

## Spécification de l'Action Chimiothérapique

Toutes les colonies cellulaires ont une fraction souche génératrice finie, limitée. Les hématopoïétiques n'échappent pas à la règle. La destruction d'une seule cellule génératrice est irréversible. Certes, en raison d'un patrimoine génétique surabondant, la compensation s'effectue par la suractivité des cellules-mères résiduelles. Et cette suppléance est rapide. Si l'on procède à une cytolyse par irradiation totale du lapin, la leucopénie "atteint son maximum au 3ème jour et coïncide avec le dépeuplement et l'arrêt de fonctionnement des centres leuco-formateurs"; elle est suivie "d'une augmentation progressive des leucocytes, à partir du 4ème jour, avec retour à la normale vers le 8ème jour" (Lacassagne).

"Chez l'homme, après des irradiations thérapeutiques d'une certaine importance et ayant porté sur une région plus ou moins étendue du corps, on observe les mêmes modifications de la formule leucocytaire que chez les animaux d'expérience: la leucocytose initiale est suivie d'une leucopénie, dont la réparation demande de quelques semaines à plusieurs mois" (Lacassagne). L'accumulation et la répétition des doses finissent par détruire la colonie leucopoïétique avec hypoplasie qui atteint un seuil incompatible avec la survie ou donne naissance à une prolifération supplétive dysplasique que constitue la leucémie.

C'est le même tableau de fond qu'on observe avec tout agresseur. Et c'est pourquoi le toxique chimique, quels que soient sa modalité et son rythme d'administration, permet une utilisation limitée par un quantum qu'on ne peut dépasser, et qui est défini par la leucopénie irréversible, celle qui s'institue avec l'appauvrissement progressif de la fraction génératrice de la colonie leucopoïétique.

L'altération des autres colonies a une traduction physiologique plus accessoire, en tout cas plus longuement supportable. "Les cellules néoplasiques sont considérées comme sensibles lorsque leur prolifération est inhibée par l'agent chimiothérapique à des concentrations qui n'altèrent pas de façon notable les tissus normaux indispensables à la vie. Elles sont résistantes lorsque leur prolifération n'est inhibée qu'à des taux toxiques pour ces tissus normaux: parmi ceux-ci s'inscrivent, en premier, la moelle osseuse, l'épithélium intestinal et les tissus nerveux" (Mathé).

Donc, "l'essentiel c'est d'éviter une réduction irréversible du capital de cellules-souches" (Mathé), une aplasie terminale succédant aux phases de granulopénie.

Comment y parvenir? En agissant soit sur le toxique soit sur la lignée blanche. Considérons la première possibilité.

Il est évident, puisqu'on ne dispose pas d'agent chimiotoxique spécifique de la cellule cancéreuse, que le problème du choix de l'agent est primordial.

- a) Il convient qu'il soit le plus adapté possible à la cellule-cible, de sorte que le quantum limité dont on dispose soit le plus efficace possible.
- b) Au surplus, il convient de disposer de plusieurs agents, en raison de la fréquente chimio-résistance que provoque une administration prolongée. C'est cette variabilité du comportement cellulaire vis-à-vis du toxique qui gêne la détermination rigoureuse et définitive des agents suivant les formes et les localisations. Les indications " ne résultent d'aucun motif physiologique ou pharmacologique, mais des seules connaissances des effets observés empiriquement des différents produits sur les divers cancers " (Mathé). Et ces indications sont en renouvellement permanent, en raison des apports constants de nouveaux produits. " Aux Etats-Unis, sur 50.000 produits essayés chaque année, un produit chimique sur 1000 a une action anti-tumorale certaine, alors que, pour la même quantité, il y en a 3000 qui soient carcinogènes ".

Comment donc spécifier, pour la cellule et le porteur concernés, l'action chimiotoxique ? Comment préciser la nature des divers toxiques dont l'utilisation devra être conjuguée ou alternée au cours de la procédure ?

#### A - Antimitogramme

La voie la plus élective serait de définir les agents les plus actifs par un antimitogramme préalable à la procédure, analogue à l'antibiogramme préalable à l'éradication des germes infectieux.

Cet antimitogramme répondrait à l'exigence définie par Denoix : " Le cancer est une maladie générale liée à la présence de cellules ayant des caractères particuliers qui ne pourront être atteintes que si nous disposons d'une méthode à la fois générale et spécifique ".

La réalisation d'un antimitogramme est-elle possible ?

- Son principe est simple. Il consiste à pratiquer ces cultures à partir de minimes fragments de la tumeur, primitive ou métastatique, et à observer quels sont les antimitotiques les plus actifs en les incorporant au milieu de culture.

Le problème de l'équivalence des actions lytiques sur la lignée leucopoiétique peut être aisément résolu. Les solutions incorporées aux fragments de culture doivent avoir une concentration nantie du même coefficient leucolytique. Il est d'ailleurs facile de définir statistiquement une fois pour toutes l'indice leucolytique de chaque produit, caractérisé par son coefficient moyen d'action.

Les méthodes actuelles de culture histiotypiques, en goutte pendante, ou organotypiques suivant méthode de Wolff, se prêtent à la réalisation d'un tel antimitogramme. " Par la facilité du passage à la vie in vitro au cours de la primo-culture et des premiers repiquages, la cellule cancéreuse ne se distingue pas de la cellule normale " (Le Douarin). Les cultures déjà entreprises au cours de la procédure pour se procurer les moyens d'une stabilisation cinétique facilitent l'exécution de ce test.

Issekutz San vient d'aboutir à une telle conclusion, sur un plan général (The chemotherapy of cancer). " Il aboutit à cette notion de sélectivité qui doit être exigée des produits retenus et, dans un but prophylactique, il suggère de tester toute substance cytostatique sur des cellules de tumeurs humaines fraîchement prélevées dans le but d'assurer surtout une véritable prophylaxie post-opératoire " (Pestel). Pourquoi cette limitation ? Est-ce parce que " une telle entreprise suppose un vaste programme qui déborde même des possibilités d'une nation et réponde à un impératif international " ?

En réalité la réalisation d'un test, même individuel, n'en paraît pas si difficile. Elle n'exige a priori aucune particularité technique autre que d'avoir déterminé préalablement les équivalences leucolytiques de la table des composés choisis. Toute organisation comportant un service de culture peut y procéder dès demain. L'interprétation des résultats ne peut être plus complexe que celle d'un antibiogramme ou de test allergologiques.

Au surplus, l'établissement d'un test général ne pourrait offrir des renseignements présentant la spécificité rigoureuse qui est recherchée. Peut-on se baser sur l'analyse histologique de la tumeur concernée, aussi précise soit-elle, pour en inférer que la cellule intéressée répondra électivement à un test général. Tant de facteurs de variabilité biologique, d'un sujet à l'autre, peuvent interférer !

L'action des agents cytolytiques sur les cellules de la tumeur réelle que l'on doit agresser est celle qu'il faut déterminer avec précision pour spécifier au maximum la procédure.

Et, même ainsi ajustée au mieux, cette détermination n'est pas absolue. Car certains composés se comportent différemment in vivo et in vitro. Telle la cyclophosphamide " dont la molécule, inactive, doit être scindée par des enzymes hépatiques pour livrer sa partie active ". Et, de plus, le milieu de culture peut favoriser la sélection artificielle de certains clones, dégagés de la contrainte métabolique de l'ethnie.

De sorte que, même individualisé, le test ne peut qu'être une approche.

## B - Radioantimitogramme

Pour diversifier et enrichir la gamme des produits cytolytiques présentant une affinité pour la cellule cancéreuse concernée, et échapper à la chimio-résistance progressive, on dispose d'une autre voie qui est complémentaire.

Elle consiste à porter au sein de la cellule même une irradiation destructrice hautement sélective, quoique pas nécessairement exclusive. Comment ?

- En substituant à la drogue chimique, dans l'antimitogramme, un isotope à vie courte et en déterminant celui ou ceux qui fixe électivement la cellule cancéreuse.

Ainsi définis, on peut les incorporer dans la panoplie qui sera utilisée au cours de la procédure, sous forme de composés radio-actifs dont le tropisme cellulaire est bien précisé et qui répondent à ces **critères** :

a - Le fait qu'ils soient susceptibles d'altérer, même plus électivement, la cellule saine homologue dont le métabolisme est plus rigoureux, n'a aucune importance. Au stade métastatique où nous nous situons, l'espoir d'une récupération par la lignée orthoplasique - si elle n'a pas d'ailleurs été

amputée - d'une dominance de réceptivité est abandonné. Au contraire, une action cytolytique ne peut que favoriser l'isolement anatomique souhaité de la dysplasie.

- b - Il faut que leur émission gamma soit suffisamment intense pour que leur action soit efficace.

C'est une simple question de choix.

- c - Il convient que leur toxicité chimique soit nulle ou réduite. Tout au moins pour la colonie que l'on désire protéger avant toute autre, la leucopoïétique.

Il est possible de ne retenir que les produits auxquels elle n'est pas sensible.

En ce qui concerne les autres colonies somatiques, la toxicité de chaque produit peut être d'un tropisme très différent de celui des toxiques chimiques associés dans la procédure. Ce qui permet une variabilité des atteintes qui favorisent la tolérance somatique.

- d - La neutralité immunologique doit être complète, pour éviter une intolérance rapide et surtout la stimulation de la colonie immunocytaire dont on doit induire à tout prix la quiescence pour éviter de la potentialiser aux agents chimio-toxiques.

- e - La vie de l'isotope doit être courte pour que l'agression radioactive s'éteigne d'elle-même après avoir été efficace ; de sorte qu'elle ne puisse se prolonger et affecter d'autres cellules somatiques qui deviendraient effectrices au cours de la cascade des assimilations successives.

● **La fixation radio-isotopique est-elle un phénomène général ?**

- La captation des sels métalliques par les tissus est un phénomène général. Elle s'effectue in vitro comme in vivo et leur effet toxique possible, même en dehors de toute radio-activité, est bien défini. " Verne et Sanié ont étendu l'étude de l'action des sels métalliques à toute une série de tissus en culture et notamment du foie, du rein et des organes nerveux. Ils ont ainsi constaté que pour chaque tissu il existe une sensibilité spécifique à l'action toxique des divers métaux. Ainsi l'épithélium rénal est dix fois plus sensible au plomb que les fibroblastes ".

C'est d'ailleurs la voie qui est actuellement empruntée par la recherche chimio-thérapeutique (Barnett, Rosenberg, Univ. de Michigan), reprenant celle ouverte il y a 40 ans par Collier, Kraus, Taylor et les auteurs français.

● **Dispose-t-on de produits radio-actifs répondant aux critères ?**

- Ils sont commercialisés et la gamme en est large. Observons-en une nomenclature limitée à des substances de vie courte définie par leur période.

Notons qu'un choix préalable peut-être réduit aux produits que l'expérience démontre avoir une affinité histologique particulière. Notons aussi que, pour ceux dont la période est la plus longue, l'utilisation peut être limitée à un segment terminal de cette période.

Antimoine	122	2,74	jours	Etain	121	28	h.	Or	198	2,7	j.	Ruthenium	105	4,5	h.
Argent	111	7,5	heures	Europium	152	9,35	h.	Or	199	3,1	j.	Rhodium	106	30	sec.
Arsenic	76	26,5	h.	Gadolinium	159	18	h.	Osmium	191	14	h.	Samarium	153	47	h.
Arsenic	77	39	h.	Gallium	72	14	h.	Osmium	193	31	h.	Silicium	31	2,64	h.
Bismuth	210	5	j.	Holmium	166	27	h.	Palladium	109	13,5	h.	Sodium	24	15	h.
Brome	80	4,4	h.	Indium	114	72	sec.	Platine	197	18	h.	Strontium	87	2,8	h.
brome	82	36	h.	Indium	115	4,5	h.	Potassium	42	12,5	h.	Yttrium	90	64	h.
Cadmium	112	2,3	j.	Iode	132	2,3	h.	Praseodyme	142	19,2	h.	Technétium	99	6	h.
Cerium	143	33,4	h.	Iridium	194	19,7	h.	Promethium	149	54	h.	Tellure	132	78	h.
Cesium	131	9,9	j.	Lanthane	110	40,2	h.	Protactinium	233	27	j.	Tungstène	187	24	h.
Cuivre	64	12,8	h.	Manganèse	56	2,6	h.	Rhenium	186	90	h.	Ytterbium	175	4,1	j.
Dysprosium	165	2,35	h.	mercure	197	23	h.	Rhenium	18	17	h.	Zinc	69 (1)	13,9	j.
Erbium	169	9,5	j.	Molybdène	99	67	h.	Rhodium	105	35,6	h.	Zinc	69 (2)	55	min.
Erbium	171	7,5	h.	Nickel	65	2,6	h.	Ruthenium	97	2,9	j.				

● **La cellule cancéreuse présente-t-elle des affinités particulières utilisables ?**

Ce ne sont pas nécessairement les mêmes métaux ou métalloïdes que fixent le clone dysplasique et la lignée orthoplasique.

En particulier en ce qui concerne les ions catalyseurs nécessaires à la synthèse des acides nucléiques. C'est ainsi qu'on connaît la haute teneur en zinc (Carcinogénèse p. 307) de nombreuses tumeurs. Il en est de même pour le manganèse : les résultats obtenus par Hahn et Sheppard dans la maladie de Hodgkin par un dioxyde colloïdal de manganèse contenant deux isotopes radio-actifs ( $Mn^{52}$  de période 6,5 jours et  $Mn^{54}$  de période 310 jours) témoignent de la boulimie de la néoplasie pour les catalyseurs substitutifs lorsque, en cytopoïèse active, elle doit assurer ses synthèses nucléiques. Cette absence de sélectivité s'étend au cuivre (id. p. 107).

On peut mettre à profit cette absence de sélectivité pour offrir à la cellule dysplasique des ions substitutifs radio-activés après les avoir définis. Leur période se prête d'ailleurs à une telle action.

L'importance de la fixation radio-active par la cellule dysplasique ne constitue pas nécessairement un critère d'activité. Elle peut être pondéralement faible, échappant au contrôle scintigraphique tout en étant très élective et suffisante pour altérer la synthèse des acides nucléiques. De sorte que l'indice pycnotique en constitue un test d'activité plus que l'auto-radiographie ou la scintigraphie.

● **Les véhicules de l'isotope sont-ils connus ?**

La scintigraphie diagnostique apporte régulièrement une moisson de renseignements sur la fixation et le support qui véhicule l'isotope.

Produits radioactifs employés en scintigraphie  
(le radioélément est souligné)

ORGANES A SCINTIGRAPHIER	PRODUITS	MÉCANISME DE LA LOCALISATION	AUTRES LOCALISATIONS A CONNAÎTRE
Cerveau	$Tc^{99m}O_4^-Na^+$	Diffuse dans l'espace extra-cellulaire de la tumeur.	Voir ci-dessous à propos de la thyroïde.
Foie	Colloïde d' $Au^{198}$ ou marqué au $Tc^{99m}$	Micelles captées par le système réticulo-endothélial si elles ont des dimensions convenables.	Rate, moelle osseuse.
Os	$(NO_3)_2-Sr^{87m+}$	Retenu au niveau des foyers de remaniement osseux.	
Pancréas	Méthionine marquée au $Sr^{87}$	Captée par les cellules des acini. Entre dans la composition des enzymes.	Foie, anses jéjunales.
Placenta	Hématies marquées au $Tc^{99m}$		
Poumons	Magroagrégats de sérumbumine marqués à $I^{131}$ ou au $Tc^{99m}$	Arrêtés à leur passage dans les capillaires du poumon pour peu qu'ils aient des dimensions convenables.	
Rate	Hématies marquées au $Tc^{99m}$	Séquestrées par la rate à condition d'être prétraitées.	
Reins	Diurétique marqué au $Hg^{197}$	Concentré par les cellules tubulaires.	Foie, rate.
Thyroïde	$I^{131}-Na^+$ et $Tc^{99m}O_4^-Na^+$	Concentrés par les cellules vésiculaires. L' $I^{131}$ entre dans la composition des hormones.	Glandes salivaires et gastriques, plexus choroïdés.

● **La voie thérapeutique est-elle utilisée ?**

L'irradiation isotopique est une modalité séduisante d'intervention parce que " une fois introduit dans la circulation générale le produit va naturellement là où il doit aller... ce qui explique que la scintigraphie rende plutôt compte d'une fonction que de la morphologie d'un organe ", Proportionnelle à la réceptivité de la cellule, la fixation intéresse les cellules les plus actives, ce qui est le cas de la cellule cancéreuse stimulée.

La voie thérapeutique est ouverte. C'est ainsi qu'un dérivé de la chloroquine marqué à l'iode 125 (I 125 NM 113) se fixe électivement sur les mélanomes. Son injection chez l'homme délimite l'extension de la tumeur elle-même, fait la part des adénopathies cancéreuses et simplement inflammatoires, découvre les adénopathies profondes non palpables. Ainsi l'extension des mélanomes malins peut être délimitée par cette substance " (PM 69 n° 14).

A cette délimitation diagnostique est venue s'adjoindre la " radiothérapie endolymphatique " ou " lymphographie isotopique " suivant techniques de Wallace et Chiappa. Mais, limitée par le parcours des corpuscules bêta et de leur pouvoir ionisant, " l'irradiation endolymphatique ne peut prétendre qu'à traiter des métastases d'un diamètre égal ou inférieur à 3 mm. Il n'y a rien à attendre de cette irradiation sur une grosse et épaisse métastase " (Guérin, Roy, PM 13.12.69).



## Protection Leucopoïétique

- 1° - La première des conditions est de maintenir le plus possible la colonie leucopoïétique en quiescence, d'éviter que sous l'influence d'une stimulation les cellules génératrices sortent en nombre de leur phase Go et deviennent ainsi vulnérables au chimio-toxique.

Ce qui implique qu'aucune **infection** ne vienne la solliciter. Celle-ci peut être connue, ou subintrante, ou sans traduction clinique et torpide, évoluant à bas-bruit et par décharges infectieuses asymptomatiques.

Une couverture antibiotique à large spectre est donc nécessaire préalablement et pendant les phases d'action antiméiotique.

Elle peut être suspendue pendant les phases d'inhibition de la cinétique, c'autant qu'il apparaît que l'antibiothérapie au long cours peut favoriser la dysplasie - probablement en raison des éléments nutritionnels qu'elle trouve dans les levures.

- 2° - La seconde condition est d'éviter un contre-sens biologique, actuellement généralisé, apparemment irréductible en dépit des objurgations de Mathé, qui consiste à mobiliser les cellules génératrices de la série blanche pour mieux les fusiller, en utilisant des **stimulateurs leucotropes**.

L'attention du thérapeute reste en effet fixée sur le bilan hématologique périphérique qu'il tente de maintenir à un niveau acceptable, tout en ignorant la souche génératrice qui seule importe. "Ce qui est important ce n'est pas d'éviter à tout prix une granulopénie. L'essentiel c'est d'éviter une réduction irréversible du capital de cellules-souches. Or, une partie de celles-ci est en Go, c'est-à-dire hors du cycle, dans un état quiescent" (Mathé). Il est pour le moins inopportun de la sortir de cette quiescence pour la détruire.

- 3° - C'est pour la même raison qu'il convient de proscrire une stimulation de l'hypersensibilité retardée. C'est une mode qui se généralise par l'utilisation de vaccin : B.C.G., vaccin anticoquelucheux, antigonococcique, propidon.

Elle a pour fondement la vision suivant laquelle le cancer se développe parce que la défense immunitaire est "débordée" et qu'il convient donc de la stimuler. Elle est étayée par les résultats obtenus par "l'immunothérapie non spécifique" dans la leucémie lymphoblastique.

Le résultat en est que - hors le cas de la colonie immunocytaire pour laquelle cette stimulation est nécessairement favorable puisqu'elle potentialise l'action chimiothérapique - toute **stimulation antigénique** mobilise la lignée blanche, la rend plus vulnérable et accélère son hypoplasie en réduisant par le fait même le quantum éradicateur chimique disponible.

L'absence de résultat en matière de néogénèse générale ne changera rien à cette attitude, tant que l'on ne prendra pas conscience que l'immunothérapie est en fait une homéothérapie immunocytaire, qu'elle est donc active pour la colonie immunocytaire mais ne peut concerner qu'elle, quelles que soient ses modalités. Elle est l'application, limitative pour une colonie - et avec les résultats heureux que l'on sait - de la mise en oeuvre d'un mécanisme biologique généralisable à la totalité des colonies suivant un principe identique et des modalités adaptées à chacune.

- 4° - Dans un sens positif, on a évidemment tenté de **protéger** la colonie leucopoïétique contre l'effet chimio-toxique : androgènes, cystéine, thiosulfate de sodium, mercapto-amino-éthane et butane, viscum album, phyto-hémagglutinine, etc... Mais une cellule génératrice perdue est perdue. On peut évidemment stimuler la cytopoïèse des résiduelles, mais cela n'allonge pas le délai d'hypoplasie intolérée ou l'effondrement de la neutrocytose.

On a donc tenté de préserver la moelle osseuse par des procédés mécaniques : garrot artériel aux racines des membres, occlusion endo-aortique par ballonnet, perfusions en circulation exclue permettant une chimiothérapie locale. Leur utilisation est évidemment limitée dans le temps et le renouvellement.

On en arrive naturellement à compenser ce qui est perdu par la greffe de moelle osseuse. Elle consiste, " une fois l'effet cytotoxique du produit chimique épuisé, à injecter au sujet, par voie veineuse, ses propres cellules médullaires prélevées avant l'administration de la substance et conservées à - 70°. Cette transfusion de cellules maintenues vivantes permet une véritable greffe autologue qui assure une restauration rapide de ce tissu et du sang. " (Mathé). C'est une procédure qui reste d'exception parce que la chimiothérapie qui lui succède en négative l'effet, et parce que l'inanité - statistiquement fondée - de toute thérapeutique à visée curatrice du cancer métastasé décourage actuellement le thérapeute.

- 5° - Dans un sens encore positif, on tente de limiter l'utilisation des drogues à celles qui **respectent les cellules en interphase**. " Tandis que l'administration continue de composés actifs sur les cellules en Go ne peut être poursuivie pendant longtemps, l'administration intermittente de composés respectant les cellules en Go peut l'être pour des durées considérables " (Mathé).

Procédé utile, mais limitatif. Il interdit les conjugaisons potentialisatrices d'activité (Israel), ne permet pas surtout de compenser les accoutumances et la chimio-résistance progressive en variant les armes, et réduit l'arsenal à la vinblastine, au méthotrexate et son contre-poison acide folinique. En fait, c'est toujours la phase mitotique qui est la plus sensible et la quiescence totale constitue un écran protecteur, même en ce qui concerne l'importante famille de la moutarde à l'azote (cyclophosphamide).

- 6° - Reste la **transfusion** ? Elle constitue un apport numérique médiocre. " Si l'on veut corriger un déficit en globules blancs, les transfusions de sang total sont inefficaces : la raison en est que l'immense majorité des globules blancs vit

en dehors du sang". Les renouveler fréquemment ? Ce n'est pas d'une nocivité négligeable en raison de la fréquence des infestations virales dont le taux d'incidence hépatotrope est de 1,5%, s'élève à 8% lorsque 20 flacons ont été transfusés et que pour la plasmathérapie cette incidence varie de 1,5% à 12% (Cachin). C'est aussi aller à l'encontre du but recherché qui est d'éviter la mobilisation de la colonie immunocytaire.

Comment sortir de ce labyrinthe ?

Nous proposons d'observer un mécanisme biologique susceptible d'adaptation au problème. Il aboutit à la constitution et l'utilisation d'un POOL BLANC, c'est-à-dire d'une réserve de globules blancs, constituée préalablement à la procédure, avec les propres cellules du sujet, facilement conservée par congélation, et administrée au cours des phases de stimulation. Le but est d'induire la quiescence de la colonie leucopoïétique et, ce faisant, de diminuer sa cytopoïèse et sa vulnérabilité à l'agent cytolytique utilisé.

Quels sont les fondements d'une telle proposition et les moyens de réalisation ?

- A - "Lorsqu'une neutropénie sanguine apparaît les cellules-souches en Go sont appelées dans le cycle par des mécanismes compensateurs" (Mathé). Lorsque la neutropénie disparaît, les cellules-souches sont ramenées en Go par les mêmes mécanismes compensateurs. Compenser la neutropénie, c'est favoriser le Go et la quiescence.
- B - L'état qualitatif des cellules blanches circulantes fonctionnelles intervient-il ? Autrement dit, une altération des cellules circulantes influence-t-elle le mécanisme équilibrateur et la simultanéité d'une action éradicatrice peut-elle influencer ?
- Non, car la cellule fonctionnelle, non mitotique, est insensible.  
Si l'on tente de l'altérer par une agression destructrice, elle y est indifférente. "Les leucocytes irradiés directement, in vitro, supportent sans être détruits ni modifiés de très fortes doses de rayons" (Lacassagne, Gricouff). Et les auteurs, "en mettant des leucocytes normaux dans du plasma prélevé après une forte irradiation, ont constaté que ces leucocytes avaient le même comportement qu'en plasma normal". Dès 1923, Jolly et Lacassagne avaient démontré que "dans du sang irradié in vitro à des doses énormes, par rayons X ou gamma, on trouve des leucocytes vivants et mobiles pendant aussi longtemps que dans une goutte de sang témoin non irradiée".
- C - En fait, seule la fraction cellulaire-souche génératrice importe.
- "On peut conclure que les variations numériques des éléments du sang s'expliquent surtout par les altérations des organes sanguiformateurs très radio-sensibles" (Lacassagne, Gricouff). De sorte que si l'on augmente progressivement l'agression des cellules-souches, on observe successivement une stimulation cytopoïétique passagère par compensation émanant des clones non altérés, puis une leucopénie dont la réparation requiert un délai de plus en plus prolongé avec l'appauvrissement du stock cellulaire-souche ; et enfin une hypoplasie ou aplasie irréversible lorsque le patrimoine cellulaire générateur est épuisé.

Quel est l'effet du sérum d'animal irradié sur les lymphocytes :  
"Murphy, Heng Liu et Sturm ont bien constaté une différence entre l'effet

du sérum de rats irradiés et celui du sérum normal sur les lymphocytes, mais nullement dans le sens d'une action nocive : on trouvait un plus grand nombre de mitoses en sérum d'animaux irradiés qu'en sérum normal". (id.) - Comme toujours, les mécanismes biologiques agissent dans le sens du maintien des équilibres particuliers qui aboutit à l'équilibre général du milieu intérieur.

D - Tentons une expérience.

Greffons à un sujet une cellule leucopoïétique douée d'un pouvoir de prolifération indéfini. Qu'advient-il, lorsque la pullulation de cette cellule est extrême, sur la lignée souche normale du sujet ? - Une quiescence cytopoïétique.

Bien entendu, on ne peut procéder à cette expérience mais la nature s'en charge. Dans la leucémie aiguë, caractérisée par la pullulation indéfinie d'une cellule privilégiée, "l'examen du sang permet de constater une leucocytose qui atteint 20.000 à 200.000 suivant les cas, mais qui peut également ne pas exister, toute l'altération pathologique se résumant dans l'apparition d'un élément anormal qui prédomine dans la formule sanguine où il peut atteindre 90 %, **alors que le nombre des autres globules blancs diminue parallèlement**" (Savy).

Mêmes constatations si l'on accentue la spécificité de cette expérience

- Dans la leucémie lymphoïde chronique "l'hyperleucocytose porte sur une seule variété de leucocyte, le lymphocyte vrai, dont le pourcentage atteint 90 à 95% au lieu de 30. Il n'y a pas de myélocytes, et si les polynucléaires s'observent encore, ils sont très diminués en nombre" (Savy).
- Pour la myéloïde, "quant aux éléments de la série lymphoïde, les lymphocytes ont gardé leur chiffre normal (1200 par mc avec un très faible pourcentage de 1%" (id.).
- De sorte que, "si on a affaire à une leucémie, on observera une leucocytose sanguine avec modification de la formule leucocytaire dans le sens leucémique", bien entendu (Cottenot, Cherigié). Mais la quiescence induite de la lignée orthoplasique peut finir par être associée à celle du clone dysplasique. "Dans quelques cas cependant, et en particulier dans des cas de leucémie lymphoïde ou de leucémie aiguë, la leucocytose est remplacée par la leucopénie, et la leucémie ne fait pas sa preuve par l'examen de l'hémogramme" (id.).

E - Les mécanismes compensateurs influent donc sur la cinétique cellulaire-souche quel que soit l'état de l'élément circulant, qu'il ait été agressé, altéré ou qu'il soit ortho ou dysplasique. On pouvait s'en douter depuis que Binet démontra que l'action inhibitrice sur la cinétique cellulaire des apports homologues n'impliquait pas de spécificité, qu'elle pouvait être obtenue par des protéines structurellement identiques allo ou même xénogéniques.

La démonstration la plus brillante en est le protocole thérapeutique actuel des "vaccinations" par cellules leucémiques dans la leucémie aiguë lymphoblastique. (Mathé).

De remarquables rémissions sont en effet induites en conjuguant une action chimio-cytologique et l'injection répétée et régulière de cellules leucémiques prélevées chez des malades par centrifugeuse IBM, mélangées, irradiées

in vitro à 4000 rads, ce qui les rend incapables de se diviser, et même en limitant la procédure à ces injections à l'exclusion de toute autre thérapeutique. La quiescence des lignées ortho et dysplasique a pu être maintenue pendant actuellement 4 ans. Il est même possible qu'elle puisse être tellement prolongée qu'elle aboutisse à la guérison en interdisant à la dysplasie l'accès au seuil massique de léthalité pendant un délai suffisamment prolongé.

Ces effets sont interprétés comme de déterminisme "vaccinal", en dépit du soin apporté à réduire les substances injectées à des broyats stériles, complètement abiotiques, constituant en fait de simples protéines spécifiques dont l'administration provoque la quiescence de la colonie homologue.

Le terme d'homéothérapie immunocytaire serait plus adapté car ces apports blancs constituent une modalité d'application à une colonie particulière d'un mécanisme général applicable à toute autre en utilisant les protéines cellulaires homologues adéquates.

\*  
\*\*

On peut envisager d'utiliser les mécanismes régulateurs en recourant à un POOL BLANC de cellules autogéniques pour induire la quiescence de la souche leucopoïétique préalablement à chaque phase d'attaque chimiothérapique du cancer. Ce faisant, on diminue la cinétique leucopoïétique, on maintient ou l'on ramène à la phase Go le plus grand nombre de cellules-souches que la quiescence induite protège ou rend moins vulnérables.

On acquiert la possibilité de prolonger les actions chimiques dans le but d'atteindre le délai requis pour que la dysplasie s'éteigne, par minoration massique incompatible avec sa survie ou par épuisement de son potentiel cinétique.

Cette procédure serait élective pour rendre suffisant l'arsenal chimique actuel, non spécifique - dans l'attente que soient définis des agents plus spécifiques de chaque colonie cellulaire - en protégeant la colonie la plus sensible et la plus fragile, celle dont l'hypoplasie arrête la poursuite de l'action chimique avant le délai nécessaire pour que la courbe de Collins ne puisse plus accéder au cône de léthalité.

La centrifugeuse IBM permet de réaliser un tel pool blanc. Le sang, prélevé dans une veine, est centrifugé. L'appareil sépare les polynucléaires ou les lymphocytes, et réinjecte ce qui n'est pas prélevé dans une autre veine. " Dans une séance de 5 heures, il parvient ainsi à isoler 10 milliards de polynucléaires ou lymphocytes ".

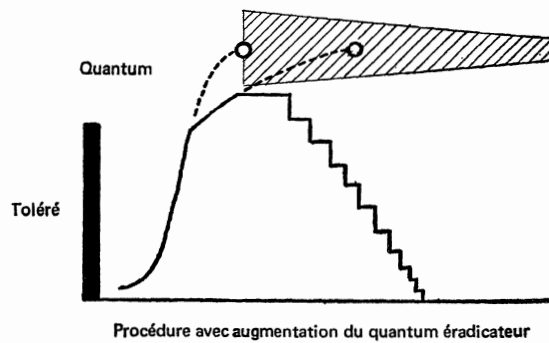
a - Le problème de conservation est résolu par congélation à -70°C

b - Le risque d'ensemencement par quelques cellules néoplasiques est accessoire. A la période métastatique, on n'en est plus à quelques cellules près, et l'utilisation du pool étant contemporaine d'une action éradicatrice, ou immédiatement préalable, les chances qu'une cellule puisse se fixer et instaurer sa propre exponentielle de pullulation sont nulles. Une stérilisation in vitro à 4000 rads du pool peut d'ailleurs être effectuée.

- c - Quoique " la difficulté de réalisation que constitue la maladie allogénique semble suffisamment contrôlée par l'incubation à 37°C pendant 2 heures ou 1 heure des cellules " ( Mathé ), il convient de s'en tenir à des cellules strictement autogéniques pour éviter une stimulation de la colonie leucopoïétique qui, aussi faible soit-elle, irait à l'encontre du but recherché.
- d - De surcroît, " le sang ne contient pas que les granulocytes et les lymphocytes, il renferme aussi les monocytes et surtout des cellules-souches ". Ce qui offre la possibilité de mini-greffes de cellules autogéniques soit en fin de procédure soit au cours de celle-ci si l'hypoplasie leucopoïétique oblige à la suspendre d'une manière prolongée ; les éléments amitotiques injectés devant avoir le destin de leurs congénères et commencer à disparaître le 3ème jour, ils ne gênent pas la prise d'un mini-greffon, ce que provoquerait une quiescence induite trop prolongée.
- e - Le prélèvement peut être réalisé à plusieurs reprises, avant toute action chimiothérapique ; la constitution d'une telle réserve peut être préalable à toute affection cancéreuse et être réalisée ou renouvelée par exemple à l'occasion de la procédure préventive annuelle.

En conclusion, plutôt que d'intervenir après, avec une visée compensatrice ou restauratrice (" On peut, dans le cas de tumeur non myelotrope, prélever la moelle osseuse du sujet avant la chimiothérapie, la conserver à -70°C et la lui retransfuser après chimiothérapie en cas d'aplasie gravissime " (Mathé), **IL EST PREFERABLE D'INTERVENIR AVANT** ou pendant, en usant des possibilités qu'offrent les mécanismes régulateurs homéostatiques.

Par l'augmentation du quantum éradicateur, la procédure tend à compléter la transformation de la courbe exponentielle de Collins en courbe en cloche de Gauss, ce qui est l'objectif.



# Systematisation

## des Interventions

" Nous concluons en soulignant un fois encore que l'essentiel de la carcinologie est le choix d'un plan thérapeutique coordonné utilisant au mieux les procédés à notre disposition et recherchant toujours la solution la plus simple tout en étant la plus efficace " (DenoiX).

La solution la plus simple consiste à coordonner les actions dans un plan ayant pour objectif de transformer la courbe exponentielle de Collins en courbe en cloche de Gauss.

Ce qui implique qu'on abandonne une vision purement éradicatrice et cela pour une raison qui la condamne : l'action éradicatrice ne porte que sur la cellule active et c'est la fraction quiescente qui tue, parce que c'est elle qui, invulnérable, aboutit progressivement à la masse de léthalité de  $10^{12}$  cellules qui est intolérée par l'organisme.

Il importe donc moins, au stade métastatique, d'obtenir une cytolyse maximale qui n'offre qu'un sursis que d'épuiser le potentiel cinétique des clones déjà organisés et d'interdire la fixation de nouveaux clones.

Ce qui aboutit à une procédure devant être efficace, prolongée, tolérée et continue.

### 1° - Efficace -

La cytolyse doit être au moins équivalente à la pullulation. Elle doit même tendre, pour éviter une visée trop basse, à être réductrice de la masse dysplasique par des actions répétées de stimulation de la fraction quiescente.

C'est pourquoi il ne convient pas " d'empêcher l'émergence des clones résiduels ". Bien au contraire, il est nécessaire d'aller les chercher dans leurs bas-fonds cryptiques, de les stimuler aux fins de les sensibiliser et d'épuiser plus rapidement, du même coup, leur potentiel cinétique résiduel. C'est en draguant régulièrement le sédiment cellulaire inactif qu'on peut l'empêcher d'atteindre la masse létale de  $10^{12}$  cellules.

Les agents modérateurs de la cinétique ne font que doter la dysplasie d'une hibernation biologique qui reporte l'émergence ou la pullulation active à une période ultérieure. Ils doivent être couplés à la stimulation qui " mûrit " l'abcès dysplasique. Leur rôle est de réduire la carcinémie interphasaire et de permettre les pauses nécessaires dans la procédure active.

### 2° - Prolongée -

La procédure doit être maintenue au-delà du délai de longévité du clone dysplasique, c'est-à-dire 6 ans pour la grande majorité des cas.

" Cela veut dire que parmi les malades qui ont atteint, en parfait état, la cinquième année, il y en aura bien peu chez lesquels une nouvelle manifestation du cancer pourra survenir. La probabilité d'un tel événement est en moyenne de l'ordre de 5 à 10% et le délai de survenue très variable " (DenoiX).

Quand l'observateur n'assiste pas à l'extinction du clone dysplasique, c'est que ce dernier a tué le porteur avant cette échéance. Il est donc nécessaire pour le thérapeute de coordonner son action pour franchir ce cap. Et il doit y parvenir sans être démuné de moyens d'action.

Il doit en effet rester armé parce que l'extinction du clone est précédée d'une explosion d'aneuploïdies.

- Cela n'a rien de singulier car l'aneuploïdie constitue le mode normal d'extinction d'une lignée cellulaire, même orthoplasique. Aucune n'y échappe, et la lignée dysplasique, dont le génome est déjà instable, obéit plus qu'une autre à la règle.

Cette aneuploïdie terminale se traduit cliniquement par l'explosion d'évolutivité terminale que présentent même des néoplasies naturellement torpides et à temps de doublement élevé, comme les formes parotidiennes. La loi de Foulds rend compte de ce feu d'artifice de désintégration et de dislocation du génome lorsque la fusée clonale a épuisé sa poudre, c'est-à-dire son potentiel cinétique intrinsèque : "l'évolution interne de la tumeur se fait vers la dé-différenciation et vers une plus grande capacité d'agression". La tumeur primitive étant le clone le plus ancien est donc celui dont l'observateur a le plus de chances de pouvoir assister, du vivant du porteur, à cette aneuploïdie richement polymorphe, alors que les clones métastatiques qui en dérivent en sont encore au stade de la différenciation.

Le thérapeute doit rester armé parce qu'au sein de cette mosaïque multiforme, ce pouvroisement terminal d'aneuploïdies, peut se trouver un mutant privilégié par une cinétique indéfinie. Chaque clone qui arrive à la fin de son potentiel cinétique présente cette aneuploïdie. La plus fréquemment observée est naturellement celle de la tumeur primitive qui, étant le clone le plus ancien, présente en vieillissant une dédifférenciation alors que les clones métastatiques, qui ont pris le relais homéostatique, en sont encore au stade de la différenciation.

L'apparition d'un tel mutant hypercinétique n'a aucune importance pratique si la procédure est maintenue et l'empêche de se fixer, car elle ratisse et élimine facilement les cellules les plus actives, qui sont aussi les plus vulnérables.

### 3° - Tolérée -

Cette nécessité de conserver jusqu'au bout une possibilité d'action implique que la procédure soit assez tolérée pour que les colonies somatiques essentielles les plus sensibles, c'est-à-dire les hématopoïétiques, n'atteignent pas une hypoplasie acculant à l'abandon prématuré du traitement.

### 4° - Continue -

Tout hiatus dans l'action cytolytique ou inhibitrice de la cinétique se traduit par une reprise automatique de la végétation. "Après la chimiothérapie les cellules qui ont survécu prolifèrent selon la même cinétique qu'avant la chimiothérapie" (Mathé).

De sorte que la procédure doit être permanente pour interdire à de nouveaux clones de se fixer à l'occasion d'une césure dans le contrôle de la cinétique cancéreuse.

Happer au passage la fraction cellulaire active n'est donc pas suffisant pour arrêter la pullulation : "actuellement, nous nous inspirons de la cinétique cellulaire dans l'administration de certaines drogues. Après une période d'induction intensive, la chimiothérapie est administrée à intervalles réguliers pendant de courtes périodes. Nous espérons ainsi saisir chaque cellule pendant la phase concernée" (Denoix). Comme toutes les cellules ne sont pas simultanément au même stade de leur cycle, ne serait-ce qu'en raison "de la variabilité très vraisemblable de la vitesse de multiplication des diverses cellules d'une tumeur"

(Kreis) et que de surcroît la période mitotique est très brève par rapport à l'interphase, il n'est pas possible à des actions chimiothérapeutiques itératives d'inhiber la pullulation de la fraction cellulaire active et encore moins de réduire la fraction quiescente et sa progression. Elles doivent donc être couplées avec des actions inhibitrices de la cinétique intercalées entre chaque agression chimique ; ce qui permet en outre les pauses nécessaires à la restauration des colonies somatiques atteintes par la procédure chimique.

Extrayons la **ligne directrice** du système biologiquement capable de rompre le profil de la courbe de Collins.

La néoplasie a et aura toujours, quoiqu'on fasse, une végétation de mode exponentiel. Cela procède du fait que chaque cellule-fille est génératrice.

Mais la fonction de la courbe exponentielle est variable suivant les formes : " Le temps de doublement de la leucémie aiguë lymphoblastique est de 4 jours " (Mathé), celui du cancer bronchique épidermoïde est de 21 jours et celui du cancer bronchique anaplasique de 480 jours de sorte " qu'il est à peine une affection maligne " (Israel).

Le premier objectif est de modifier le rythme d'accroissement si la forme concernée ne présente pas une cinétique favorable telle qu'elle tende à devenir " à peine une affection maligne ".

Ce préalable étant réalisé, la cytolyse est destinée à permettre la survie du porteur pendant le temps nécessaire à l'épuisement de la cinétique intrinsèque du clone. Elle doit viser moins la fraction active, fragile et vulnérable, que le sédiment cryptique et quiescent parce que c'est lui qui constitue la composante essentielle de la masse intolérée qui sera létale à  $10^{12}$  cellules.

\*  
\*\*

Pour **schématiser** la procédure, reprenons l'exemple du cancer mammaire dont nous avons observé la dynamique.

Considérons et figurons (p. 139) un cas évolué survenant chez une femme oestrogéno-active, avec métastases ganglionnaires régionales et viscérales n'ayant pas atteint un stade de pullulation situé à la limite de l'intolérance et interdisant toute tentative éradicatrice. (avec reports raisonnés à Carcinogénèse : C ou cancer : K).

A - L'action débute par une couverture anti-mitotique immédiate.

Elle est indispensable pour donner un coup d'arrêt à la pullulation qui approche dangereusement de la masse létale de  $10^{12}$  cellules.

Elle suffit pour éradiquer les cellules actives et empêcher la fixation d'éléments cinétiques de la carcinémie capables d'instaurer de nouveaux clones métastatiques. Ce coup d'arrêt permet d'établir le bilan, de programmer la procédure et de préparer les actions futures.

Cette action cytolytique réduit la masse dysplasique d'une faible fraction.

Au cours du délai de grâce ainsi consenti par le " refroidissement " et qui ne peut être prolongé parce que l'épuisement de la colonie leucopoiétique s'instaure simultanément, le biotope cellulaire doit être conditionné par l'exclusion de tous les facteurs favorables à la végétation cancéreuse.

- Ce qui implique tout d'abord la réduction maximale des apports glucidiques pour lesquels on connaît la boulimie de la cellule cancéreuse. " Les tumeurs consomment

d'autant plus de sucres qu'elles sont riches en cellules actives" (Mauriac, Bonnard, Braustein). (C 153) et l'on comprend l'influence aggravante des apports glucidiques (Moresti, Rondoni).

- L'excès d'ingestats, la suralimentation quantitative ou richement eutrophique est à bannir. A cet égard, l'anorexie du cancéreux évolutif, élective pour les substances riches en trophènes, traduit un mécanisme réflexe de finalité biologique de défense. (C 152). Elle est à respecter si elle n'aboutit pas à une hypoplasie rapide. Sa correction ressort plus de la réduction de la néoplasie que d'une surcharge diététique activant la cytopoïèse dysplasique, obérant les émonctoires et précipitant la toxicose.
- L'insulinothérapie est un adjuvant (10 à 30 unités). Son effet a été interprété diversement (effet insulinique direct d'hyperoxygénation pour Koroljow, blocage de la polymérase activante de la croissance cancéreuse pour Heuson). Il est plus simple d'observer qu'elle frustre la dysplasie du support glycogénique que sa dynamique requiert. Il est indiscutable que l'association de l'insuline permet un traitement plus efficace (Reboul, Bellet, Lachaize) par l'augmentation des doses de l'antimitotique et la tolérance sanguine, et par l'étalement plus court du traitement.
- Un pH acidotique du biotope cellulaire est "défavorable au développement de la cellule cancéreuse". Le fait est connu depuis que Warburg l'établit en 1926 et fut démontré par Reding. (C p. 109, 158, 159).  
Il est souhaitable d'instituer une médication acidifiante maintenant abaissée la réserve alcaline, en suspendant d'abord les ingestats alcalins excessifs, en favorisant ceux d'acides fixés qui toutefois sont normalement rapidement compensés. La réduction anorexique des ingestats et celle des glucides vont dans le sens acidisant.  
La flexion acidotique est renforcée par une thérapeutique magnésienne, acido-ascorbique, salicylique et pyretique. (C 163, 164).
- Certains apports vitaminiques (B6 favorisant le cancer expérimental, A et groupe B alcalosantes) et les stimulants leucotropes abusivement utilisés pour accélérer la correction de la leucopénie et sensibilisant la fraction cellulaire-souche sont à proscrire. (K. p. 129).

Pendant cette phase AB, l'irradiation de la tumeur primitive et des éléments métastatiques les plus massifs est instituée, sans visée ni dose éradicatrices mais dans le dessein d'un "refroidissement" focal préopératoire et d'une inhibition générale de la cytopoïèse néoplasique. (K. p. 99).

L'irradiation porte simultanément sur les ovaires, dont l'effet stérilisateur sera acquis après 3 ou 4 cycles. Elle n'est pas à négliger nonobstant l'hypophysiolyse qui lui succède, car l'absence de stimuline hypophysaire ne tarit pas immédiatement et totalement la sécrétion oestrogénique mais ne fait que la réduire à un taux incompatible avec les cycles.

En effet, le stroma ovarien a une activité; cette fonction thécale n'est pas liée aux follicules et résiste longtemps, même après la ménopause (PM. 1-XI-69). Quoique sous la dépendance de la LH, il reste qu'une masse stomale résiduelle même non activée constitue un reliquat qu'il convient de stériliser pour parfaire le tarissement de l'anabolite spécifique qui est alors réduit à l'oestrogéno-sécrétion surrénalienne de vicariance.

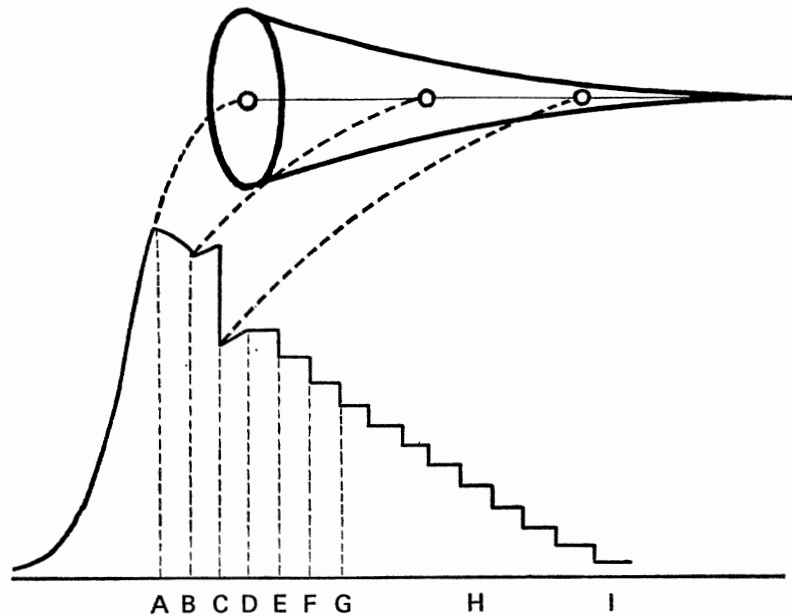
- B - L'isolement de la métastase doit être pratiqué dans les délais les plus rapides.

Dans l'exemple retenu, correspondant à une pullulation déjà très avancée sur la pente ascensionnelle de la courbe de Collins et susceptible d'accéder rapidement au cône de léthalité, le plus urgent est de modifier la fonction de l'exponentielle.

Ce qui est atteint par l'hypophysiolyse, intervention bénigne et rapide (K. p. 83), pratiquée sans discontinuité avec chimio-radiothérapie qui la précède.

La phase post-opératoire est mise à profit pour organiser le pool blanc par centrifugeuse (K. p. 133), sous couverture antibiotique. Cette der-

nière a pour but d'interdire la poussée évolutive d'une possible infection latente.



La ponction blanche requiert en outre que la chimiothérapie soit arrêtée depuis un délai suffisant pour qu'aucune action toxique rémanente n'atteigne la colonie leucopoïétique que la ponction va stimuler et donc sensibiliser à la croque.

C - Lorsque la fonction de la courbe de Collins a été ainsi modifiée et l'isolement biologique complété par l'effet stérilisateur de l'irradiation ovarienne, l'isolement anatomique est pratiqué.

Il implique la mastectomie bilatérale (K. p. 75). Cette intervention élimine les effecteurs normaux de l'anabolite et la réceptivité se reporte alors exclusivement sur les îlots métastatiques. L'intervention est pratiquée sous thioepa (K. p. 23). Cette couverture antimittotique est indispensable pour éviter une stimulation compensatrice immédiate de la cytopoïèse néoplasique, un "coup de fouet" opératoire (K. p. 100 et 101) dont la finalité rééquilibratrice serait de rétablir le niveau homéostatique préexistant.

- Le résultat en est une réduction de la masse dysplasique.
- En outre, l'isolement anatomique complète l'isolement biologique et la métastase acquiert alors, totalement ou à l'optimum, le statut de culture cellulaire végétant in vivo comme une culture isolée placée dans des conditions nutritives et thermiques les meilleures. (K. p. 73). Elle conserve sa dynamique intrinsèque de pullulation qui est nécessairement du mode exponentiel - chaque cellule étant génératrice (C. p. 4) - mais son rythme de développement peut être influencé, fléchi dans le sens désiré de stimulation ou inhibition, ce qui substitue une cinétique artificielle et contrôlable à la cinétique naturelle.

- La masse cellulaire amputée est conservée, mise en cultures, préparée aux fins des actions ultérieures de thérapeutique tissulaire.
- D - Une première action inhibitrice de la cinétique est pratiquée par l'administration d'un broyat, stérilisé par radiations, d'un fragment de la masse cellulaire amputée.
- Elle inaugure la thérapeutique modératrice tissulaire. Elle prend le relais de la couverture chimiothérapique pratiquée pendant la phase opératoire et participe à inhiber la cytopoïèse réactionnelle post-opératoire. (K. p. 97).
- A son décaours, le pool blanc est constitué ou enrichi par une centrifugation sanguine. (K. p. 133).
- E - Lorsque la phase réactionnelle d'activité leucopoïétique qui succède à cette spoliation blanche périphérique est terminée, c'est-à-dire lorsqu'est rétabli l'équilibre entre la fraction fonctionnelle et l'activité de la fraction-souche de la lignée blanche, une action cytolitique est pratiquée par antimito-
- A cette phase, une partie de la néoplasie est encore active et la stimulation spécifique n'a pas d'indication. La corticothérapie, stimulatrice générale mais dépressive et protectrice de la lignée leucopoïétique, est suffisante. (K. p. 115).
- L'administration d'une fraction du pool blanc complète l'action recherchée de modération cinétique de la lignée blanche.
  - L'hormono-thérapie antagoniste, dérivatrice de réceptivité, est instituée. (K. p. 75).
- F - Une nouvelle phase de stabilisation succède, suivie d'une nouvelle action éradicatrice.
- G - Celle-ci va comporter une antimithérapie préparée et associée à une stimulation par agent oestrogénique radio-actif (K. p. 126). Cet agent offre le double intérêt d'être simultanément un anabolite stimulateur mammo-
- Au début de cette phase, et avant que l'antimitotique ne stérilise la plupart des cellules actives, l'attaque des foyers métastatiques les plus massifs est instituée après leur délimitation par radiographie, thermographie et scintigraphie pour les localisations profondes (K. p. 123). L'irradiation est mise en oeuvre pour cette attaque, sous oxygénothérapie hyperbare qui mordance l'effet cytolitique (K. p. 115). La dose est accessoire car elle n'a pas de visée éradicatrice totale ; elle doit être suffisante pour détruire les cellules en phase mitotique.
- H - Les phases inhibitrices et stimulatrices se succèdent alors, alternées suivant un mode itératif adapté à l'activité du clône et défini par son temps de doublement.
- Elles mettent en jeu les divers agents retenus, en sélectionnant les plus actifs, en les variant pour éviter accoutumances et résistances, en s'adaptant à l'évolution clinique.

Les foyers métastatiques les plus massifs, c'est-à-dire les plus aptes à renfermer des fractions quiescentes dangereuses font l'objet d'une agression focalisée répétée. (K. p. 126).

- I - La procédure est maintenue, la plus prolongée possible, sans discontinuité en tout cas pour éviter la flambée évolutive susceptible d'être induite à l'occasion de l'aneuploïdie terminale des clones épuisant leur potentiel cinétique intrinsèque. (K. p. 136).

La durée optimale de la procédure est de 5ans. Ce délai correspondant à celui qui, dans la procédure actuelle, couvre dans plus de 90% des cas l'épuisement du potentiel cinétique du clone néoplasique quand il est obtenu. (K. p. 48).

Considérons les **facteurs susceptibles d'intervenir sur la durée** nécessaire de la procédure.

#### a - Le temps de doublement.

Plus il est court, plus la néoplasie est active, plus elle atteint rapidement la masse létale ; mais aussi plus elle épuise rapidement son potentiel cinétique.

De sorte qu'un temps de doublement court requiert moins d'actions stimulatrices et un délai de procédure plus récurt, mais interdit toute discontinuité dans l'action, plus que dans toute autre forme.

La leucémie lymphoblastique aiguë, au temps de doublement de 4 jours, implique une procédure pouvant être abrégée par rapport à celle qui convient à un cancer bronchique anaplasique dont le temps de doublement est de 480 jours, ou a une forme mixte parotidienne dont le caractère dégénératif ne fera sa preuve qu'après plus de 10 ans. Pour ce telles néoplasies à temps de doublement extrême, se situant parfois à la frontière de la malignité, les actions stimulatrices prévalent et modifier la fonction de l'exponentielle de pullulation ne présente pas d'intérêt avant l'explosion évolutive terminale ; à moins que le contexte et la schématisation graphique préalable du traitement ne permettent d'envisager un allongement de la courbe excédent la longévité prévisible du sujet.

#### b - L'âge du porteur.

Il conditionne le potentiel cinétique intrinsèque du clone.

En effet, ce potentiel dérive de celui de la cellule initiatrice de la néoplasie. Il est transmis par filiation de sorte que, dans des conditions identiques, deux clones métastatiques ont le même temps de doublement. (C. p. 144).

Mais le potentiel de la cellule initiatrice est lui-même détenu d'une cellule orthoplasique mutée qui ne peut transmettre que son potentiel résiduel, et ce dernier est fonction de l'âge.

L'évolution massive de la néoplasie du sujet âgé reflète cette différence : la végétation globale en est plus lente car le reliquat de potentiel des divers clones métastatiques est moindre que celui que détient la même dysplasie prenant naissance chez un porteur jeune.

Cette constatation (K. p. 51) - si l'on excepte le cancer gastrique qui tue plus rapidement le sujet âgé (C. p. 35) - est à première vue paradoxale du point de vue biologique.

En effet les émonctoires du sujet âgé sont moins aptes à résister à la toxicose cancéreuse et la léthalité devrait survenir plus rapidement.

En outre, les lignées orthoplasiques sont soumises à une accélération du turn-over de leurs cellules-souches, dont la finalité est de compenser la raréfaction cellulaire pour assurer les constantes métaboliques, ce qui devrait avoir pour conséquence de favoriser la réceptivité supplétive de la dysplasie et, partant, sa végétation.

Certes, la stimulation anabolique est minorée chez le sujet âgé, mais ce facteur n'intervient pas, et le statut du sujet jeune est équivalent, lorsque l'anabolisme spécifique a été tari.

En fait, l'épuisement du potentiel cinétique des clones métastatiques est plus rapide lorsque la cellule initiateurice ne peut transmettre à ses filles qu'un potentiel déjà réduit.

De sorte que la procédure peut être réduite chez le sujet âgé avec des actions stimulatrices plus brèves et plus répétées.

\*  
\*\*

Comme toujours, on ne peut commander à la nature qu'en lui obéissant.

L'éradication du cancer évolué implique de se conformer aux lois de la cinétique cancéreuse (Foulds) et à l'observation des règles de l'évolution clonale interne telle que la précise la discipline caryotypique définie par Turpin et son école depuis 1963 (Lejeune, Berger).

La systématisation de la procédure met en jeu les lois de biologie fondamentale en vue d'infléchir la végétation cancéreuse dans le sens souhaité.

# Conclusions

Au terme de ces exposés qui, partant de la proposition de néo-postulats, aboutissent à celle d'une procédure d'éradication de la néoplasie, quelques considérations se dégagent.

\*  
\*\*

Le cancer a abusé l'observateur. Il est ce leurre, cette "IRONIE DE LA NATURE" que suspectait Oberling dès 1933.

L'observateur a été abusé parce que, influencé par l'aboutissement léthal du stade avancé du processus - le seul qui lui soit proposé par la pathologie et accessible à son examen - il l'a considéré d'emblée et tout naturellement comme résultant d'une agression exogène.

Il en a donc recherché tous les agents causaux et les a définis. Il n'en a pas découvert le mécanisme parce que tel n'était pas son objectif.

C'est le résultat de la confusion habituelle entre étiologies et pathogénie. Préciser les pourquoi n'élucide pas le comment.

\*  
\*\*

La cancérisation met nécessairement en jeu un MECANISME BIOLOGIQUE. Et celui-ci obéit, comme tous les autres, au principe fondamental défini par Cl. Bernard. "Tous les mécanismes vitaux, **quelque variés qu'ils soient**, n'ont toujours qu'un but, celui de maintenir l'unité des conditions de vie dans le milieu intérieur". En termes plus modernes, la cancérisation n'a qu'un but, participer à maintenir l'équilibre du couple anabolisme-réceptivité, conditionnant le maintien de l'équilibre homéostatique de la colonie cellulaire concernée.

Elle constitue une simple variété de l'hyperplasie compensatrice, mécanisme biologique simple, naturel, orthodoxe dans sa finalité. Cette modalité prévaut dans le cas où la colonie cellulaire ne peut assurer sa réceptivité par sa fraction cellulaire orthoplasique et utilise son sédiment dysplasique. C'est l'hyperplasie compensatrice du pauvre.

Est cancérigène tout agent, tout facteur, tout état qui provoque un déséquilibre du couple anabolisme-réceptivité suffisamment prolongé pour que l'hyperplasie compensatrice dysplasique accède à la masse d'irréversibilité de  $10^6$  cellules.

\*  
\*\*

La carcinogénèse est permanente, la cancérisation est exceptionnelle. A chaque instant naissent des mutants dysplasiques, ils n'émergent à la constatation clinique que rarement. En fait, le processus n'y parvient, en France, que dans 160.000 traductions annuelles, alors qu'un seul individu est quotidiennement l'objet d'un plus grand nombre d'aneuploïdies abortives ou qui n'atteindront jamais le stade d'émergence de  $10^9$  cellules.

Son ABOUTISSEMENT LETHAL est exceptionnel ; il procède du caractère excessif qu'il peut adopter. Comme cet aboutissement est inéluctable au stade où le processus peut être décelé, qui est le seul où le saisisse le pathologiste, on conçoit aisément que celui-ci n'ait jamais pensé à l'assimiler aux autres mécanismes fondamentaux et ne lui ait jamais reconnu son statut.

En réalité, la végétation dysplasique tue par son excès, comme tue la sécrétion bronchique quand elle devient bronchorrhée asphyxiante, l'hyperthermie aseptique quand elle excède 41°, la contraction auriculaire quand elle dépasse un rythme-minute de 500 et aboutit à une fibrillation. Le seuil d'intolérance de l'organisme pour la dysplasie est défini :  $10^{12}$  cellules.

Ce caractère de possible viciation par excès d'un mécanisme par ailleurs fondamental fut bien pressenti par Oberling : "Le fait que cette maladie se retrouve identique chez la plupart des espèces animales et même chez les plantes prouve que ses causes doivent être liées à la viciation d'un des mécanismes fondamentaux de la vie".

C'est pourquoi la perplexité de l'observateur est sans fondement lorsque, à la faveur des procédés modernes de détection précoce, il est le témoin déconcerté de l'extinction de clones paucicellulaires.

Prenons un exemple :

" Myron R Melamed (Hôpital Sloan Kettering, NY) et Hilliard-Dubrow, appliquant la méthode du cyto-diagnostic de Papanicolaou à 34.000 New-Yorkaises, ont constaté que les usagers de la pilule auraient un risque de cancer du col utérin double des femmes porteuses d'un diaphragme " (PM. 15-XI-69).

Il est naturel qu'en administrant des oestrogènes d'une manière continue, bien que réduite, on surcharge le potentiel de réceptivité des colonies effectrices et que, ce faisant, on favorise la mobilisation de la fraction dysplasique de ces colonies.

Cette tension anabolique maintenue est cancérogène.

A court terme, elle se traduit par la constatation de clones paucicellulaires, dont la plupart s'éteindront parce que le potentiel de réceptivité de la lignée orthoplasique est suffisant pour permettre la reprise de dominance de celle-ci pendant les hiatus de l'administration.

A long terme, c'est-à-dire après 10 à 20 ans dans la série testée, la raréfaction, naturelle avec l'âge, du potentiel de réceptivité de la lignée orthoplasique, aboutira à une augmentation de l'incidence cancéreuse, c'est-à-dire des clones non seulement promus mais fixés et finissant par établir leur dominance.

On conçoit que les colonies dont l'anabolite spécifique est l'oestrogène, c'est-à-dire les colonies mammaire et utérine, présentent déjà dans les aires géographiques qui furent les premières où l'administration d'oestrogènes s'est généralisée, une majoration brusque d'incidence cancéreuse de ces localisations par rapport à la fréquence annuelle des nouveaux cas pour l'ensemble des cancers. (Denoix - M.C. p. 41).

Envisager que " c'est peut-être le diaphragme qui a un rôle protecteur, et non la pilule qui aurait un rôle favorisant " (PM. 15-XI-69)... paraît inattendu et sans base biologique bien définie. Un contact mécanique peut-il avoir une action autre qu'irritative, ou pour le moins neutre ?

\*  
\*\*

Dans le désarroi qui résulte de la faillite à ordonner dans un système naturel et cohérent la somme des données cliniques et expérimentales on en vient, dans une tentative de sortir de la confusion actuelle, à proposer une dissociation du processus : Il n'y aurait plus le cancer, mais " les cancers ", chacun répondant à un déterminisme particulier, voire à un facteur personnel du porteur.

C'est tomber, par désespérance, dans le piège signalé par Oberling : " Chacune de ces théories incrimine un facteur responsable du cancer, mais en y regardant de près on voit que ce facteur n'entraîne la production du cancer

que dans un nombre très limité de cas. Là où une cause seule s'affirme insuffisante on en cherche une deuxième et une troisième s'il le faut".

Sans conviction certes, la recherche s'aventure néanmoins dans un nouveau cul de sac qui est la DISSOCIATION PATHOGENIQUE. Cette déviation prolongera l'errance parce que c'est aller à l'encontre de ce " que la plupart des pathologistes qui ont passé leur vie à étudier les tumeurs sentent d'une manière presque instinctive " (Oberling) et que définit le principe de Borst 1913) : " Toutes les formes de la croissance néoplasique, quelque multiples et diverses qu'elles soient, ne sont que des variantes d'un seul et même processus, si bien qu'une cause susceptible d'en expliquer une doit les expliquer toutes et qu'il faut rejeter par conséquent toute théorie étiologique qui ne peut s'appliquer à l'ensemble des néoplasmes ".

Aucun observateur - quelle que soit sa discipline - ne met sérieusement en doute ce principe qu'impose l'identité totale et permanente des caractères végétatifs de toutes les néoplasies. Reformulé par Oberling, il en constitue le critère pathogénique. " Quel est le facteur déterminant ? - Il devra, pour jouer ce rôle, répondre aux deux postulats suivants - 1° Pouvoir être incriminé dans la genèse de chaque tumeur maligne. 2° Etre compatible avec tous les autres facteurs reconnus cancérogènes et expliquer leur action ".

En réalité, il convient de considérer le mécanisme avec simplicité et clarté.

Avec simplicité, parce que " le cancer, de toute évidence, fait partie de l'organisme sur lequel il pousse. Ses protéines se confondent avec celles de son hôte " (Oberling).

Avec clarté, parce que " tout ce qui est clair est vrai " (Descartes) et qu'il est clair que le cancer met en jeu un mécanisme biologique, et que ce mécanisme obéit nécessairement, comme tous les autres, aux lois de la biologie générale. Il n'est que de le définir. Une polarisation trop exclusive sur les agents cancéreux, les facteurs étiologiques, obscurcit la vision pathogénique : " Vous voulez travailler le cancer expérimental ; n'y pensez pas. J'y ai perdu quinze ans de ma vie. Tant que des découvertes fondamentales ne seront pas venues éclaircir le mystère même de la vie, nos connaissances sur le cancer n'avanceront pas d'un pas " (Ehrlich).

\*

\*\*

Ces découvertes fondamentales ont été faites depuis longtemps, ce sont les lois de la biologie générale. On en a exclu le cancer et on s'est perdu.

Par une sorte d'ironie, c'est en effet le cancer qui " participe à éclaircir le mystère de la vie ", en éclairant une MODALITE DU MECANISME D'HYPERPLASIE COMPENSATRICE de la colonie cellulaire lorsque celle-ci mobilise plus ses individus dysplasiques que les orthoplasiques pour la simple raison qu'elle est appauvrie de ces derniers ou qu'ils sont insuffisants pour répondre à l'anabolisme. " Ce sera peut-être comme une ironie de la nature de voir un jour cette maladie qui a causé tant de morts, être si intimement liée au mécanisme de la vie et avoir contribué à en dévoiler au moins partiellement le mystère " (Oberling). A cette objectivité, l'observateur doit associer le réalisme.

Il doit reconnaître qu'il a été mystifié par cette " ironie de la nature ". S'il n'en prend conscience, si de berné il devient borné et se complait dans une

attitude de cocu magnifique, il ne remettra pas de l'ordre dans son ménage et n'empêchera pas l'aboutissement léthal du processus.

\*  
\*\*

Ce réalisme implique une pause dans la recherche analytique. Son excès n'aboutit qu'à embrouiller la situation. Il est illusoire de penser que l'apport de nouvelles données soit capable d'éclairer le mécanisme si la montagne de celles qui sont déjà disponibles ne le permet pas.

La débauche conceptuelle que représente plus de 700.000 publications annuelles, parmi lesquelles on ne relève pas 100 tentatives de synthèse, serait plus féconde si elle était polarisée sur la détermination, même approchée, du lien pathogénique qui unit tous les phénomènes expérimentaux et d'observation connus.

En fait, la recherche anti-cancéreuse souffre d'une occlusion et est incapable d'assimiler les apports les plus substantiels qui resteront inutilisés tant que les données déjà accumulées n'auront pas été ordonnées dans un système de SYNTHÈSE cohérent respectant les lois de la biologie fondamentale. Sinon, on continuera à constater, comme au Congrès de Tokyo, que le jeu des plus brillants virtuoses aboutit à une cacophonie lorsque chacun joue indépendamment sa partition sans thème unificateur, se laissant aller à la tendance naturelle de la recherche qui est l'analyse.

Il est clair que toute adjonction finit par excéder le potentiel de synthèse de l'observateur, pérennise la confusion, devient inhibitrice et participe à renforcer ce sentiment d'inanité qui sévit à tous les niveaux et aboutit à la résignation. "Ce siècle ne verra pas la guérison du cancer".

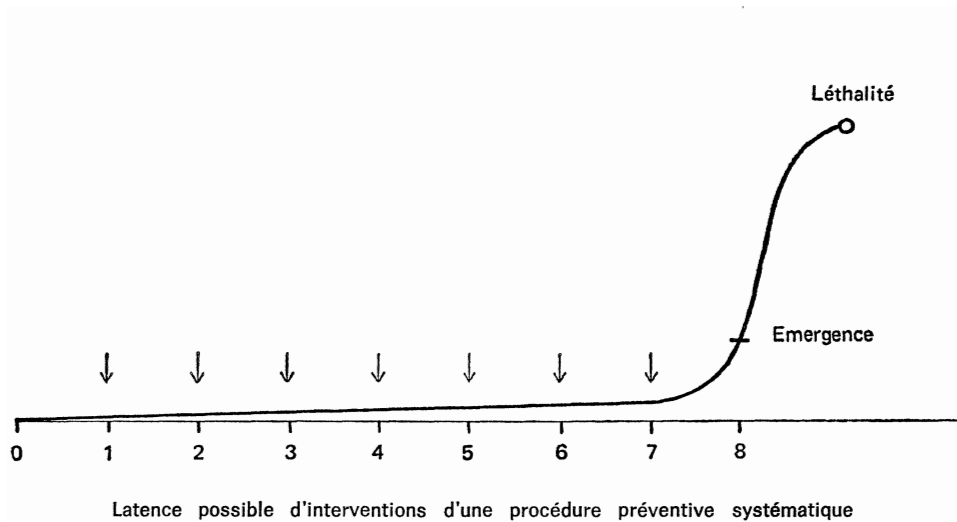
Il est devenu inutile d'augmenter encore le nombre des pièces du puzzle ; Il est largement suffisant pour tenter d'ébaucher le dessin qui les coordonne, qui est d'ailleurs simple comme le sont tous les mécanismes biologiques fondamentaux ou toutes les formulations mathématiques des lois essentielles de la mécanique.

\*  
\*\*

Comme est simple le problème de la PREVENTION ANTI-CANCEREUSE.

Observons-en l'évidence.

Figurons la dynamique du cancer du sein : "Le diamètre de 1 cm correspond à peu près au volume d'une tumeur où elle devient perceptible cliniquement. En conséquence, et dans l'état actuel de nos moyens, la détection clinique d'un cancer du sein ne se situe en moyenne que 8 ans après le début réel" (Denoix). Ce long délai de la courbe de Collins pour accéder à son segment ascensionnel est généralisable. "Le temps nécessaire pour passer d'une cellule à 2 cm de diamètre est de 8 années en moyenne pour des cancers malpighiens, et de 15 années pour des adeno-carcinomes" (Garland). Observons la figuration de la végétation néoplasique.



Il est clair que l'attaque doit s'effectuer avant l'émergence clinique. En effet, " quand on constate que pour une tumeur du sein au bout d'un an il n'y a encore en moyenne que 16 cellules, résultat de quatre couplages, on conçoit qu'il soit impossible, avec nos moyens actuels, de reconnaître un cancer à cette période " (Denoix), mais on conçoit aussi qu'une femme qui procéderait à l'éradication systématique et annuelle de ces 16 cellules serait garantie de ne pas contracter le cancer le plus fréquent de son sexe.

Il ressort du simple sens commun que la prévention doit intervenir sur le long segment initial de la courbe de Collins. (Carcinogénèse p. 139). C'est une évidence... mais nous avons vu en préambule qu'une évidence peut requérir des millénaires avant d'être reconnue.

La période correspondant au segment initial de la courbe de Collins est pour-tant élective à tous égards :

- 1 - Le taux d'éradication de la néoplasie est inversement proportionnel à son développement. Au stade paucicellulaire, il approche donc le taux absolu.
- 2 - Le quantum éradicateur est inversement proportionnel au développement de la néoplasie. A ce stade, il est donc faible et ne requiert qu'une procédure légère.

A une époque où la prise d'une pilule quotidienne se généralise, la femme aurait intérêt à la prise annuelle de quelques pilules supplémentaires qui pallierait, au surplus, l'augmentation des chances de cancérisation à long terme de ses colonies oestrogénotropes, c'est-à-dire préviendraient les localisations mammaire et utérine.

- 3 - La procédure préventive peut être renouvelée alors que la courbe de Collins reste sur son segment initial paucicellulaire. Ce qui veut dire que si le renouvellement est annuel, la néoplasie court 8 fois le risque d'être éradiquée.

- 4 - Le stade paucicellulaire est électif pour la sensibilité de la néoplasie aux agents éradicateurs. Le faible développement ne permet pas l'existence de cellules quiescentes, réfugiées dans des cryptes hypoxiques qui s'organisent avec le développement massif. De surcroît, et pour la même raison, la vascularisation focale n'est pas encore minorée et garde tout son potentiel de véhicule de l'agent toxique.
- 5 - Au stade paucicellulaire, les quatre modalités d'action de la dynamique de guérison peuvent jouer, alors qu'il n'en restera que deux au stade évolué de la végétation. La néoplasie est donc alors particulièrement vulnérable.
- 6 - Les agents hormonaux et chimiques dont nous disposons sont suffisants pour obtenir cette éradication - ce sont d'ailleurs les seuls dont nous disposons au stade évolué du cancer et ils sont efficaces.

Leur absence de spécificité n'est plus un inconvénient dans une action préventive mais devient un avantage lorsqu'ils sont inclus dans une procédure générale, dans laquelle ils sont conjugués.

En fait, il suffit de prendre conscience que

- il n'y a aucune colonie cellulaire qui, à l'état normal, ne comporte une lignée orthoplasique et un sédiment dysplasique permanent, c'est-à-dire qui ne soit cancérisée.
- à chaque instant des milliers de clones dysplasiques mono ou paucicellulaires avortent ou s'éteignent parce que leur promotion et leur fixation requièrent des conditions favorisantes du biotope cellulaire qui doivent être prolongées pour que soit atteinte la masse critique de 10<sup>6</sup> cellules qui constitue le seuil d'irréversibilité, le "point de non retour".
- tout hiatus dans ces conditions favorisantes restitue à ces clones leur destin naturel qui est l'extinction.
- modifier ces conditions dans le sens souhaité ne requiert ni précipitation ni permanence de l'action. L'échec éventuel d'une procédure n'a rien d'irréversible puisqu'elle peut être reprise à un stade pratiquement similaire du développement de la néoplasie.

\*  
\*\*

Cette prise de conscience amènera à l'abandon de la voie dans laquelle est engagée la PROPHYLAXIE ACTUELLE qui procède d'un abus de langage et n'a pas d'aboutissement possible.

Abus de langage, parce que déceler à grands frais des formations néoplasiques qui ont dépassé le stade d'émergence ne constitue pas une action prophylactique. Aussi précoce que soit la détection, elle concerne le stade clinique et requiert une procédure curative lourde.

Sans aboutissement parce que, pour un seul appareil, il faut examiner 1.860.200 radiographies pulmonaires pour retenir 3.500 suspects et déceler 215 cancers (Los Angeles), "effort considérable pour aboutir à un petit nombre de cancers" (Denoi). L'appareil pulmonaire se prête à une détection précoce. Mais quel est le résultat du dépistage systématique entrepris par la Sécurité Sociale pour 1965 ? 8 cancers oto-rhino-laryngologiques, 1 cancer du rein, 15 cancers digestifs...

Quel rendement aurait un tel effort dirigé dans un sens préventif réel, accédant d'emblée au stade actif, visant la destruction systématique et régulière de tous les clones paucicellulaires par une procédure annuelle de cure orthoplasante cellulaire aux fins de négativer tout embryon de pullulation. La vaccination n'attend pas les premiers symptômes de l'affection pour protéger l'individu et interdire l'épidémie.

\*  
\*\*

Peut-on estimer LE DELAI nécessaire à cette prise de conscience ?

- Le délai qui existe entre la proposition d'un mécanisme biologique qui modifie la vision d'un problème et sa reconnaissance et exploitation se situe à environ 15 ans.

Si l'on porte en ordonnée diverses propositions, l'axe de la sinusoïde qui figure la reconnaissance se situe sur l'abscisse du temps à cette période.

L'époque ne paraît pas influencer ce délai, la rapidité des échanges étant compensée et équilibrée par l'encombrement des sujets d'intérêt.

Ce qui se traduit ainsi : " Le cancer arrive actuellement au second rang comme cause de mort dans les pays industrialisés. Il constitue également un problème préoccupant dans les pays en voie de développement. Il y a environ 15 millions de cancéreux de par le monde et à peu près 5 millions de nouveaux cas sont diagnostiqués chaque année. Si les statistiques en provenance des pays en voie de développement étaient plus complètes, ces chiffres seraient certainement plus élevés " (OMS, MM, juillet 69).

En pondérant le calcul par un minimum prévisible d'accroissement de la population, il est arbitraire mais raisonnable de considérer que 100 millions d'individus mourront avant la fin de ce délai sans connaître le déterminisme de leur trépas et sans avoir rien fait pour y échapper.

Mais, les oscillations sont larges ; la définition de la transmission des caractères héréditaires du pois requit 70 ans pour être admise. L'angoisse devant la progression régulière de la mortalité cancéreuse (p. 10) est susceptible de réduire le délai moyen.

\*  
\*\*

D'ici là, les condamnés peuvent-ils au moins escompter un recours, avec la VISION ACTUELLE du problème ?

- " Les études statistiques de ces dernières années montrent que si nous pouvons approcher les 50% on ne peut attendre ni de nouvelles améliorations techniques de la chirurgie et de la radiothérapie, ni d'une plus grande précocité dans le diagnostic des tumeurs, précocité de toute manière très relative, une amélioration substantielle de ce pourcentage " (Denoux).

Ainsi, en intégrant au mieux les agents éradicateurs dans le système actuel, on peut espérer faire passer le taux global de guérison de 1/3 à 1/2.

- En ce qui concerne le cancer métastasé, il n'y a aucune chance prévisible de guérison.

- L'éducation du public, le conditionnement de son biotope qui requerrait une transformation drastique sur la voie de laquelle on n'est certes pas,

ne sont pas capables d'influer fondamentalement sur ces perspectives. " Chez l'homme 54% des cancers ont une relation causale avec des événements sur lesquels nous pouvons peut-être agir, et chez la femme 24% seulement " (Denoix).

L'horizon est donc borné.

\*

\*\*

En réalité, il faut un esprit simple pour constater les évidences, et une déduction simple pour les exploiter.

Le " MOUILLEZ LES CORDES " qui sauva l'obélisque lors de son érection émanait d'une expérience et d'une réflexion élémentaires, et contrastait avec le déploiement de technique mis en oeuvre pour l'amener sur son site.

Le taux de 50% de curabilité qui constitue l'objectif actuellement visé peut être dépassé dès demain.

Il faut, pour ce faire,

- cesser de considérer le cancer comme une maladie loco-régionale lorsqu'il accède au stade clinique, mais lui reconnaître d'emblée son statut de dissémination générale.
- porter plus l'attention sur sa dynamique que sur le bilan statique de son développement visible qui est toujours inférieur à la réalité.
- abandonner une stratégie séquentielle qui est l'acceptation d'une défaite et ne pas tenter, par ailleurs, de prolonger une procédure efficace à un stade initial de la végétation cancéreuse mais inadaptée à une phase ultérieure. C'est-à-dire viser une autre modalité de la dynamique de guérison lorsque le point atteint sur la courbe de Collins rend inaccessible et inapplicable la modalité qui était élective au stade précédent.
- pécher par excès et non par insuffisance, la dynamique de Collins n'offrant pas de recours à un premier échec, et l'extension étant toujours supérieure à celle que l'on décèle.
- schématiser graphiquement la procédure préalablement à toute action, en intégrant âge, évolutivité, statut anabolique, potentiel de réceptivité de la lignée orthoplasique, biotope cellulaire général, caractères histologiques.  
Puis viser une des modalités accessibles de la dynamique de guérison et s'y maintenir sans tenir compte des trompeuses améliorations cliniques.
- " Le meilleur moyen de réaliser l'impossible c'est de commencer " et lorsque le thérapeute s'impose cette schématisation du cas qu'il aborde, il aboutit toujours, sans exception, à un résultat rémissif ou éradicateur supérieur aux constats statistiques généraux. Bien entendu, et jusqu'à présent, son action est nécessairement partielle et fragmentaire ; mais même en modulant simplement l'intégration des actes dans le biotope thérapeutique corrélatif du moment, la flexion statistique est nette. Certes, une hirondelle ne fait pas le printemps. Elle l'annonce souvent.

Lorsque l'on considère, dans une statistique large, une procédure qui fasse intervenir même sans coordination, sans systématisation, quelques actions fondamentales de la procédure proposée, il apparaît un résultat rémissif qui tranche sur ceux des autres statistiques (p. 7). Ce délai rémissif constitue déjà une grande partie de celui qui est nécessaire à l'extinction de la végétation néoplasique. Quel serait-il s'il était intégré dans une action biologiquement cohérente visant à rompre la courbe de Collins.

\*  
\*\*

La THEORIE IMMUNOLOGIQUE constitue le dernier recours au concept d'agressivité, et un obstacle à une révision de la vision pathogénique et des implications thérapeutiques qui en découlent.

D'emblée, elle apparaît suspecte.

Car on voit mal comment le cancer pourrait présenter une telle prédilection pour la voie lympho-ganglionnaire qui est précisément celle qui devrait le plus s'opposer à sa progression en raison de sa richesse en éléments de défense immunitaires. En fait, la voie lymphatique apparaît bien plus consentante à ce viol que réactigène.

Au surplus, si l'on considère que les seules affections capables de provoquer la guérison spontanée du cancer sont précisément les rares infections qui se caractérisent par une leucopénie : typhoïde, érysipèle, paludisme, on voit mal comment intégrer cette simple constatation dans un concept pathogénique qui doit nécessairement avoir une portée générale s'il est exact.

Observée de plus près, la théorie immunologique se heurte à des évidences dirimantes. Elles portent sur les trois conditions nécessaires pour admettre une "tolérance immunitaire" de l'hôte à la "tumeur-greffe" : l'état immunologique du porteur, la traduction immunitaire du cancer et l'antigénicité tumorale. Nous les avons considérées (Carcinogénèse p. 127)

On ne peut retenir un concept pathogénique qui non seulement n'a pas de portée générale, est défaillant dans tous ses fondements, mais encore est inapte à se conformer à des constatations dont certaines ressortent du sens commun.

Et pourtant, paradoxalement, il est à l'origine de remarquables résultats en ce qui concerne le cancer lymphoblastique. Pourquoi ces résultats et pourquoi cette colonie ?

- Parce que - quelles que soient les prémisses invoquées - "l'immunothérapie" aboutit en fait à une procédure thérapeutique tissulaire d'inhibition prolongée. L'injection de protéines homologues qui constituent le broyat de cellules lymphoïdes stérilisées, irradiées, mortes, autologues ou allogènes, voire xénogènes, induit un équilibre homéostatique artificiel, inhibiteur de cytopoïèse, de la colonie lymphoïde. L'effet est nécessairement spécifique et ne se produit plus dès que l'on tente d'obtenir le même résultat avec les mêmes protéines sur une autre colonie. Extrapoler aux autres colonies, étant biologiquement illicite, aboutit à un échec.

C'est, en fait, l'application à une seule colonie d'une procédure qui est applicable à toutes sous réserve de spécificité. L'effet y est d'autant

plus remarquable que le caractère labile des cellules s'y prête plus que pour les tumeurs solides.

Les tenants de la théorie immunologique en ressentent les lacunes. Au problème qui s'énonce ainsi : la dépression immunitaire est-elle la cause ou la conséquence de la cancérisation ? La solution proposée est que "la tumeur elle-même pourrait être la cause recherchée", ce qui est étayé par la "repositivation" des tests cutanés, négatifs avant et positifs après l'exérèse de la tumeur (45,8%). De sorte que, "en d'autres termes, la défaillance immunitaire, dans ces cas repositivés, est un syndrome paranéoplasique lié à une sécrétion tumorale" (Entretien Bichat. Oct. 69. CM. 7067).

Ce qui revient à admettre que le cancer, étant responsable de cette défaillance immunitaire "dans au moins la moitié des cas" ne peut naître à l'occasion d'un état qu'il provoque lui-même et qui ne lui est pas préalable.

En réalité, le caractère antigénique du cancer humain n'a pu être défini que dans 3 formes, l'hépatome, le lympho-sarcome de Burkitt et la leucémie qui sont précisément les plus suspectes d'une induction virale.

\*\*

Ce qui nous amène à considérer le RETOUR ACTUEL DE LA RECHERCHE A LA THEORIE VIRALE.

Il s'est effectué avec l'éclat que permettent les moyens modernes de diffusion. Il relance l'espoir de lendemains qui chantent, c'est-à-dire celui d'une solution sérologique au problème du cancer.

Quels sont les faits ? Eilber et Old ajoutant le jus filtré d'une culture de sarcome à une culture de cellules humaines normales constatent que ces dernières sont devenues cancéreuses, portent les mêmes antigènes que les cellules sarcomateuses et observent des particules virales.. Ainsi, les expérimentateurs ont "réalisé un bio-essai qui prouverait qu'un agent viral est capable de contaminer des cellules humaines normales et de les cancériser." Nous avons fait la preuve qu'une forme de cancer humain - et il n'y a aucune raison pour que cela ne s'applique pas à tous les cancers - est d'origine infectieuse". "Et c'est bien le premier virus capable de "transformer" (comprenez "cancériser") les cellules humaines normales". Ces résultats "rendent certaine l'existence du virus cancérigène chez l'homme".

LE PLUS FORT TIRAGE DES QUOTIDIENS FRANÇAIS DU MATIN

**Immense espoir** **CANCER: UN VIRUS REPERE**

**par 2 savants américains (Morton et Eilbert) au microscope**

Ils ont annoncé la nouvelle au congrès de Villejuif

**"C'EST LA PLUS GRANDE DÉCOUVERTE DE CES 10 DERNIÈRES ANNÉES"**

**40 FRANÇAIS**  
dont 21 membres du personnel d'Air France

D'où, bien entendu, solution vaccinale du problème du cancer dans un délai et sous des modalités assez peu définis.

Ce brillant et bruyant retour à la théorie virale va-t-il ramener la recherche où elle était il y a plus d'un demi-siècle, quand Borrel l'inaugurait ?

Va-t-on retrouver les mêmes espérances enthousiastes : " Grâce à la souris, les plus belles espérances peuvent être permises, et le Comité International du Cancer devrait adopter, semble-t-il, comme emblème et en signe de gratitude, une souris à tumeur " (Borrel) ?

Sortira-t-on un jour de ce labyrinthe ou est-on condamné à y cheminer sans fin.

Va-t-on, à cette occasion, reprendre la recherche de la pierre philosophale que constitue le " vaccin " qu'un siècle de tentatives n'a pu définir pour aucun mammifère animal, alors que ne s'y oppose pourtant aucune des limitations de l'expérimentation humaine ?

1° - La théorie virale ne requerrait pas le " huis-clos " pour être réintroduite sur scène. Elle n'a rien du délinquant juvénile.

Elle n'est pas délinquante parce qu'elle a doté la carcinogénèse expérimentale de l'apport le plus riche de moyens d'incidence, allant de la cancérisation la plus active et la plus pure que constitue le sarcome de Rous où elle affecte la forme aiguë, à la forme la plus sélective que représente le cancer mammaire de Bittner.

Elle n'est pas juvénile parce qu'elle naît avec la leucose aviaire au début du siècle.

2° - **Le fait surprenant n'est pas de découvrir un virus dans le cancer humain, mais de n'en pas découvrir plus souvent.**

Rien ne différencie en effet le mammifère humain de ses congénères phylogéniques. Il a la même structure histologique, le même métabolisme, les mêmes constantes biologiques.

L'identité des structures biologiques essentielles devrait avoir pour corollaire une induction virale équivalente.

Tel n'est pas le cas et la cancérisation virale expérimentale est l'apanage des petits mammifères - non pas pour des raisons économiques - mais parce que plus on gravit l'échelle pondérale des espèces, plus elle devient difficile et aléatoire.

Ce mystérieux phénomène requiert d'être élucidé, ce qui éclairera par la même occasion le fait qu'on n'ait jamais eu la preuve qu'un cancer humain soit d'origine virale, alors qu'en fait personne ne doute de sa causalité ne serait-ce qu'en ce qui concerne la leucémie.

3° - Il convient préalablement de considérer les limitations du protocole expérimental qui vient d'être proposé.

- Dans une même procédure, on ne peut considérer comme causal que ce qui est constant. Or " sur 11 tumeurs dont les cellules ont été examinées au microscope électronique, une seule fois un agent qui ressemblerait au virus du sarcome de la souris aurait été vu par le Docteur Fred Eilber ".
- La cancérisation spontanée d'une culture lorsqu'elle est prolongée est un phénomène banal, qui est la traduction de la dominance d'un mutant dysplasique né à la faveur de l'aneuploïdie terminale de tout clone. Cette cancérisation spontanée ne requiert aucun inducteur, viral ou autre. Cette éventualité fréquente, constatée pour la première fois par Earle en 1934, ne peut être exclue. (Note p. 57).
- Tout aussi banale est l'infestation virale d'une masse cancéreuse primitive - et sa transmission par le jus de sa culture à la culture testée. Cette infestation de la tumeur

primitive n'implique pas nécessairement une responsabilité d'induction et au niveau de la culture testée elle évoque l'auberge espagnole.

La présence d'un virus, inducteur ou coexistant, ne constitue pas une novation, comme en témoigne sa constance dans la tumeur de Burkitt.

- Passons néanmoins sur le fait qu'une concomitance, surtout unique, de deux phénomènes n'implique pas nécessairement une causalité et considérons que le virus a été inducteur de la cancérisation in vitro.

**4° - Il reste à savoir pourquoi une telle constatation est si exceptionnelle chez l'homme** qu'elle constitue un cas unique après des millions d'observations dirigées dans ce sens et à comprendre pourquoi le virus se révèle si banal lorsqu'on le décèle (T. de Burkitt).

Le virus est cytolitique : il ne survit qu'en parasitant la cellule et en l'altérant. Son action appauvrissante sur la colonie cellulaire procède du fait que parasitant le génome, se substituant à un locus, il parasite électivement les cellules génératrices dont la garniture chromatique se reconstitue à chaque mitose. Cette cytolysse de la lignée orthoplasique diminue son potentiel de réceptivité et favorise la promotion de la fraction dysplasique de la colonie que le virus peut d'ailleurs contribuer à enrichir par les mutants qu'il induit. (Carcinogénèse p. 115).

On comprend que plus la colonie est parasitée à des stades précoces d'organogénèse plus cet effet appauvrissant est marqué, même s'il est dissimulé par un turn-over plus rapide des cellules génératrices rescapées résiduelles. C'est pourquoi le stade néonatal constitue la période élective d'induction de la carcinogénèse virale pour la double raison que l'immaturité de la colonie immunocytaire livre la colonie sans défense au parasitisme réducteur et que la perte d'une cellule encore dotée de potentiel organogénétique, immature ou même embryonnaire, implique par sa disparition celle de toute sa descendance.

On comprend aussi que toute cytolysse additionnelle (radiations, chimio-cytolyse) favorise ou précipite la cancérisation. Elle n'a rien de "révélateur" d'un virus latent, mais agit par une action identique complémentaire. L'infestation peut être élective au point que toute cellule accédant à la phase mitotique est parasitée. ce qui effondre la lignée orthoplasique, et si le parasitisme porte sur l'ARN de la cinétide comme dans le sarcome de Rous, on obtient une prolifération dysplasique pure de type infectieux.

- a) Plus la colonie cellulaire comporte de cellules génératrices, c'est-à-dire plus l'animal est massivement développé, moins la cytolysse virale est proportionnellement réductrice de la lignée orthoplasique.

Et cela en raison d'une règle de biologie définie par Hovasse " quantitativement parlant, et au fur et à mesure que la masse cellulaire s'accroît, se produit une réduction de la quantité de fonctionnement de l'ensemble ".

De sorte que le turn-over étant proportionnellement moindres pour une colonie riche en cellules, la réserve quiescente que constituent ses cellules en interphase non vulnérables est plus grande. La cytolysse est donc proportionnellement moindre, pour une infestation identique, pour une colonie abondante en individus cellulaires que pour une colonie moins nombreuse. La défaillance de réceptivité de la fraction orthoplasique, inductrice de la suppléance dysplasique, ou n'est pas provoquée ou est reportée dans le temps et son délai est fonction de la masse cellulaire de la colonie.

- b) Ce déterminisme procède d'un simple coefficient de potentiel de réceptivité de la lignée orthoplasique. Il est indifférent à la nature de l'agent cytolitique.

" Une expérience me frappe : le temps de latence entre une irradiation par rayonnement ionisant et l'apparition d'un cancer varie - selon les

espèces - en fonction de la longévité" (M. Marois). La longévité étant elle-même proportionnelle à la masse de l'espèce, pour la même raison (Note), il est normal que la latence d'apparition au cancer soit proportionnelle à cette masse.

- c) L'homme se situe, dans l'échelle massique des mammifères, à un échelon qui, en cas de cytolysse virale d'une de ses colonies, le privilégie par rapport aux petits mammifères tant dans son potentiel résiduel de réceptivité que dans la latence de cancérisation.
- d) Cet avantage, qu'il partage avec les grands mammifères, d'une relative protection de la réceptivité orthoplasique de ses colonies cellulaires constitutives, est renforcé par un privilège qui lui est exclusif. A savoir que la maturation adulte de l'organogénèse humaine est extrêmement tardive, ce qui la singularise de celle de tous les autres mammifères même plus ponaéraux. De sorte que la stimulation anabolique générale n'est totale que très tardivement.

Ce qui veut dire que la latence entre la cytolysse et le déséquilibre anabolisme-réceptivité inducteur du cancer est, pour l'ensemble des colonies, exceptionnellement longue chez le mammifère humain.

La conjugaison de ces deux composantes biologiques explique le privilège que détiennent les grands mammifères, et singulièrement l'homme, d'une grande latence entre l'induction virale et sa traduction cancéreuse.

5° - De ces simples constatations, on peut poser ou comprendre que

- " le phénomène malin déclenché, la présence du virus n'est plus nécessaire et son absence au niveau d'une tumeur n'exclut pas l'origine virale de cette dernière " (DenoiX) .
- la détection d'un virus responsable restera exceptionnelle chez l'homme, parce que la réaction immunologique aura éradiqué depuis longtemps l'agent inducteur lorsque le résultat de son action se traduit.

Il est évident en effet que si l'on compare une induction virale du cancer mammaire chez la souris et chez la femme, les chances de détection du responsable sont toutes différentes. Le virus mammatrope de Bittner, dont on infeste la souris à sa naissance, va provoquer une suppléance dysplasique lorsque l'anabolite oestrogénique sera sécrété, c'est à dire avant le 4ème mois.

Dans les mêmes conditions d'infestation néonatale, plusieurs décades seront nécessaires chez la femme dont la masse cellulaire mammaire est incomparablement plus abondante, dont la sécrétion oestrogénique n'apparaît que bien plus tardivement et dont le délai d'émergence de la néoplasie à la constatation clinique à partir de la première cellule requiert à lui seul 8 années.

La sommation de ces délais, pendant lesquels la colonie de défense immunocytaire ne reste pas inopérante, rend illusoire toute détection du virus responsable et inutile la recherche du "facteur lacté" transmis par l'allaitement maternel dont chacun se rappelle d'ailleurs combien était difficile sa reconnaissance anamnétique.

- la seule colonie où l'on ait des chances d'observer simultanément l'inducteur et sa traduction cancéreuse est la colonie immunocytaire, parce que l'antigène viral équivaut à un anabolite stimulateur. il est réactigène de cytopoièse et participe à un possible déséquilibre entre la stimulation et le potentiel de réponse de cette colonie.

---

Note - Néopostulats biologiques et pathogéniques : Déterminisme de la longévité maximale des mammifères - p. 64.

- Dans ce cas, aucune spécificité de l'antigène viral n'est requise. Le dernier virus stimulateur ne fait que parachever une induction entreprise par un autre longtemps auparavant. Le polymorphisme variable, voire la banalité, des antigènes viraux régulièrement constatés dans le lymphome de Burkitt n'a en réalité rien qui devrait déconcerter.
- La foudroyante progression actuelle des leucémies n'est que la conséquence de l'explosion simultanée des infestations virales contemporaines, contre lesquelles la colonie immunocytaire reste la seule défense, sans aide chimique ou antibiotique. (Carcinogénèse p. 46 et 115).  
Elle procède plus de la répétition des infestations, de la sommation de leurs effets cytotolytiques, que d'une spécificité d'antigène. En fait, des virus communs, comme les adenovirus, provoquant des affections respiratoires ou digestives banales, susceptibles de parasiter d'autres espèces et d'y être carcinogènes, peuvent l'être aussi chez l'homme si leur action stimulatrice de la colonie immunocytaire est déclenchante. C'est pourquoi on les y découvre associés.

Le virus est un facteur causal, comme de multiples autres, en intervenant soit sur le potentiel de réceptivité qu'il amoindrit, soit sur la stimulation de la colonie. Son action cancérigène, comme pour tous les autres inducteurs, requiert une latence variable avec l'espèce, un déphasage entre l'induction et la cancérisation.

Cette seule constatation suffit à lui dénier un statut pathogénique, ce qui n'enlève rien à sa valeur étiologique. Il est une cause ; il ne représente pas un mécanisme.

Une induction virale unique, in vitro, isolée dans un protocole, limitée dans ses implications même si l'on retient l'effet initiateur du virus, comble une lacune. Elle permet de conclure que le virus peut être carcinogène chez l'homme comme chez les animaux, ce qui confirme une étiologie dont chacun est convaincu de la réalité.

\*\*

Le problème du cancer ne peut être résolu par l'analyse des facteurs étiologiques. "Je peux aujourd'hui vous faire un exposé sur les virus en tant que seule cause du cancer. Demain, je vous parlerai des radiations, après-demain des substances chimiques, le quatrième jour j'accuserai les hormones. Et personne ne pourra me contredire !" (Lacassagne - Tokyo 1966).

La solution réside dans la reconnaissance du mécanisme naturel, simple, biologiquement orthodoxe, obéissant comme tous les autres aux lois fondamentales connues, que constitue la carcinogénèse.

L'observateur peut ne pas en saisir immédiatement le déterminisme : les tours de magie les plus simples peuvent être les plus difficiles à démontrer. Il ne doit pas en conclure que cette "ironie de la nature" (Oberling) "constitue un problème qui ne sera jamais résolu parce qu'il dépasse les capacités du cerveau humain" (Nicolle). S'il est désengagé, il constate que "l'homme n'est point né pour résoudre les problèmes du monde mais pour chercher où le problème commence, afin de le tenir dans les LIMITES DE L'INTELLIGIBILITE" (Goethe).

Le problème commence par le respect des lois de la biologie et la recherche permanente de l'équilibre homéostatique en est une, et définie depuis bien longtemps ; ce qui ramène dans les limites de l'intelligibilité tous les phénomènes d'observation et d'expérience.

Lorsque l'observateur aborde ainsi le problème, il est fasciné par la cohérence avec laquelle chaque pièce ou puzzle prend sa place. Toutes les données connues s'intègrent, naturellement et harmonieusement, et se coordonnent dans la biologie fondamentale.

Il en résulte un ordre et une clarté qui aboutissent à l'évidence.

\*  
\*\*

" Il suffit de bien juger pour bien faire " (Descartes). Lorsqu'ayant reconnu le mécanisme pathogénique naturel que constitue la néogénèse, on conjugue les règles de biologie dans le but de son éradication, la combinaison la plus compatible et adaptée aboutit au système défini.

D'autres approches sont possibles, et le nombre n'en est pas potentiellement limitatif, mais plus on les multiplie, plus on se heurte rapidement à un hiatus ou plus le décrochement avec l'action nécessaire sur la dynamique de pullulation apparaît rapidement, aboutissant à un cul de sac.

Le système proposé paraît la seule voie susceptible d'être féconde. Les carences et insuffisances d'une ébauche sont accessoires si les fondements en sont réels, " en tant que j'ai appris que les sciences sont composées de choses, non de paroles " (Ambroise Paré).

Au moment où la recherche française est relancée sur la piste de l'insaisissable virus et de la mythique solution vaccinale qui mène à l'enlisement, la recherche américaine avec objectivité et réalisme se prépare à explorer une voie féconde parce que biologiquement cohérente.

" Il existe notamment une théorie récente, qui sera prochainement expérimentée, mais pourrait être trop dangereuse pour l'homme, et qui consisterait à accélérer intentionnellement le développement des cancers dits solides de façon à les rendre plus vulnérables aux produits anticancéreux " (Gordon Zubrod. Institut national du Cancer américain. 29-12-69).

Dès avant que de connaître les protocoles expérimentaux qui seront définis, il est intéressant d'en considérer les données.

1° - Il y a danger où il y a risque. Et il n'y a pas risque où il y a fatalité.

Autrement dit, le stade métastatique clinique dont l'aboutissement léthal est inéluctable constitue une phase électorale pour une application humaine de la stimulation.

L'extension des résultats à un stade inférieur de développement constitue un problème ultérieur. Qui peut le plus peut le moins.

2° - Il y a danger quand il y a cancer. Et il n'y a pas cancer quand la dysplasie n'atteint pas la masse liminaire d'irréversibilité de  $10^6$  cellules.

En deçà de ce seuil, elle participe au fourmillement de mutations mono ou paucicellulaires dont sont le siège les colonies, à l'état permanent, au prorata de 1 mutation pour 1000 mitoses.

La stimulation qui clot la cure orthoplasante préventive (Carcinogène p. 174) n'intervient que pour potentialiser la chasse terminale des dysplasies paucicellulaires résiduelles.

En procédure unique, cette stimulation mobilise à la mitose des cellules dysplasiques préexistantes pour une action réductrice, mais est incapable d'en provoquer la végétation parce que le cycle de la cellule dysplasique ne diffère pas de celui de l'orthoplasique. De sorte qu'une stimulation dont la durée est inférieure à ce cycle est éteinte et sans effet lorsque l'action éradicatrice est terminée.

En ce qui concerne les clones ayant dépassé le seuil d'irréversibilité de  $10^6$  cellules et n'ayant pas encore atteint celui de l'émergence clinique de  $10^9$  cellules, leur émergence est fatale et fatalité exclut danger.

Une stimulation isolée peut, au plus, en accélérer la traduction clinique. Mais couplée à une action réductrice, la stimulation vise à les ramener à un statut massique se situant en deçà du seuil d'irréversibilité de sorte que les chasses incluses dans les procédures préventives ultérieures en provoquent l'éradication.

- 3° - L'expérimentation animale, nécessaire, ne peut équivaloir l'application humaine quand elle est sans danger. Elle n'est en effet pas directement transposable à certaines phases de la végétation dysplasique.

C'est ainsi que  $10^3$  cellules constituant la masse liminaire en deçà de laquelle la fixation - et la greffe - de tout clone est instable, la moindre nuance du biotope cellulaire intervient.

Infléchir ce biotope implique qu'il soit connu et transposable. Comment y procéder quand on constate que l'enzyme L-asparaginase est présente seulement dans le sérum de cobaye et de certains rongeurs alors qu'elle est immuno-dépressive chez l'homme, que le manganèse constitue un ion substitutif pour les synthèses nucléiques chez l'homme alors qu'il est ion orthoplasiant dans la lignée aviaire, que la moindre variation du pH infléchit le biotope cellulaire humain dans le sens de l'acidose ou de l'alcalose et qu'on ne dispose pas encore d'un procédé de détermination indiscuté, que la rapidité du turn-over intervient sur la définition du rythme nécessaire des interventions éradicatrices alors qu'il est variable avec l'âge, et encore plus avec l'espèce.

Ces constatations ne sont pas récusantes et inhibitrices mais sont à considérer suivant les divers stades atteints sur la courbe de Collins, avant toute transposition.

- 4° - L'analogie est infidèle, mais évocatrice et permet la schématisation.

- De  $1$  à  $10^3$  cellules, la dysplasie est instable.

Un remaniement du biotope cellulaire qui lui supprime son support la fait chanceler dans la sélection cellulaire.

C'est l'unijambiste à qui l'on supprime sa canne avant de l'affronter à un apollon orthoplasique.

- De  $10^3$  à  $10^6$  cellules, le clone dysplasique est réversible, et stagne sur le long segment initial de la courbe de Collins.

Le stimuler pour l'agresser le déséquilibre et l'éradique.

C'est la poussée dans le dos d'un adversaire immobile, à laquelle est associé un croc en jambe. Cette action pugilistique est généralement efficace, surtout quand elle peut être répétée en cas de premier échec.

- De  $10^6$  cellules à  $10^9$  cellules, l'adversaire est devenu irréductible et mobile sur l'ébauche du segment ascensionnel de la courbe de Collins. L'action précédente est plus aléatoire. Sa mobilité permet à la dysplasie d'être moins

déséquilibrée par une poussée dorsale et de franchir plus facilement l'obstacle éradicateur si le niveau en est bas. Il l'est nécessairement en raison de l'ignorance où se trouve l'observateur des masses dysplasiques qu'il affronte et qui n'ont pas accédé à l'émergence clinique de  $10^9$  cellules.

Cette action peut être suffisante pour ralentir la course et réduire la dysplasie à un niveau massique inférieur. Si le temps de doublement s'y prête, l'effet obtenu permet la prise du relais de l'agression réductrice par une procédure ultérieure.

Si l'action échoue, l'émergence se produira avec délai. Il reste la ressource d'une détection précoce avec taux de curabilité élevé.

- A  $10^9$  cellules la détection clinique est possible et aux stades précoces d'intervention l'éradication est obtenue. Ce qui se produit dans 1 cas sur 3.

Cette phase a le privilège d'une action efficace. Modifier la procédure actuelle n'a pas d'objet si l'on excepte les formes incurables, c'est-à-dire n'atteignant pas le seuil de 5% de guérison.

- La végétation métastatique cliniquement décelable est une condamnation dont l'exécution se situe à  $10^{12}$  cellules.

L'adversaire poursuit en accélération permanente la pente ascendante de la courbe de Collins pour arriver au but que représente  $10^{12}$  cellules.

L'objectif est de l'y empêcher pendant un délai moyen de 5 ans qui, dans plus de 90% des cas, est celui de l'épuisement de son potentiel cinétique intrinsèque.

\*\*

Il est devenu patent que le problème du cancer requiert une vision de synthèse de la montagne des données analytiques accumulées. A cet égard, les schématisations et les esquisses ont le mérite d'être claires.

Mais " lorsqu'on dit que, selon Descartes, toutes les idées claires sont vraies, il ne faut pas espérer qu'on s'en tirera à bon compte. Il n'y a communément qu'un court moment où l'on découvre ces choses ; et il est bien aisé de les oublier. Pour les hommes qui les devinent, il est encore plus vite fait de les **laisser en l'esprit**, et de ne point faire résonner là contre un monde antagoniste " (Alain).

Cette attitude procure certes à l'observateur une vision claire et apaisante de problèmes biologiques de déterminisme obscur.

Mais si elle est licite lorsqu'il s'agit de l'Extinction des espèces géantes ou de la Limitation de la longévité maximale, elle perd sa quiétude quand, au fil des ans, il s'avère avec le temps qu'il n'y a aucune raison apparente pour que soit reconsidérée dans un avenir prévisible la vision actuelle du problème et que ne se pérennise la stagnation actuelle qu'elle implique.

Nous avons cru devoir formuler ces exposés parce que l'évidence finit par s'imposer au silence et que la conviction porte en elle-même l'excuse de ses insuffisances.

Nous comprendra celui qui, ne serait-ce qu'une fois, a saisi dans les yeux d'un homme sa détresse indicible à la révélation d'une condamnation à mort imméritée, aussi irrévocable qu'injuste, sans appel, sans grâce, sans autre recours que la désespérance ou la sérénité, que constitue le cancer évolué.

Nous remercions tous ceux qui nous ont engagé et soutenu dans ce cheminement. Des sommets de l'érudition et de la connaissance où ils sont parvenus, leur intelligence du problème aboutira à une sentence objective sur le fond. En souhaitant qu' " instinct et intelligence représentent deux solutions divergentes, également élégantes, d'un seul et même problème " (Bergson).