloqué. Au demeurant, ce destin est impossible lorsqu'une procédure éradicatrice est en jeu, éliminant au fur et à mesure les cellules les plus cinétiques et ne leur permettant pas d'établir leur courbe de pullulation.

- Ce n'est donc pas en raison d'une filiation indéfinie qu'existe une pullulation néoplasique, mais en raison du fait que "chaque cellule néoplasique donne naissance à deux cellules-filles qui sont elles-mêmes génératrices" et l'on est toujours surpris du résultat qu'implique une progression arithmétique. (On sait que la cellule orthoplasique donne naissance à deux cellules-filles dont une seule sera génératrice).
- De sorte que le potentiel cinétique de la cellule métastatique est directement fonction de celui de la cellule primitive initiatrice du clône : "il existe une relation entre le temps de doublement de la métastase et le temps de doublement de la tumeur primitive ou même malade" (Marquès).

C'est pourquoi :

- chaque clône métastatique a une évolution identique : "Deux métastases de taille voisine chez le même malade exhibent des temps de doublement identiques" (id).
- cette progression s'effectue suivant le même profil, qui est exponentiel comme celui qui caractérise le clône tumoral primitif : "La croissance des métastases pulmonaires humaines s'effectue, pendant la période d'observation, selon un mode exponentiel" (id).
- le potentiel cinétique dont dispose la cellule orthoplasique mutée mère de la dysplasie est transmis héréditairement à ses filles et l'on comprend que "le temps de doublement de la métastase dépend de l'âge du malade" (Marquès), donc de l'âge de la cellule initiatrice.
- on comprend aussi pourquoi l'extinction de la néoplasie - et la guérison - survient généralement (90 à 95% des cas) lorsque la néoplasie n'a pu atteindre le seuil léthal de 10^{12} cellules dans un délai limité, qui est celui de l'épuisement du potentiel cinétique intrinsèque tel que l'en a nantie la cellule primitive. Si ce potentiel a déjà été largement entamé, la cinétique résiduelle en est minorée ; ce qui est observé dans le cancer survenant chez le vieillard, dont la végétation cancéreuse est comparativement faible.
- quand une métastase a été active et a épuisé son potentiel cinétique intrinsèque, le relais homéostatique est repris par une autre cellule jusqu'alors quiescente, qui instaure sa propre pullulation exponentielle et substitue sa réceptivité à celle qu'abandonne sa congénère épuisée.
Il n'est donc pas surprenant que le développement cancéreux s'effectue par la promotion successive et itérative de nouveaux îlots plutôt que par l'hyperplasie indéfinie d'une masse unique.
Les termes d'essaimage, de dissémination sont peu évocateurs de la réalité ; ceux de relais, de succession seraient plus adéquats et plus figuratifs du déterminisme de la promotion métastatique qui, à partir de la diffusion générale que constitue la carcinémie extrêmement précoce, va se traduire par la végétation successive de divers clônes et non par la dissémination des individus constitutifs d'un seul lorsque son potentiel cinétique est tari.
Les paliers qui caractérisent la courbe de Collins traduisent ces relais, ces arrêts successifs dans la progression du niveau homéostatique.
- lorsqu'un clône métastatique aboutit à l'aneuploïdie terminale qui traduit la dislocation du génome, il présente une mosaïque cellulaire très polymorphe. Les cellules les plus quiescentes subsistent, les plus cinétiques et les plus vulnérables disparaissent si la procédure éradicatrice est maintenue. Cela est clair lorsque l'on observe le clône le plus ancien qui est la tumeur primitive, "composée d'éléments souvent disparates ayant chacun leur rythme propre, d'où le polymorphisme de certaines tumeurs" (Denoix).

L'évolution clonale interne participe ainsi à multiplier les îlots quiescents qui s'amoncellent et à augmenter progressivement la fraction invulnérable de la néoplasie.

Progressivement avec le temps, les îlots quiescents se multiplient ; leur masse globale, totalisée, augmente et, inéluctablement en raison de leur invulnérabilité, fait accéder la néoplasie à la masse intolérée par l'hôte et léthale à 10^{12} cellules.

*
**

La conjugaison de ces trois facteurs rend nécessaire une stimulation, mobilisant à la cinèse et sensibilisant aux agents éradicateurs les éléments torpides qui végètent à bas bruit, terrés dans leurs cryptes hypovascularisées, conservant un potentiel mitotique intact ou résiduel dangereux.

Il est indispensable de stimuler leur cinétique pour les rendre vulnérables.

A - Mais, tout d'abord, **cette stimulation des fractions cellulaires torpides est-elle possible** ? En exaltant la pullulation cancéreuse, ne va-t-on pas mobiliser simplement la fraction cellulaire déjà active sans stimuler les éléments torpides ?

- Cette stimulation est possible.

En effet, la fraction active ne peut répondre à une stimulation brusque, parce que le cycle de la mitose, même de la cellule cancéreuse, ne peut être raccourci, comme en témoigne l'auto-radiographie après inclusion tritiée. Ce cycle mitotique est identique pour toute cellule, qu'elle soit ortho ou dysplasique et la vitesse de division cellulaire ne peut donc intervenir pour répondre à une stimulation. Une stimulation brusque et importante ne pouvant provoquer une réponse qui soit une accélération du cycle, elle aboutit à mobiliser un plus grand nombre de cellules et à faire sortir de leur phase en G_0 des éléments qui y resteraient normalement. Ces éléments sommeillant sont ainsi sortis de leur quiescence, et acculés à la mitose qui les rend vulnérables.

B - **Cette mobilisation est-elle dangereuse ?**

- Non si elle est associée à une action éradicatrice simultanée. Faire sortir l'ennemi de ses retranchements n'est pas nuisible s'il s'agit de le placer en rase-campagne, sur un terrain préparé à cet effet pour le détruire.

C - **Comment procéder à cette stimulation ?**

Les moyens en sont multiples, spécifiques ou généraux.

a - Le moyen le plus électif est évidemment l'utilisation de l'**anabolite spécifique** de la colonie, quand il est défini. Pour la colonie mammaire par exemple, " Deshpande a étudié la captation de 17 bêta - oestradiol marqué par le tissu mammaire normal et néoplasique chez les femmes sur le point de subir une mastectomie. Les résultats suggèrent que les quantités

d'oestrogènes fixés par le tissu mammaire néoplasique sont approximativement trois fois plus élevées que celles que retient le tissu mammaire normal". "Altman a par ailleurs démontré que, dans les cultures tissulaires, les oestrogènes sont essentiels pour une biosynthèse convenable du tissu cancéreux et la croissance qui en découle". La réceptivité est donc bien établie et "le tissu mammaire néoplasique consomme des oestrogènes à un plus fort degré que le tissu mammaire normal". C'est d'ailleurs pourquoi, dans l'hormonothérapie du cancer mammaire, "les oestrogènes ne peuvent être donnés qu'à la période post-ménopausique, en principe pas avant 5 ans après les dernières règles" (Zara).

Il est clair que si l'on stimule la végétation de la néoplasie, son temps de doublement est raccourci. De sorte que l'on augmente, ce faisant, l'effet destructeur des agents radio-chimiothérapeutiques puisque "la radio-sensibilité et la chimio-sensibilité d'une métastase sont inversement proportionnelles au temps de doublement".

Mais l'anabolite spécifique n'est pas toujours disponible, ni même défini. Si l'on peut, par exemple, stimuler la dysplasie thyroïdienne par les antithyroïdiens - c'est au moins un acquêt utile d'une expérience malheureuse -, comment disposer d'une stimuline mélanophorotrope active, c'est à dire d'origine humaine ou simienne, pour exalter le *noevo-carcinome* ?

- b - On est amené à avoir recours à des **procédés non spécifiques** de stimulation. Ils sont divers et mettent en jeu des mécanismes biologiques différents, biochimiques, physiques et biologiques.

Biochimiques -

- Le plus direct est l'utilisation de la **stimuline hypophysaire**. Tant in vivo qu'in vitro, elle stimule la prolifération de toute néoplasie.

Sa spécificité zoologique étant stricte, son administration chez l'homme est limitée à l'utilisation de l'hormone simienne.

Chez l'animal, la source n'en est pas limitée et, au surplus, on peut spécifier le sécrétat hypophysaire sur la modulation stimulatrice recherchée en amputant partiellement l'animal donneur de la colonie cellulaire concernée.

- La **thyroxine** est un agent stimulateur du métabolisme cellulaire et de la cytopoïèse. "L'un des effets les plus nets des injections de cette substance aux vertébrés supérieurs est une stimulation de l'activité métabolique générale des tissus" (Abeloo); "cette influence se manifeste même sur des cellules en culture in vitro" (id.). L'augmentation du métabolisme de base est le reflet de cette action que supporte une accélération de la cytopoïèse.

L'effet "freinateur" des extraits thyroïdiens à hautes doses sur l'évolution du cancer du sein métastasé n'est paradoxal qu'en apparence. Il procède de la potentialisation qu'il apporte à la chimiothérapie.

- L'action stimulatrice peut avoir recours à de multiples agents et être diversifiée et conjuguée, depuis le dinitrophénol "qui est un puissant stimulant du métabolisme", jusqu'aux **corticoïdes** dont l'action stimulatrice est telle qu'elle aboutit, si elle se prolonge, à des signes d'épuisement des colonies somatiques.

L'action stimulatrice des corticoïdes utilisés isolément favorise la diffusion métastatique (Hartman, Sherlock). Toutefois, si l'on n'y a recours que pour obtenir des stimulations brèves et profondes et sous couverture chimiothérapique associée, cette exaltation de la néoplasie n'est plus un danger.

En outre, les corticoïdes présentent l'intérêt de déprimer certaines colonies comme la leucoblastique. Cet effet, connu depuis Sturm et Murphy, reconnu par Oberling : "chez le rat, les hormones stéroïdes et notamment celles de la surrénale ont une influence inhibitrice sur le tissu lymphoïde", étudié par Dougherty et White, peut être utilisé dans le sens de la protection de la lignée blanche au cours de la chimiothérapie et minorant l'impact des agents chimiques par la quiescence induite au niveau de la colonie leucopoïétique.

- La **colchicine** est un stimulant cinétique puissant : "les cellules, principalement celles qui ont une activité mitotique importante, vont subir sous l'effet de la colchicine une forte poussée mitotique précédant une intense crise caryoclasique".

On peut adapter la posologie et l'administration au simple blocage des caryocinèses en métaphase, en plein cycle mitotique, empêchant ainsi la montée des chromosomes aux pôles (Dustin). "A des doses usuellement tolérées, qui ne provoquent qu'une élévation de l'index caryocinétique, on peut obtenir une sensibilisation des tumeurs aux radiations, la radio-sensibilité étant généralement en rapport avec l'activité de division", ainsi que la chimiosensibilité.

Lecamus démontre que l'injection intraveineuse de colchicine 10 à 12 jours avant l'irradiation correspond au délai nécessaire pour obtenir le maximum de cinèses et la plus grande radiosensibilité.

On dispose là d'un stimulateur cinétique dont l'utilisation peut être alternée avec celle d'autres alcaloïdes végétaux : podophyllotoxine (Kelly, Hartwell), extraits de pervenche catharentha rosea (vincoleucoblastine, leurocristine) qui ne semblent pas différer dans leur action de la colchicine. (Mathé).

Certes l'effet est général et "on pourra retrouver, au cours d'autopsies, ces cellules anormales dans presque tous les organes, principalement ceux qui possèdent un haut niveau de métabolisme et de division". Mais il faut "se résoudre à utiliser, dans la chimiothérapie des cancers, des substances nocives aussi bien sur les cellules normales que sur les cellules néoplasiques. On limite les dégats en n'utilisant que des substances qui s'opposent à la prolifération cellulaire. Ainsi, les effets nocifs ne concernent-ils que les tissus normaux dont les cellules se divisent continuellement, en particulier le tissu germinal et les tissus hématopoïétiques". Nous verrons comment réduire encore plus ces dégats en protégeant cette dernière colonie.

b - physiques -

A ces procédés chimiques, on peut associer le procédé physique de stimulation des îlots quiescents que constitue l'**oxygénothérapie hyperbare**.

Elle permet une oxygénation tissulaire générale, **atteignant** les foyers les plus hypoxiques par un mécanisme purement **physique**, et en dehors de tout vecteur vasculaire.

On comprend que des cellules néoplasiques devenues quiescentes parce que privées de l'oxygénation indispensable à la mitose soient stimulées par cette hyperoxygénation tissulaire indépendante de toute structure anatomique. Les îlots les plus exclus des apports vasculaires et les plus cryptiques deviennent cinétiques et sont mobilisés à la mitose.

Il n'y a pas lieu d'être déconcerté par la double constatation qui rend perplexes les thérapeutes que l'oxygénothérapie hyperbare est adjuvante de la radiothérapie et stimulante de la métastase. Ce double effet n'a rien de paradoxal, et il procède du même mécanisme. Point n'est besoin de rechercher des déterminismes complexes, d'invoquer un effet freinateur additionnel de la radiothérapie dû à l'oxygénotoxicité (2ème congrès international de Glasgow). L'oxygénation tissulaire n'intervient pas sur la cinétique des cellules normalement oxygénées, elle ne fait que permettre à la fraction cellulaire qui en est dépourvue d'accéder à la mitose et donc de devenir sensible. Elle agit donc par mobilisation cellulaire et non par action directe.

C'est donc un procédé précieux pour sensibiliser à l'action éradicatrice les foyers que l'on désire précisément atteindre. Ses effets favorisant lors d'une agression focalisée sont bien définis : "72% des adénopathies cervicales traitées sous oxygénation hyperbare sont stérilisées, contre 20% de celles qui sont traitées conventionnellement" (St Thomas's Hospital).

L'oxygénothérapie hyperbare, par la généralité de son action stimulatrice sur les clones les plus torpides et les plus cachés, constitue un procédé électif au stade métastatique sous réserve bien entendu qu'elle soit associée à une action cytolytique. Isolée, elle ne peut que stimuler inutilement les métastases, ce que l'on constate lorsque cette procédure est tentée suivant une modalité exclusive.

- **L'hyperthermie** provoquée constitue un autre procédé physique de stimulation.

En amenant le biotope cellulaire à la température optimale de mitose, c'est-à-dire 41°, on favorise la cinèse de toutes les cellules. Celles qui sont déjà douées d'une cinétique active en tirent un faible bénéfice ; le temps de leur cycle n'en est pas modifié, et leur rythme de division n'est pratiquement pas accéléré si l'hyperthermie est fugace ou de durée limitée. Par contre, les cellules les plus quiescentes y trouvent un facteur de stimulation.

Il est naturel que l'état fébrile soit aggravant de l'évolution cancéreuse ; stimulant toute cytopoïèse, elle stimule le cancer en en mobilisant plus particulièrement la fraction quiescente.

Il peut paraître déconcertant à première vue que les observations de guérison spontanée du cancer (1 cas sur 90.000) surviennent à la suite d'une fièvre élevée et prolongée, quel que soit le germe responsable.

Or ces guérisons surviennent toujours chez le sujet âgé (Fauvet), c'est-à-dire pour des cancers dont le potentiel cinétique intrinsèque est réduit puisque la cellule initiatrice le détient d'une cellule-mère sénescence dont le potentiel est déjà largement amputé.

En stimulant la cytopoïèse, en précipitant le rythme cinétique, la pyrexie épuise le potentiel encore disponible. L'hyperthermie provoque simultanément une flexion acidotique qui modifie le biotope cellulaire dans le sens favorable à la lignée orthoplasique. Cette dernière, dans des cas frontières exceptionnels, y trouve l'occasion d'une reprise de dominance par la conjugaison de sa propre stimulation, d'un biotope cellulaire favorable et de l'épuisement du clone dysplasique en compétition.

c - biologiques -

On peut alterner les procédés chimiques et physiques de stimulation avec un procédé purement biologique, d'action rapide, et qui présente l'intérêt de ne pas concerner les lignées les plus importantes à protéger que sont les colonies hémopoïétiques. C'est le **lavage plasmatique**.

En substituant au plasma une solution saline isotonique, on stimule brusquement la cytopoïèse générale dans une exaltation cellulaire dont la finalité est de rétablir l'équilibre homéostatique de toutes les colonies, hormis celles qui sont génératrices des éléments figurés et qu'il convient de protéger.

C'est le mécanisme bien défini par Binet, observé tant pour une colonie particulière (Néopostulats p. 38) que pour l'ensemble du soma (Carcinogénèse p. 174).

Cette stimulation est immédiate, maximale à la 36ème heure, mais brève et la "juvénalisation" obtenue est éphémère. Son effet fugace n'est pas un écueil, au contraire. La stimulation de la néoplasie n'a pas besoin d'être prolongée ; elle a pour but d'amener à la cinèse des cellules quiescentes en obligeant à leur mobilisation.

La méthode des perfusions permet ce lavage du plasma en lui substituant une solution isotonique sans perte d'éléments figurés. Elle permet aussi la simultanéité de l'action chimiotoxique. C'est, pour la métastase, l'équivalent d'un lavage de milieu d'une culture artificielle, action stimulatrice à laquelle on adjoindrait une chimio-intoxication.

L'hémodialyse périodique constitue une modalité de stimulation plasmatique. En participant à réduire la concentration du plasma en électrolytes et protéines, elle influe sur les facteurs d'équilibre homéostatique véhiculés par voie sérique, ce qui est le cas pour la colonie polynésienne qu'est la métastase. En minorant la concentration plasmatique, elle est stimulatrice de cytopoïèse. La corrélation négative entre la cancérose et la néphrite chronique en est une preuve a contrario.

On peut gager que ce recours élargira les indications de l'hémodialyse, car celle-ci permettrait en outre, par sa répétition périodique, de reculer le seuil d'intolérance à la toxicose cancéreuse au-delà de la masse létale de 10^{12} cellules, en renforçant le potentiel des émonctoires, et sous réserve que son effet stimulateur soit intégré dans une procédure éradicatrice.

*

**

La stimulation permet la réalisation du **rêve du thérapeute**, qui est " la synchronisation chimiothérapique avec les cellules en phase S " (Mathé, Israel).

- Non seulement elle mobilise et draine les cellules néoplasiques en phase G₀, mais elle les potentialise aux composés les plus actifs qui n'interviennent pas à l'interphase.
- Par sa répétition, l'action stimulatrice extirpe progressivement les cellules les plus quiescentes ou leurs cryptes avasculaires où elles se terrent, invulnérables à l'action éradicatrice en raison de leur torpidité.
- En précipitant le rythme mitotique de toutes les cellules, elle réduit le délai de l'épuisement du potentiel cinétique intrinsèque détenu par le clone dysplasique. Elle diminue, ce faisant, le délai nécessaire de la procédure.
- Elle est d'ailleurs indispensable pour négativer les périodes de stabilisation et de modération cinétiques, induites par les actions inhibitrices, qui auraient pour effet d'allonger l'axe du cône de léthalité.
- Le thérapeute sera acculé à y avoir recours parce qu'il n'y a biologiquement aucun autre moyen d'extirper de leur quiescence les cellules terrées dans les structures métastatiques solides où elles trouvent les conditions d'une véritable "hibernation" ou "sporulation" protectrices qui les exclut de l'action chimiotoxique. " C'est dans les leucémies et les hématosarcomes, cancers disséminés, que la chimiothérapie trouve ses plus fréquentes indications ; celles-ci sont plus rares dans les tumeurs solides " (Mathé).
- C'est pourquoi, " il n'y a souvent intérêt à ne traiter les patients que devant une progression objectivement constatée des lésions, car il n'est pas prouvé que les formes quiescentes tirent bénéfice d'une thérapeutique même active " (Mathé).

Puisqu'il en est ainsi, et plutôt que d'intervenir en suivant la cinétique cancéreuse, avec un retard qui ne fait que permettre à la néoplasie d'accéder à un palier plus proche de la masse léthale, le thérapeute doit provoquer cette cinétique, extraire les cellules de leur quiescence, en y associant une action éradicatrice simultanée.

- Cette notion éclaire par ailleurs l'extrême confusion qui réside dans les résultats et les indications de l'hormonothérapie. Si, par exemple en ce qui concerne le cancer mammaire, les statistiques générales font ressortir la nécessité d'exclure l'anabolite oestrogénique jusqu'à 5 à 10 ans après la ménopause, on comprend très bien les résultats obtenus dans certaines statistiques où l'hormonothérapie oestrogénique chez la femme hormono-active est couplée avec la chimiothérapie. En notant à cet égard qu'une hormonothérapie antagoniste, dérivatrice de la réceptivité cellulaire, n'interdit pas des impulsions stimulatrices pour lesquelles la cellule dysplasique conserve son effectivité.

*

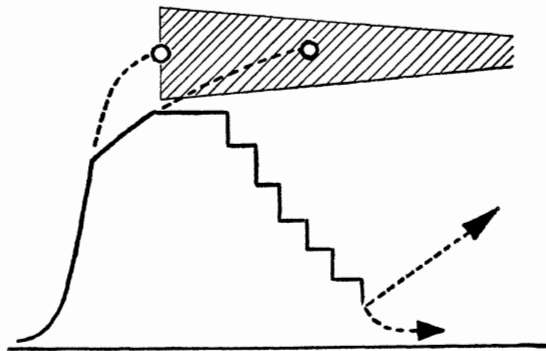
**

*
**

A ce stade de la procédure, les moyens mis en oeuvre aboutissent à modifier la courbe de Collins dans le sens de

- un étalement de la courbe sur l'abscisse du temps visant à dépasser la longévité du clône cancéreux.
- une réduction massive, avec mobilisation des individus les moins cinétiques et les plus dangereux, visant à un appauvrissement du clône néoplasique incompatible avec sa survie.

Il reste que le quantum éradicateur disponible est limité. Et "la résistance aux produits chimiothérapeutiques est considérée par beaucoup de chercheurs comme la seule raison, ou tout au moins la raison majeure de l'échec du traitement des cancers..." (Mathé).



Pour compléter la descension de la courbe jusqu'à un seuil de réduction assurant l'extinction du clône dysplasique, il conviendrait de disposer :

- A - Soit d'un agent chimiothérapeutique spécifique de la colonie cancérisée, n'agressant que ses cellules et respectant les autres colonies, au moins les sanguiformatrices.

Cet agent n'existe pas, pour aucune colonie : aucun toxique chimique n'est exclusif et spécifique d'une lignée cellulaire.

Le découvrirait-on que le problème ne serait pas résolu pour autant. Car son administration prolongée pourrait se heurter à l'instauration d'une résistance de la cellule néoplasique suivant une des modalités définies par Burchenal, nécessitant l'utilisation d'un autre agent. L'éventail chimiotoxique doit donc rester large et renouvelable.

Puisqu'on ne peut disposer d'un agent spécifique et exclusif, il convient de spécifier et de particulariser l'action de ceux que l'on utilise.

- B - Soit d'un procédé permettant d'exclure la lignée blanche, première colonie dont la défaillance implique l'abandon de la chimiothérapie, de l'action des agresseurs chimiques.

En agissant soit dans le sens d'une spécification de l'action chimiotoxique, soit dans celui d'une exclusion de la lignée blanche vis-à-vis des effets chimiotoxiques, ou mieux en combinant et en conjuguant les deux actions, on augmente au maximum le potentiel d'éradication pour accéder à l'une de ces modalités :

- l'extinction du clone cancéreux par un appauvrissement incompatible avec sa survie.
- la poursuite d'une action éradicatrice pendant un délai assez prolongé pour épuiser le potentiel végétatif du clone dysplasique en lui interdisant l'accès à la masse de léthalité.

Considérons successivement la spécification de l'action chimiotoxique, puis la protection de la lignée blanche.