

Il est intéressant d'observer la dynamique d'une ethnie cellulaire lorsqu'elle se trouve dans des conditions anormales de cytopoièse.

Nous observerons successivement :

1. — une colonie orthoplasique à cytopoièse contrôlée : le psoriasis ;
2. — une colonie dysplasique à cytopoièse contrôlée : la môle hydatiforme ;
3. — une colonie dysplasique à cytopoièse incontrôlée : le cancer.

« Le psoriasis reste aussi mystérieux qu'aux temps bibliques et projeté sur l'audacieux qui tente d'en pénétrer le mystère une clarté de mauvais aloi et le courroux des Dieux. »

HENOCQ.

1. — COLONIE ORTHOPLASIQUE A CYTOPOIÈSE CONTROLÉE : LE PSORIASIS.

Le « problème des callosités » est une question obsédante de l'Évolution car il témoigne du passage d'acquisitions du « phénotype au génotype », du soma au germen, et de l'« hérédité de l'acquis ».

Quoi qu'il en soit du problème biologique fondamental qui oppose Lamarkiens et Weismaniens sur la possibilité de transmission héréditaire de caractères acquis, ne retenons que le simple fait : les mammifères, et certains, d'une manière privilégiée comme le chameau ou le phacochère, présentent dès l'état embryonnaire un certain nombre de callosités marquant les régions du corps sièges de friction. Chez d'autres mammifères, ces callosités macroscopiques se traduisent par un épaissement dermique à l'examen histologique. C'est ainsi que « chez l'embryon humain, avant la naissance, l'épiderme de la plante du pied est nettement plus épais que celui de la face dorsale de l'organe » (Hovasse). L'évolution a dévolu à des aires de contact ou de friction une cytopoièse plus active du revêtement dermique, décelable dès le stade foetal, conditionnée par une sensibilité allélique privilégiée à la stimulation. De sorte que ces segments dermiques constituent des récepteurs plus sensibles sans autre particularité histologique par rapport aux caractères généraux du derme.

Un rapprochement avec le problème non résolu de l'étiopathogénie du psoriasis est séduisant. Il est possible, et même probable, sinon évident, que le psoriasis se présente comme un cas particulier du problème des callosités.

Il est remarquable d'abord qu'il siège électivement sur les parties de frottement (coude, genou, sacrum), de grattage ou de traumatismes répétés (paumes et plantes). A ces niveaux, il se traduit histologiquement comme une exacerbation, une exagé-

ration des mitoses avec « persistance des noyaux dans la couche cornée, hypertrophie du corps muqueux qui est très épaissi entre des papilles fortement allongées, œdème du corps papillaire et des papilles ainsi que dilatation de leurs vaisseaux ». Le « turn-over » peut être d'une telle accélération que l'épiderme se renouvelle vingt fois plus vite que normalement. Cette exagération explique le caractère érythémateux et l'importance des squames qui est caractéristique, sans altérations cellulaires réellement spécifiques autres qu'une kératinisation tellement rapide des cellules qu'elles ne peuvent desquamer individuellement. Le psoriasis est la traduction, pathologique lorsque abusive, d'une particularité acquise par les mammifères au cours de l'Évolution, observable à l'état normal, s'accroissant pathologiquement par le renforcement privilégié d'allèles complémentaires lors de l'amphimixie.

Comme pour toutes les colonies cellulaires, cette hyperorthoplasie localisée varie avec la stimulation préhypophysaire.

Ce mécanisme pathogénique explique les caractères restés mystérieux de la pathologie psoriasique qui l'ont fait considérer tour à tour comme d'origine infectieuse, allergique, endocrinienne, métabolique, psychosomatique, au gré des facteurs « déclenchants » multiples et divers retenus par l'observateur. En fait, le psoriasis constitue une simple variance phénotypique consistant en une sensibilité privilégiée du groupement d'allèles qui conditionne un caractère normal.

— Tout d'abord le psoriasis est héréditaire de type dominant. Son déterminisme génétique est donc certain. « Ne fait pas un psoriasis qui veut » (Huriez).

— Si le psoriasis constitue un cas particulier du « problème des callosités », héréditairement transmis et ne faisant que traduire une réceptivité exacerbée aux stimulines de groupements cellulaires particuliers, on devrait retrouver chez des sujets normaux, sans prédisposition héréditaire apparente, un processus similaire si la sécrétion stimulatrice est élevée.

De fait :

1° Les sujets atteints de psoriasis « présentent généralement un type acromégalique du squelette de la main ». « On a observé qu'un pourcentage important de malades atteints de psoriasis présente un type de squelette acromégalique » (Kohler).

2° L'homme se comportant comme un hyperpituitaire somatique par rapport à la femme, le psoriasis devrait présenter une majoration statistique en sa faveur : or, « les hommes sont atteints plus particulièrement » (Kohler).

3° « Le diamètre de leur selle turcique (des psoriasiques) atteint presque le maximum des dimensions normales. Ce qui amena dès 1925 certains observateurs à conclure à une pathogénie par lésion hypophysaire » (Rochlin, Shirmunsky, Kotschneff).

Ainsi le psoriasis peut procéder d'une réceptivité excessive, par conditionnement alléomorphique favorable, d'une colonie cellulaire normale. Mais il est, soit induit, soit accentué par une surcharge stimulatrice.

4° Lorsque la sécrétion antéhypophysaire se tarit, réduisant les stimulines, le psoriasis régresse. Ce qui explique sa disparition fréquente à la sénescence.

5° La sécrétion hypophyso-stimulatrice est limitée mais constante jusqu'à la sénescence. Lorsque des conditions particulières comme l'hyperthermie favorisent la cytopoièse des ethnies de défense, le taux disponible pour les colonies résiduelles moins réceptrices sous ces conditions se réduit. Il devient insuffisant pour supporter l'active hyperplasie psoriasique.

6° De même, lorsque avec la grossesse apparaissent de nouvelles colonies cellulaires embryonnaires de réceptivité intense, avides de stimulines du fait de leur rapide développement, le psoriasis disparaît. Corrélativement, lorsque l'accouchement libère l'organisme des récepteurs foetaux, l'augmentation brusque des stimulines disponibles provoque fréquemment une poussée psoriasique post-gravidique.

7° C'est le même processus qui explique l'apparition fréquente du psoriasis à la prépuberté.

Cette période se caractérise par une freination et un arrêt du développement somatique. La réceptivité globale des diverses ethnies se réduisant au fur et à mesure de la maturation des diverses ethnies, la disponibilité du « site actif » somatotrope favorise la traduction du processus psoriasique, d'où l'instauration fréquente immédiatement avant les premières règles.

8° De même, lorsqu'à la ménopause l'involution des colonies cellulaires génitales frustre la stimuline préhypophysaire d'avidés récepteurs, le secrétat disponible prend une modulation somatotrope (après une brève poussée gonadotrope) et induit les poussées psoriasiques jusqu'à ce que la sécrétion préhypophysaire régresse à la sénescence.

9° Tous les facteurs favorisant l'hyperplasie des colonies somatiques favorisent les poussées psoriasiques. A tel point que le psoriasis est considéré par certains auteurs comme le « morbus fortiorum ».

10° Inversement, tous les facteurs hypoplasiant le fait régresser. Cette constatation est d'ailleurs à la base même du traitement qui comporte :

- la réduction prolongée des ingestats ;
- l'utilisation comme médicaments de base de toxiques inhibiteurs des mitoses : arsenic, mercure, bismuth ;
- l'application locale de rayonnements ionisants eux aussi inhibiteurs mitotiques : ultraviolets après décapage des squames superficielles anucléées ou radiothérapie.

11° « L'action impressionnante de la cortisone et de ses dérivés et le phénomène de rebond tout aussi impressionnant qui suit leur interruption » découlent du même processus. Les corticoïdes freinent la sécrétion antehypophysaire et du même fait l'hyperplasie dermique psoriasique. Ce qui explique d'ailleurs que seule la voie générale soit réellement efficace, les applications locales requérant en effet des applications prolongées, sans action directe sur la colonie, et n'agissant que par la déplétion hypophyso-stimulatrice due à l'effet cumulatif des absorptions cutanées. Lorsque la corticothérapie est suspendue, l'hypersécrétion stimulatrice réflexe provoque une aggravation.

12° Enfin l'influence des émotions sur le psoriasis est bien observée. Par quel mécanisme ? — « Il est indiscutable que la baisse du taux d'hormone périphérique stimule la sécrétion hypophysaire correspondante (Bach) ». Or, le stress émotionnel provoque une décharge considérable d'hormones périphériques, bien définies pour l'adrénaline par Cannon, et par feed-back une inhibition sécrétoire antehypophysaire. Secondairement une réaction hypersécrétoire stimulatrice se produit dont le finalisme est de rétablir les sécrétions endocrines à leur taux normal.

Des stimuli émotionnels prolongés ou itératifs provoquent ainsi, après phase de latence d'inhibition, une poussée sécrétoire somatotrope qui se traduit au niveau de la colonie cellulaire de sensibilité privilégiée par une poussée hyperplasique.

Quels sont les critères d'exactitude et les implications thérapeutiques de cette pathogénie ?

Si elle est exacte, on devrait observer la disparition du psoriasis lorsque des colonies cellulaires somatiques ou génitales sont en phase de prolifération exceptionnellement active et hautement réceptive :

- enfance jusqu'à stabilisation pubertaire du soma : observation courante ;
- grossesse : observation courante ;

- cancer évolutif. Les centres anticancéreux doivent être pauvres en psoriasiques chez les sujets en phase d'active évolution cancéreuse focale ou métastatique ;
- de même les hospices de vieillards, en raison de l'involution sécrétoire antehypophysaire à la période de sénescence avancée ;
- le cancer glandulaire gastrique ou pancréatique doit précocement inhiber le psoriasis. La décharge directe dans la circulation des ferments digestifs, activés par les acides organiques en place du coenzyme, inhibe immédiatement les stimulines antehypophysaires ; la disparition du psoriasis devrait constituer le signe le plus précoce des cancers glandulaires gastrique ou pancréatique ;
- l'utilisation thérapeutique des inhibiteurs hypophysaires devrait entraîner la quiescence de cette affection, d'évolution désespérante tant que l'action stimulatrice préhypophysaire est maintenue ;
- les curieuses et récentes constatations de Lefkovitz et Spiera (Mont Sinai Hospital) sur l'effet des régimes alimentaires dépourvus de tryptophane (dinde en particulier) corroborent le mécanisme d'une accélération hyperplasique de groupements cellulaires privilégiés génétiquement constants, mais favorisés chez certains individus. Par cette diététique, c'est la carence en tryptophane nécessaire au renouvellement dermique qui stabilise et normalise la prolifération dermique ;
- les régimes riches ont une action cytopoïétique favorisant ces groupements cellulaires spécifiques au même titre que les autres colonies somatiques. Le psoriasique est considéré comme étant souvent un « pléthorique et gros mangeur ». En fait, le psoriasis, qui autrement serait latent, se traduit plus fréquemment lorsque, par habitude ou constitution, le sujet est pléthorique, gros mangeur ou diabétique floride.

En conclusion, si le déterminisme génétique du psoriasis est confirmé, on peut poser qu'aucune thérapeutique fondamentale éradicative n'est actuellement possible. Le psoriasis demeurera « la honte de la dermatologie » (Pautrier) parce qu'il constitue chez le malade un caractère phénotypique irréversible. Il n'est susceptible d'être influencé que temporairement, parce que toute action directe sur le groupement allélique spécifique restera longtemps problématique.

De ce fait, l'hygiène dans le choix nuptial, en réduisant les risques de dominance par amphimyxie hasardeuse, constitue le seul moyen de réduire son taux d'apparition.

Elle devrait en outre considérer la probable identité de support génique d'autres affections (cheilites, kératodermies sèches, névrodermites des avant-bras, eczéma sec parakératosique, parakératoses pityriasiformes).

2. — COLONIE DYSPLASIQUE A CYTOPOIÈSE CONTROLÉE : LA MOLE HYDATIFORME.

« La môle hydatiforme est un passionnant sujet d'étude. Que la prolifération bénigne et normale du trophoblaste bascule soudain vers la prolifération anarchique et agressive, le seuil de la malignité est atteint. Si les causes de cette rupture d'équilibre étaient connues, sans doute éclairerait-on le problème de la dégénérescence maligne » (Bourgoin, Baylet, Ballon, Grattepanche).

La môle hydatiforme constitue en effet un exemple privilégié de colonie cellulaire dégénérative de vie courte, d'analyse et de culture facile, de caryotype défini, d'évolution bénigne ou maligne. Son mécanisme biologique d'apparition et d'évolution peut être ainsi schématisé.

La sécrétion prolactique A et B est de structure similaire aux gonadotrophines hypophysaires. « Si l'origine placentaire des gonadotrophines chorioniques a pu être montrée assez rapidement, leur identité avec les gonadotrophines hypophysaires et leur pluralité ont été longtemps discutées » (Thieblot). On a successivement démontré que « la gonadotrophine chorionale fait sécréter des androgènes, ce qui est prouvé par l'augmentation du poids des récepteurs, vésicule et prostate » ; « puis que l'hormone chorionique pouvait remplacer L H » (Simpson, Li et Evans), enfin les travaux d'Aron ont contraint à abandonner la notion de dualité hormonale et ont affirmé l'identité de la gonadostimuline A (FSH : prolactin A) et B (LH : prolactin B), précisée dans les conclusions des XXI^e assises françaises de gynécologie : les hormones chorioniques ont un effet prédominant L H.

De plus, la diversité d'action selon le récepteur et en fonction de la succession d'actions corrélatives et synergiques est établie. « La gonadotrophine chorionique produit chez l'animal hypophysectomisé un développement du tissu interstitiel et, s'il existe préalablement des follicules mûrs, leur transformation en corps jaunes ». Chez le mâle, « F S H entraîne un accroissement pondéral des testicules et I C S H se caractérise par le développement des caractères sexuels secondaires ».

Quel est le finalisme de la sécrétion placentaire ?

Il s'impose à l'évidence et expérimentalement qu'elle constitue une sécrétion endocrinienne d'appoint, temporaire, nécessaire pour les nouveaux récepteurs de stimulines que constituent les colonies cellulaires génito-germinales en intense hyperplasie. Sa finalité biologique est celle d'une suppléance temporairement nécessaire. « Le placenta élabore des substances œstrogènes (folliculine, de faibles quantités de progestine et des hormones gonadotropes analogues à celles de l'hypophyse » (L. Galien). Cette suppléance est telle que « chez le rat, la souris, le cobaye, l'hypophysectomie provoque l'avortement ou la mort du fœtus lorsqu'elle est faite pendant la première moitié de la grossesse. L'opération réalisée pendant la seconde moitié de l'état gravide n'entraîne pas l'avortement. Le placenta paraît avoir un rôle supplétif ».

Cette vicariance libère l'antehypophyse de la charge fonctionnelle de stimulation des colonies génitales maternelles. Elle est même telle que, lorsque le développement placentaire est suffisant, l'hypophysectomie ne provoque plus l'avortement et permet la poursuite de la grossesse. Cette suppléance libère l'antehypophyse au fur et à mesure du développement massif et corollairement du potentiel sécrétoire du placenta. La sécrétion hypophysaire se réserve alors essentiellement à une modulation somatotrope que requiert le développement rapide des récepteurs fœtaux, et prolectogène, avec arrêt subtotal de la modulation gonadotrope.

— Le placenta constitue donc une véritable antehypophyse temporaire. Sa suppléance est telle qu'il peut assumer seul, chez le mammifère, les besoins embryonnaires pourtant particulièrement élevés en stimulines, dès que son développement est suffisant dans la seconde moitié de la grossesse. Il est donc certain qu'il ne sécrète pas que des stimulines modulées dans le sens gonadotrophique.

a) Déjà une sécrétion prolactogène a été décelée par la méthode isotopique (1). On pouvait le présumer par l'observation d'un fait banal : l'ingestion par des mammifères même herbivores de l'arrière-faix stimule le déclenchement de la lactation, cette habitude procédant d'un finalisme biologique réflexe évident. Il rejoint la procédure expérimentale : « l'administration d'hormone antehypophysaire à la vache dont la lactation

(1) (Josimovich-Atwood : Human placental lactogen (H P L) A trophoblastic hormone synergizing with chorionic gonadotrophin and potentiating the anabolic effects of pituitary growth hormone *Am. J. Obstetr. Gynec.* 1964 - 88.867). L'hormone placentaire lactogène (H P L) découverte en 1962 par Josimovich (Harvard) « est produite par les trophoblastes qui apparaissent douze jours environ après la fécondation, et qui se combinent avec le mésoderme pour former le chorion ».

diminue spontanément accroît fortement la quantité de lait fourni ».

b) Il apparaît en outre que le placenta doit nécessairement sécréter une hormone somatotrope. En effet, en cas d'hypophysectomie avec maintien de la grossesse, comment les récepteurs fœtaux assureraient-ils leur rapide développement ? Et le placenta apparaît à cet égard comme la seule glande endocrine douée de possibilité supplétive. Si une sécrétion à polarité somatotrope n'est pas encore définie, elle est probable parce que indispensable (2).

c) D'ailleurs, d'utilisation de la cortisone, freinatrice hypophysaire, n'a pas de traduction sur la grossesse ni sur le fœtus alors qu'elle est hypoplasante chez l'enfant. Le caractère supplétif somatotrope de l'hormone placentaire trouve ainsi une confirmation quasi expérimentale.

d) Si les stimulines placentaires suppléent l'antehypophyse dans les conditions particulières du besoin gravidique, caractérisé par l'apparition de récepteurs fœtaux de plus en plus avides au fur et à mesure de leur organogénèse, on devrait trouver la traduction histologique d'une sécrétion antehypophysaire maxima, la fonction supplétive placentaire n'ayant de justification que lorsque la fonction hypophysaire est totale.

C'est le cas en effet : « l'hyperplasie hypophysaire est constante au cours de la grossesse où elle se traduit par une prolifération intense des cellules chromophobes qui deviennent volumineuses et présentent un cytoplasme plus colorable et plus distinct que dans l'hypophyse normale. Ces cellules forment à elles seules des travées entières dans lesquelles se trouvent clairsemées des cellules chromophiles » (Roussy, Oberling). « Durant la grossesse, l'hypophyse est véritablement soumise à rude épreuve » (Linquette).

e) Ainsi, grandement libérée, la masse glandulaire préhypophysaire prépare précocement sa modulation prolactogène. « Dès les premiers mois de la grossesse, l'hypophyse voit se développer des cellules à prolactine. Ce développement expansif des cellules à prolactine fait que l'hormone gonadotrope disparaît presque complètement de l'hypophyse » (Linquette). Et à la mise bas, à la libération des récepteurs fœtaux, la masse glandulaire disponible dérive sa différenciation sur le récepteur mam-

(2) L'école liégeoise vient de faire paraître récemment le résultat de ses recherches d'après lesquelles « il existe dans le placenta une substance de nature protéique très proche de S T H et identique à elle du point de vue antigénique » (Pr. Linquette). Ce qui confirme une supposition qui s'imposait comme une nécessité biologique.

maire dont les gonadotrophines ont préparé l'hyperplasie. « Le placenta est lui-même un organe endocrine extrêmement actif, qui émet de nombreuses hormones, et parmi celles-ci, la prolactine » (Linquette).

— On conçoit que dans les races caractérisées biométriquement par un hypopituitarisme constitutionnel, qui se traduit somatiquement par un moindre développement pondéro-statural, le besoin de suppléance par les stimulines placentaires soit majoré. Cette sollicitation supplétive favorise la promotion et le développement de clones cellulaires altérés dont la fragilité dans des conditions normales entraîne l'éradication rapide. Dans la compétition entre cellules orthoplasiques et dysplasiques, ces dernières sont normalement systématiquement perdantes. Seule la difficulté pour la lignée orthoplasique d'assurer le niveau homéostasique requis assume leur survie et leur promotion.

On conçoit que cette promotion de la dysplasie molaire présente une majoration inverse du potentiel sécrétoire préhypophysaire. C'est pourquoi la fréquence de la mole passe de $1/2.000^{\circ}$ - $1/3.000^{\circ}$ en Europe à $1/5^{\circ}$ - $1/100^{\circ}$ en Indochine par exemple où les individus présentent un net déficit biométrique comparatif. Il en est de même dans les pays biométriquement similaires comme les Philippines.

— Au sein d'une même race, cette corrélation de la fréquence molaire et de la dynamique sécrétoire préhypophysaire est évidente. Chez la très jeune femme postpubère, dont les colonies somatiques n'ont pas encore atteint leur maturation complète et sont encore d'actifs récepteurs, dont l'antehypophyse doit assumer difficilement de ce fait les besoins simultanés des colonies génitales et fœtales en hyperplasie, la suppléance est sollicitée d'une manière aiguë, d'où la fréquence de la promotion molaire dans ce cas (cp. P. Gellé).

— Paradoxalement, mais par un mécanisme similaire, la fréquence molaire augmente régulièrement à partir de la 35^e année lorsque avec l'âge le potentiel sécrétoire préhypophysaire commence à se réduire et requiert de ce fait un besoin supplétif progressif.

Quel est le devenir de cette colonie dysplasique ? Elle a dû sa promotion et son développement à sa fonction supplétive. Mais lorsque cette finalité disparaît avec l'avortement ou l'expulsion fœtale elle perd le support physiologique de sa survie. Ce qui constitue le cas général. Mais dans 10 % des cas chez la femme de race blanche l'évolution tumorale trophoblastique se poursuit.

1° Notons tout d'abord qu'il s'agit des mêmes cellules que l'histologiste décèle avec des caractères variables de rapidité

évolutive. Le fait, récemment contrôlé par les constatations caryotypiques, est vérifié depuis longtemps : « la transformation néoplasique de la môle n'est pas facile à apprécier car les phénomènes prolifératifs des cellules choriales peuvent se rencontrer dans toutes les môles » (Roussy, Laroux, Oberling). L'histologiste est incapable de présumer à l'examen d'une môle de son évolution chorio-épithéliomateuse ultérieure.

2° Notons ensuite que le chorio-épithéliome est particulièrement fragile et que cette forme apporte le plus grand taux aux guérisons spontanées du cancer. On admet classiquement que sa régression, même à un stade avancé, est due à la mise en jeu de mécanismes immunologiques entre l'organisme maternel et le greffon foetal : « le chorio-épithéliome reflète une interaction spécifique entre le tissu maternel et le tissu foetal et doit être considéré comme une véritable tumeur d'inoculation. La guérison met en jeu des mécanismes immunologiques » (Bardawel, Toy, rapp. Fauvet). Il ne semble pas que ce mécanisme puisse être retenu car il impliquerait l'impossibilité de la grossesse qui constitue une greffe homologe et qui est néanmoins un processus biologique normal.

- a) Tout d'abord, si on peut l'évoquer pour le chorio-épithéliome développé sur môle, il ne peut intervenir dans les cas masculins avec régression complète quoique temporaire après orchidectomie (Calderon, Caballos, Malament).
- b) On a donc pensé que l'utérus constituait une barrière dont l'effraction était responsable des réactions immunitaires : la cavité utérine serait un site privilégié de greffe.

Mais ce n'est pas le cas et Schlessinger (1965) a démontré que des greffes de peau ou de tumeur pratiquées dans l'utérus sont éliminées comme en tout autre lieu.

- c) On a alors supposé que l'endomètre modifié par la stimulation œstrogénique (Kirby 1967) constituait une « zone-tampon » vis-à-vis des réactions immunitaires maternelles.

Mais ce concept n'a aucun support expérimental. Il est d'ailleurs contourné par l'intrication histologique choriale. Que penser en outre des grossesses extra-utérines et des lithopédiions ?

- d) Le trophoblaste comporterait-il un potentiel antigénique particulier ? — Greffons des cellules placentaires à l'animal. « Simmons et Russel ont obtenu du trophoblaste pur, non contaminé par les cellules conjonctives embryonnaires, en isolant le cône ecto-placentaire de l'œuf de souris au sixième jour de la vie intra-utérine. Ils ont greffé ces cellules trophoblastiques sous la capsule rénale et ont constaté qu'elles se

développaient, quelles que soient les conditions immunitaires qui leur étaient offertes. Par contre, l'autre segment de l'œuf qui contenait l'ébauche embryonnaire était détruit chez les souris immunisées ». Confirmation expérimentale de la parfaite tolérance de l'organisme maternel à une colonie cellulaire différemment caryotypée, sans réaction immunitaire de rejet qui interdirait d'ailleurs toute grossesse.

- e) À cet égard, le mécanisme physiologique de la grossesse, qui constitue une greffe homologue, n'est pas élucidé.

« L'œuf, qui comporte des molécules étrangères, est conservé dans l'organisme maternel. Et pourtant, des expériences réalisées chez la souris, il résulte que dès leur apparition le foie et le thymus par exemple sont antigéniques et que l'œuf lui-même est porteur d'antigènes » (Ricard) et sans histo-compatibilité maternelle. Il est donc certain que les défenses immunitaires sont modifiées pendant la grossesse. Elles régressent, non seulement envers les colonies fœtales, mais envers n'importe quel greffon. C'est ainsi que la femme enceinte sur laquelle on effectue une greffe cutanée la rejette en 18 jours au lieu de 14.

Cette diminution des défenses immunitaires n'est toutefois pas une éradication et elle n'est que partielle. La fréquence des rejets morulaires qui fait de nous des « rescapés de la naissance » (Varangot) — en fait des rescapés de la greffe — nous l'atteste. Nous l'atteste tout aussi bien la persistance des défenses contre les agresseurs infectieux, même si elles sont minorées.

Quel mécanisme explique donc la tolérance immunitaire de la femme enceinte ?

Les expériences d'Andersen (1965), reprises par David, montrent qu'une greffe de peau de son souriceau nouveau-né à la souris-mère tient si elle est réalisée dans les 4 premiers jours de la vie de l'animal. On en a conclu à des qualités antigéniques particulières de la peau du nouveau-né (Billingham, Medawer). Mais la naissance ne constitue aucun facteur particulier intervenant dans l'histogénèse ; elle n'est qu'un phénomène mécanique d'expulsion dont la date est d'ailleurs variable et modifiable à volonté. Par contre, le délai du 4^e jour correspond à une période où la sécrétion stimulo-hypophysaire maternelle n'a pas effectué son involution et chez la femme la traduction histologique du retour à la normale requiert 3 semaines (Branca).

On peut penser que l'effet favorisant de l'hormone somatotrope sur la prise du greffon est tel qu'il est alors permis et excède celui des réactions immunitaires de rejet.

De même au cours de la grossesse l'extrême avidité des néo-récepteurs foetaux en active cytopoièse dérive à leur profit, non seulement la sécrétine hypophysaire dont la sécrétion est pourtant maximale, mais la stimuline somatotrope complémentaire induite par le placenta. Ce processus frustre par la même occasion les lignées immunocytaires maternelles (1).

Ce qui revient à constater qu'un greffon très cytopoiétique s'implante plus facilement que celui qui l'est peu. Si l'on choisit un greffon ayant une cytopoièse aussi active que celle des cellules embryonnaires, comme le cancer évolutif, on observe de même une prise d'autant plus aisée que l'on y associe un apport de stimulines hypophysaires ; et l'on a bien évité lors des greffes expérimentales sur les volontaires du pénitencier d'Arkansas une telle procédure habituelle en expérimentation animale.

Le fait que l'immunodépression par les corticoïdes provoque une freination sécrétoire hypophysaire et qu'elle soit néanmoins utilisée lors des transplantations d'organes n'est pas contradictoire. Le greffon est alors orthoplasique ; il est constitué d'un nombre limité de cellules génératrices, de potentiel cinétique réduit, parfois nul, en tout cas limité et sa réceptivité n'est pas comparable. La dépression hypophysaire joue alors dans le sens d'une dépression des lignées immunocytaires du porte-greffe.

3° Ainsi la môle, colonie cellulaire de sexe et de caryotype embryonnaires, constitue après l'expulsion foétale une rémanence dysplasique de l'embryon.

Quel est son destin ? — Elle est le siège d'une cytolysse avec disparition ou continue à proliférer dans 10 % des cas.

a) Son devenir normal est de disparaître. Parce que l'arrêt de la grossesse annule sa finalité biologique. La condition d'une active cytopoièse étant la sollicitation fonctionnelle, la môle devient une ethnie biologiquement aberrante à l'arrêt de la grossesse. Les cellules trophoblastiques rémanentes sont alors d'autant plus fragiles que l'hôte récupère à l'arrêt de la gravidité sa modulation hypophysaire somatotrope et l'in-

(1) Cette dépression histo-immunologique n'est d'ailleurs que la traduction particulière d'un processus étendu à l'ensemble des colonies somatiques maternelles et qui provoque l'arrêt immédiat du développement statural chez la jeune femme gravide quand son organogénèse n'est pas encore mature.

Corollairement, on conçoit la fréquence des pertes dans les mêmes conditions d'âge, quand les récepteurs somatiques maternels encore en cours de développement restent en compétition de réceptivité active.

tégrité de son potentiel immunologique. Il se débarrasse d'un greffon non autoplasmique, d'autant plus facilement que l'hypophyse perd son hypersécrétion et son tropisme privilégiés gravidiques et carence ce récepteur inutile. La moindre cytolysse additionnelle, quel que soit le procédé : chirurgical, cytotoxique, radiothérapique, complète ce processus.

b) Son évolution peut être de se fixer et de proliférer. Par quel mécanisme ?

1) Soit parce que l'hyperstimulation hypophysaire gravidique se maintient, ce qui favorise la fixation du greffon. Soit même qu'elle soit constitutionnelle. Il existe une variance statistique nette en faveur des états d'hyperpituitarisme réel ou fonctionnel.

C'est ainsi que les races présentant des stigmates biométriques d'hyperpituitarisme fonctionnel, comme en Indochine où les données statistiques sont bien établies, induisent notablement plus de môles que les races plus développées somatiquement. Mais l'évolution chorio-épithéliomateuse en est par contre notablement plus rare que dans la race blanche occidentale, ou noire nigérienne par exemple, en raison même de la moindre simulation permissive de la cytopoièse. Ces deux phénomènes procèdent de la même cause.

2) Soit parce que la finalité supplétive de la colonie dysplasique molaire ne disparaît pas avec l'arrêt de la grossesse.

Ce qui se produit dans le cas où la maturation somatique du porte-greffe maternel n'est pas effectuée. Dans ce cas la sécrétion somatotrope chorionique peut conditionner en la justifiant biologiquement la survie et le développement du clône dysplasique.

3) Dans le cas où la colonie dysplasique a pu établir des colonies aberrantes, échappant donc à l'expulsion molaire, sa survie est fondamentale conditionnée par la masse totale cellulaire rémanente que constituent ces îlots métastatiques.

Ceux-ci se comportent alors comme des greffes homologues placées dans des conditions thermiques et nutritives idéales. Elles survivent si la compétition entre les lignées histo-immunitaires de l'hôte et la stimulation cytopoiétique de la greffe bascule en faveur de cette dernière.

A cet égard, et ceci constitue un exemple unique, le trophoblaste présente le caractère de sécréter lui-même la somathormone stimulatrice indispensable pour sup-

porter une cytopoïèse active. C'est la raison essentielle pour laquelle l'évolution bénigne ou maligne se résout uniquement à l'importance du développement massif de la dysplasie. Dès que sa sécrétion endocrinienne propre excède le potentiel de rejet immunologique de l'hôte, la compétition entre les deux mécanismes antagonistes bascule en sa faveur. Le chorio-épithéliome réalise ainsi la procédure expérimentale habituelle de greffe néoplasique promue et favorisée par l'injection d'hypophysostimuline à l'hôte.

C'est pourquoi :

a) Il est nécessaire que la masse cellulaire sécrétante soit suffisante pour déborder le potentiel de rejet par l'hôte. Au même titre que dans la grossesse, il est indispensable que la sécrétion hypophysaire soit suffisante pour maintenir la greffe homologue embryonnaire non histocompatible jusqu'à l'organisation du relai placentaire.

b) Cette notion de masse nécessaire à la promotion et à l'établissement du clone dysplasique est remarquablement pressentie par M. et H. Hinglais : « L'évolution favorable ou défavorable est déterminée par l'importance quantitative relative des métastases ».

c) Si l'on admet comme probable, sinon évident, que la masse cellulaire est proportionnelle à la sécrétion, on remarque que le chorio-épithéliome est décelé après gestation molaire par des critères quantitatifs de la courbe de la réaction d'Asheim-Zondek.

d) Même à la phase clinique asymptomatique, on peut poser un diagnostic précoce certain par les « réactions quantitatives en série » de Brindeau-Hinglais. On ne voit pas pour quelle raison la sécrétion des autres hormones placentaires, comme la somathormone, ne serait pas similaire à celle des œstrogéniques qui sont les plus remarquées parce que les plus remarquables et l'on peut présumer que leur taux varie avec celui de la masse sécrétante chorionique. Or, c'est l'élément quantitatif de la réaction qui permet le diagnostic :

« Dans le chorio-épithéliome, le taux hormonal atteint 15 à 20.000 unités-lapine, tandis que dans la grossesse normale il évolue entre 1.000 et 4.500 unités, et donc l'élément de développement massif est fondamental ».

e) La régression est toujours consécutive à la réduction de la masse dysplasique. « Si l'élimination du foyer principal est précoce, les métastases occultes qui sont déjà

constituées guérissent pratiquement toujours spontanément » (Hinglais).

f) Le chorio-épithéliome apporte le plus gros lot de guérisons spontanées de cancer et pourtant son potentiel d'essaimage métastatique est élevé et précoce. Il serait paradoxal que plus les protéines immuno-incompatibles qu'il constitue sont abondantes, moins les réactions immunitaires de rejet du porte-greffe soient intenses. On pourrait arguer que l'antigénicité de la greffe déborde ces réactions, ce qui conduirait à admettre que le clone dysplasique est massif dès son apparition.

En réalité, la masse antigénique ne peut s'implanter que si la stimulation qui conditionne sa cytopoïèse excède le potentiel immunologique de rejet de l'hôte, par un processus identique à celui de la grossesse.

g) La sécrétion endogène de stimulines par le chorion, ortho ou dysplasique, explique l'extrême évolutivité de cette néoplasie qui est capable, fait unique, de sécréter sa propre hypophyso-sécrétine-like. Mais son extrême fragilité, qui entraîne son éradication par le simple fait d'une réduction massive, quel que soit le procédé qui la provoque (chirurgical, cytolyse physique ou toxique) procède du même mécanisme. En effet, en réduisant la masse dysplasique, non seulement on permet aux réactions immunitaires de rejet de ne plus être débordées, mais on réduit simultanément la sécrétion endogène stimulatrice.

h) La masse dysplasique étant généralement la plus abondante au niveau du foyer primitif, avant que l'évolution métastatique ne soit avancée, l'éradication du foyer principal rééquilibre l'antagonisme immunitaire du porte-greffe et le potentiel stimulateur endogène de développement de la greffe.

D'autant plus que la sollicitation sécrétoire préhypophysaire induite par une colonie en active cytopoïèse risque de bloquer le caractère hypersécrétoire gravidique de l'hypophyse et d'empêcher son retour normal à une quiescence post-gravidique.

C'est pourquoi « si l'élimination du foyer principal est suffisamment précoce, les métastases occultes qui sont déjà constituées guérissent pratiquement toujours spontanément. L'exception est la non-guérison » (Hinglais).

i) L'évolution clinique traduit parfois la dynamique opposant les deux processus de rejet immunitaire et d'auto-implantation et « dans certains cas, les métastases apparais-

sent après l'intervention (hystérectomie), durent quelques mois et disparaissent » (Fauvet).

Il reste que le développement du clône molaire est conditionné par un facteur de masse cellulaire et partant par une stimulation de sa cytopoièse prévalant sur le processus immunitaire de rejet.

Cette stimulation procède, non seulement d'un facteur exogène, mais aussi endogène proportionnel à sa masse, ce qui rend la dysplasie simultanément extrêmement évolutive mais aussi extrêmement fragile à toute réduction ou cytolysse de cette masse.

3. — COLONIE DYSPLASIQUE A CYTOPOIÈSE INCONTROLÉE : LE CANCER.

Nombre de clônes dysplasiques présentent une cytopoièse incontrôlée et constituent des greffes autoplastiques envahissantes : c'est le cancer.

Par quel mécanisme ? — Examinons le schéma qui soit le plus cohérent avec les multiples données de l'observation et de l'expérimentation.

Les colonies cellulaires disposent d'un patrimoine génétiquement déterminé et rigoureusement défini. Lorsque leur maturation adulte est effectuée, ce stock cellulaire se compose :

- de cellules génératrices en phase de division, donnant naissance à des cellules-filles fonctionnelles ;
- de cellules en phase de repos mitotique constituant une réserve quiescente.

Le stock des cellules génératrices est nanti d'un potentiel mitotique qui n'est pas indéfini mais limité ; de 50 à 100 divisions (Bourlière) (1).

(1) La fixation d'hydrogène radioactif (tritium) sur les composants de l'ADN cellulaire vient d'apporter une confirmation de la fonction exclusivement génératrice ou fonctionnelle de la cellule. Cette méthode d'autoradiographie démontre « qu'en processus normal, une cellule-mère se divise en deux cellules-filles dont une seule pourra se diviser par la suite » (R.V. Presse Médicale 12-X-68).

Notons de plus que « grâce à cette méthode, il a été possible de constater que dans un tissu cancéreux les cellules se divisent toutes. On en a ainsi conclu que l'on pouvait différencier un tissu cancéreux d'un tissu normal par la fertilité anormale des cellules du premier nommé et non pas comme on le pensait auparavant par un accroissement de la vitesse de division cellulaire ».

Toutes les agressions : infectieuses, toxiques, physiques provoquent la destruction d'un certain nombre de cellules génératrices. La réduction de leur nombre est compensée par la mise en activité des cellules en phase de repos mitotique de la réserve quiescente et l'équilibre homéostatique est ainsi rétabli. Cette réserve s'épuise progressivement et l'involution numérique réelle, irréversible, de la colonie survient, se traduisant essentiellement par un appauvrissement des parenchymes. C'est le fait de la sénescence qui cumule toutes les agressions et est accélérée par les éventuelles affections chroniques.

La cellule étant « l'unité physiologique en même temps qu'anatomique » et la « fonction d'un tissu étant, en gros, la sommation de la fonction de ses constituants cellulaires », lorsque l'appauvrissement est tel que la colonie est incapable d'assumer le métabolisme ou la fonction qui lui est dévolue, elle a recours pour assurer l'équilibre homéostatique à des éléments cellulaires altérés qui dans des conditions normales n'ont aucune chance de survie.

Parmi ceux-ci, les cellules dont le contrôle de la mitose est lésé par une mutation portant sur la cinétide constituent des éléments compensateurs les plus favorables en raison de la rapidité de suppléance qui s'attache à leur pouvoir prolifératif. « Bien des apparences inclinent à penser qu'une grande activité règne dans une tumeur cancéreuse. Ces grands éléments, qui se colorent bien, ont toutes les apparences d'une robuste santé, ce qui ne les empêche pas naturellement d'être mortels pour leur porteur » (Imbert).

Par analogie, la colonie cellulaire se comporte comme une armée usée par les combats, ayant épuisé ses réserves, mobilisant pour survivre et assumer son rôle des sujets jeunes peu différenciés qui seraient réformés dans des conditions normales mais comblent les vides par leur nombre. Inadaptée à la discipline et au commandement régulateur, cette « levée en masse » se termine souvent par l'anarchie au sein de l'armée et la spoliation des territoires sur lesquels elle sévit.

Il s'agit là d'une des « adaptations fort diverses qui constitue un cas spécial du phénomène général d'adaptation régulatrice ou homéostasie. La constance du milieu interne intéresse à la fois les matériaux et le fonctionnement des organes et chaque changement du milieu interne ou externe suscite une réaction homéostatique rétablissant l'équilibre humoral ». La promotion de la cellule cancéreuse participe au maintien de l'homéostasie par la suppléance qu'elle apporte à une colonie cellulaire défaillante.

Cette réaction de défense biologique est un processus qui n'a d'autre sens que d'assurer obstinément la fonction et la

pérennité de la lignée cellulaire « qui semble en définitive la seule loi fondamentale de la vie » (Abéloos). Le processus de cancérisation est une adaptation de la colonie cellulaire pour sa survie fonctionnelle et organique. Il répond à la règle de Spencer : « La vie est l'adaptation continue de relations internes à des relations externes ».

Cette obstination du groupement cellulaire pour assumer son rôle homéostasique se résoud à la simple hyperplasie compensatrice des individus les plus féconds de l'ethnie, orthoplasiques quand ils proviennent de la réserve quiescente, dysplasiques quand l'appauvrissement de la colonie, réel ou virtuel par surcharge métabolique, est tel que cette réserve a disparu ou que même sa mobilisation ne permet pas d'assumer la fonction homéostasique de l'ethnie.

Ce schéma liminaire est simple, trop peut-être. Nous nous proposons de démontrer qu'il est cohérent avec toutes les données biologiques et pathologiques.

Il se heurte dès l'abord à la conception irréductible du caractère fondamentalement agressif de la carcinogénèse.

La cancérisation est un processus de suppléance homéostasique.

*A. — Révision du postulat d'agressivité,
et rappel du principe fondamental de Cl. Bernard.*

La base actuelle de toutes les théories pathogéniques de la carcinogénèse est celle d'un parasitisme agressif. « Les cellules néoplasiques se développent pour leur propre compte et indéfiniment, sans utilité biologique, étrangères à l'organisme et se comportent à son égard comme de véritables parasites » (Bord).

Cette base pathogénique est en contradiction avec le principe fondamental de 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 », ou en terme plus moderne l'homéostasie de Cannon.

Toute explication qui ne respecte pas cette loi fondamentale de la biologie est nécessairement erronée et stérile. La carcinogénèse n'échappe pas à cette règle.

D'ailleurs, le fait qu'un processus aussi fréquent que la cancérisation puisse présenter un caractère d'agressivité systématique n'a pas laissé d'étonner tous les biologistes. Lecène traduit l'opinion générale : « C'est un fait absolument unique, sans ana-

logie avec tout ce que nous connaissons actuellement de l'évolution des maladies humaines ou animales ».

Il est indispensable d'aborder le problème sans la pétition de principe quasi invincible postulant que le cancer, parce qu'il tue annuellement deux millions d'individus, est nécessairement démuné de toute finalité biologique et fondamentalement nuisible. Ce qui est réel pour l'ensemble soma ne l'est pas pour l'ethnie cellulaire qui ne connaît de cet ensemble que ce que lui transmettent ses tactismes nécessairement limités, et auxquels elle répond aveuglément. Comme toujours, c'est l'échelle d'observation qui crée le phénomène. L'analyste indifférent, appliquant à ce problème les principes fondamentaux de la biologie, récuserait toutes les conceptions actuelles de la pathogénie cancéreuse parce qu'à des degrés divers elles sont entachées d'un contresens biologique dont l'acceptation a toujours paru d'une évidente nécessité.

Il est en effet surprenant que la finalité constante qui régit toutes les réactions biologiques ait permis l'acceptation d'emblée d'une notion d'agressivité. Considère-t-on que la multiplication d'un autre groupement d'unicellulaires, comme une ethnie pneumococcique, est un processus nocif pour la simple raison que cette multiplication tue l'ethnie en même temps que le porteur infesté ? Certes pas, et la finalité de la multiplication est la pérennité de l'espèce et non l'agression envers un hôte, même si celle-ci est inéluctable.

Cet abord du problème s'est révélé stérile, sanction de l'inobservance des principes fondamentaux. « De toute manière, il convient d'avouer que les recherches en cancérologie se trouvent aujourd'hui dans une impasse ; et ceci malgré quelques succès plus spectaculaires que réels » (Rudali). Cette stérilité se traduit par la pluralité de théories pathogéniques contradictoires, l'absence de dénominateur commun reliant les arguments réels servant de bases à chacune, et le caractère empirique des règles thérapeutiques.

Ce qui explique la conclusion désabusée : « les fondamentalistes, qui considèrent volontiers qu'il est trop tôt pour que démarre la recherche appliquée au cancer, puisqu'ils n'ont pas encore découvert tous les mécanismes intimes du fonctionnement cellulaire, n'ont pas encore permis, par leurs travaux, de guérir un seul cancéreux » (G. Mathé).

En fait, aucune réaction physiologique ou tissulaire n'est a priori neutre et indifférente. Elle correspond toujours à une action dirigée dans le sens de la défense de l'intégrité tissulaire. « Tout fait pathologique n'est qu'un dérèglement d'un phénomène physiologique normal » (Holpern). La physiologie et l'his-

topathologie ne sont d'ailleurs que l'analyse de ces réactions. Il serait inconséquent que la cancérisation échappât à cette loi.

Certes les réactions de défense peuvent être excessives, dépasser leur objectif et devenir nuisibles. Le vomissement émonctoïre des intoxications peut être incoercible, la cicatrisation peut être chéloïdienne, la consolidation osseuse peut devenir exostotique et exubérante, la fièvre accélératrice de la multiplication des cellules de défense peut devenir une hyperthermie léthale, la toux expulsive de la bronchorrhée peut être asphyxiante, mais fondamentalement et essentiellement toutes les réactions sont favorables à l'organisme. Cette finalité permanente n'est jamais en défaut, mais peut être abusive.

La carcinogénèse rentre dans le cadre de ces réactions de défense. Elle ne devient pathogène que lorsqu'elle dépasse son objectif et tend à assumer, seule et sans contrôle, une homéostasie qu'elle était appelée à aider. Nous verrons que ce rôle s'impose à l'évidence.

B. — *L'appauvrissement cellulaire inducteur de la suppléance cancéreuse.*

L'organisme est composé de colonies cellulaires coexistantes. La maturation, la sénescence et l'extinction de ces colonies s'effectuent d'une manière hétérochronique. C'est ainsi que le thymus est involué lorsque les colonies chondrocytaires conjugales arrivent à la maturation et elles-mêmes ont disparu depuis des décennies lorsque les gonadiques se résorbent. L'extinction de la colonie s'effectue par la réduction progressive du nombre de ses cellules génératrices.

1. — Toute agression, toxique, physique, bactérienne, ou simplement l'usure métabolique, entraînent une réduction du stock cellulaire. La sénescence, combinaison de ces facteurs, est variable pour chaque colonie. A l'âge de 18 ans, les cellules métaphysaires ont la même sénilité que les colonies génito-germinales à la ménopause. C'est au moment où la colonie appauvrie ne peut plus avoir recours à une réserve quiescente que la participation de cellules dysplasiques est sollicitée et induite pour maintenir obstinément la fonction homéostatique de l'ethnie.

Ce qui explique que le cancer, processus de présénescence, puisse survenir chez le sujet jeune et que certaines formes comme l'ostéosarcome lui soient réservées. En réalité il ne s'agit pas de la sénescence somatique globale mais de l'appauvrissement particulier à chaque groupement cellulaire : la suppléance qui induit le processus de cancérisation est spécifique de chaque colonie.

2. — Tous les facteurs agressifs sont cytolytiques et le temps ne fait que traduire la sommation de leurs effets. Mais on peut accélérer cet appauvrissement et provoquer ainsi une sénescence prématurée favorisant le processus cancéreux. La clinique a d'ailleurs retenu la valeur d'états précancéreux de toutes les affections chroniques ou prolongées ou dues aux rayonnements ionisants. Pour ne prendre qu'un exemple : « l'âge moyen des malades atteints de recto-colite compliquée de cancer est de 15 à 20 ans plus jeune que l'âge moyen de ceux présentant un cancer du colon sur un intestin préalablement normal » (Saegesser).

C'est pourquoi il importe que l'involution des diverses colonies somatiques se fasse isochroniquement. La déficience prématurée d'un groupe cellulaire par rapport aux autres le surcharge dans son potentiel fonctionnel et favorise la promotion de cellules dysplasiques supplétives pour maintenir l'équilibre homéostatique.

3. — On retrouve constamment cette notion de masse cellulaire, donc de potentiel physiologique. « 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. Il semble donc qu'un lien puisse être établi » (M. Marois). Cette constatation est en effet remarquable à un double point de vue. Elle constate que la masse cellulaire étant variable suivant les espèces permet un appauvrissement plus important chez les espèces favorisées ; elle met en évidence le lien qui unit la longévité, fonction de la masse cellulaire, et la période des nécessités supplétives et de la cancérisation.

4. — La pauvreté est une notion relative : elle est fonction des besoins. Une colonie cellulaire peut être submergée dans sa fonction métabolique par un apport d'anabolites dépassant ses possibilités. Même si la masse cellulaire est suffisante dans des conditions normales, elle peut être déficiente pour assurer une telle surcharge fonctionnelle : elle est alors réellement pauvre en éléments cellulaires puisque leur nombre est insuffisant, la cellule étant l'unité physiologique en même temps qu'anatomique.

Cet état se produit avec prédilection lorsque l'involution de deux organes aux corrélations humorales étroites se produit avec déphasage. Une période est élective pour accentuer un tel déséquilibre, c'est celle de l'involution des colonies génitales. La sécrétion stimulo-hypophysaire, frustrée de ces récepteurs, devient disponible et provoque une poussée hyperplasique des colonies somatiques déjà appauvries par l'âge. Elle favorise de

ce fait la promotion supplétive de mutants dysplasiques des ethnies les plus appauvries et les plus défaillantes.

5. — Si la sollicitation fonctionnelle qui déborde le potentiel physiologique de la colonie est très temporaire (déphasage simple dans l'isochronisme de sénescence de colonies corrélatives), transitoire (surcharges métaboliques, injections hormonales ou médicamenteuses abusives), itérative (métabolismes endocriniens exagérés mais cycliques), le besoin de suppléance est lui-même inconstant. Tant qu'il existe, il favorise la promotion de cellules dysplasiques. Lorsqu'il disparaît, l'incitation au développement néoplasique est freinée et la colonie saine peut prévaloir dans sa compétition avec le clone altéré qui disparaît alors ou reste quiescent.

C'est dans ces conditions que l'on observe des formes de néoplasmes quiescents dont le développement s'équilibre avec les besoins de suppléance. Par exemple, la thyroïde métastatique bénigne peut être observée alors que les cellules dysplasiques originelles intra-glandulaires ont disparu. Elle est découverte fréquemment par hasard et ne s'accompagne d'aucune traduction clinique alors que ses caractères histologiques de malignité ne font aucun doute (Grigourrof). Il en est ainsi de l'endométriose, des aberrances parathyroïdiennes, de certains infiltrats pulmonaires métastatiques à résorption spontanée du chorio-épithéliome, de multiples tumeurs cliniquement bénignes se révélant histologiquement malignes. Toutes ces formes constituent en fait les fondements de la théorie carcinogénétique des inclusions embryonnaires et l'on se souvient de la fréquence de leur découverte lorsqu'elles furent systématiquement recherchées.

La rareté des altérations nucléaires de ces formes rendent d'ailleurs leur détermination histologique souvent incertaine, ce qui s'explique précisément par leur quiescence.

En fait, n'est connu que le cancer qui réussit ; lorsqu'il reste paucicellulaire, il est totalement méconnu. Les biopsies systématiques chez le vieillard nous éclaire sur l'extrême fréquence de ces formes commensales. Dans les cas où la régulation humorale par feed-back est directe, ce commensalisme devient symbiotique et nous verrons par exemple que ce mécanisme explique les aberrances parathyroïdiennes.

L'explosion évolutive que l'on observe souvent dans ces formes quiescentes après les délais extrêmement prolongés résulte de ce qu'avec le temps le stock cellulaire sain de la colonie s'appauvrit, la sollicitation supplétive envers les cellules dysplasiques augmente et la compétition cellulaire bascule alors en leur faveur.

L'appauvrissement d'une ethnie induit une hyperplasie compensatrice d'individus cellulaires dysplasiques lorsque la réserve

quiescente est épuisée ou insuffisante pour maintenir l'homéostasie spécifique.

C. — *L'altération cellulaire.*

Il n'existe aucune différence structurale entre la cellule somatique et la cellule germinale. L'identité est complète lorsque l'état diploïde est reconstitué dans l'œuf fécondé. Leur morphologie, leurs constituants, leur biochimie sont identiques. En particulier les filaments chromatiques sont constitués des mêmes acides désoxyribo-nucléiques et ribo-nucléiques, l'enchaînement infiniment variable de ces molécules expliquant la différence des caractères qui leur sont attachés.

Cette identité complète structurale et chromosomique entre les cellules germinales, embryonnaires et somatiques découle d'ailleurs nécessairement de leurs rapports de filiation qui sont parthénogénétiques. De plus, elle conditionne la possibilité des métaplasies. Le renforcement électif, préférentiel, des gènes ou allèles par la sphère neuro-vasculaire inductrice conditionne la différenciation mais « la structure précise de la race, de l'espèce, du génotype particulier à l'individu est inscrite jusque dans l'infime détail dans toutes les cellules de l'organisme » (Caullery).

Les mêmes facteurs sont susceptibles d'altérer la structure chromosomique de la cellule germinale ou somatique : rayonnements ionisants, carbures, colchicine, virus, toxines parasitaires, plus de deux mille corps chimiques. Lorsque les altérations chromosomiques sont transmissibles, elles constituent des mutations modifiant la descendance de la cellule.

L'analyse de ces mutations est beaucoup facilitée en ce qui concerne les cellules germinales car les différenciations successives aboutissent à des anomalies macroscopiques, voire monstrueuses.

Au fur et à mesure que l'organogénèse se complète et qu'une colonie cellulaire accède à son état terminal adulte, chaque mutation présente une traduction de plus en plus réduite, la descendance affectée étant elle-même de plus en plus limitée en nombre et différenciée. C'est ainsi que les mêmes facteurs mutagènes sont plus actifs aux stades initiaux de l'embryogénèse. Par contre, au stade ultime de la maturation de la colonie, les cellules-filles deviennent amitotiques et la mutation devient inapparente. Il est évident qu'un syndactylie ou une phocomélie sont plus caractéristiques qu'une altération de chondriome. Mais la structure germinale, embryonnaire ou somatique du génome étant identique, les mêmes lois régissent ses mutations.

On peut les résumer ainsi : les mutations apparaissent brusquement, sont totales d'emblée et héréditaires. Les mutants surgissent au hasard parmi des milliers d'individus soumis aux mêmes conditions. Les mutations sont d'amplitude quelconque, peuvent affecter toutes les colonies cellulaires et dans tous les sens.

D. — *Fréquence des mutations.*

Environ un billion de cellules meurent et sont remplacées au cours d'une journée. L'homme vivant en moyenne 25.000 jours, ont peut connaître avec une précision relative le nombre de mitoses cellulaires qu'accomplit un organisme au cours de sa vie.

Par ailleurs, tenant compte de l'identité de la structure chromosomique, le taux mutatif est similaire pour toutes les cellules, la traduction en étant évidemment variable avec l'indice caryocinétique. On peut le fixer à 1 pour 1.000, les taux extrêmes étant de 1 pour 100 et 1 pour 10.000. Il s'agit là du taux spontané, naturel, constant.

Divers auteurs, à la suite de Müller, par la méthode C I B, indiquent que la fréquence des mutations produites augmente avec l'intensité des radiations. « Expérimentalement il existe entre la dose et le nombre de mutations ponctuelles radio-induites une réaction linéaire. La dose capable de doubler le taux des mutations est comprise entre 30 et 200 rad chez l'animal et probablement chez l'homme » (Comité OMS). Et, « depuis le bombardement d'Hiroshima jusqu'à ce jour, on estime que les différents essais thermonucléaires ont fait s'accroître cette radioactivité permanente dans laquelle nous baignons d'au moins 1 r » (Roberet).

Ce taux moyen est d'ailleurs celui de la tératologie. Quatre enfants sur cent naissances viables présentent une malformation plus ou moins importante. Il convient d'ajouter celles qui « ne sont pas évidentes, macroscopiques, et celles qui sont léthales (40 % des pertes présentent des anomalies du caryotype). Ces dernières présentent un taux de fréquence similaire chez les mammifères. « Dans toutes les espèces animales, une forte proportion d'œufs fertilisés dégénèrent et sont résorbés sans avoir donné de développement embryonnaire appréciable : furets 24 %, lapins 40 %, juments 48 % (sur 28.000 fécondations), rats et souris 30 %, opossums 38 % et truies 30 % » (Hinglais). Hertig a trouvé dans les avortements spontanés 48 % d'œufs pathologiques. Ces malformations de l'œuf entraînent des avortements précoces : selon Mall les 4/5^e des œufs expulsés

au cours du premier mois seraient anormaux, la moitié au cours du 2^e mois, une proportion moindre ultérieurement.

Ce taux, pratiquement constant dans des conditions normales, ne peut être notablement réduit. Même si l'on excluait tous les éléments mutagènes chimiques et biologiques, on ne pourrait éliminer le facteur physique qui intervient constamment sur l'organisme : rayonnements cosmiques (la surface corporelle est mitraillée à chaque seconde par les 10.000 particules par mètre carré du rayonnement cosmique), telluriques, absorption et fixation de corps radioactifs comme le potassium, de radioisotopes comme le carbone 14.

Et même si l'on se place dans des conditions expérimentales excluant l'action de l'environnement, la dyschromosomie apparaît comme un état normal de la cellule génératrice à sa période de léthalité. C'est ainsi que « les cellules diploïdes humaines en culture de tissu ont une vie finie. Le déclin de la culture aboutit, quoiqu'on fasse, à la mort des cellules caractérisée par une augmentation de l'aneuploïdie, un accroissement des cellules tétraploïdes et une diminution de l'indice mitotique ». Le biotope de la cellule n'intervient donc que pour accentuer un processus normal.

Le résultat est que sur le billion de cellules qui naissent et meurent chaque jour, le nombre des mutants est de plusieurs millions. L'immense majorité de ces mutants, tarés dans leur structure, disparaît immédiatement ou après quelques divisions, le caractère essentiel de la mutation étant d'être léthale.

Parmi les variétés infinies de mutations, celles qui altèrent la division sont multiples. Elles portent sur le nombre de chromosomes (tétra, octo, polyploïdie), sur l'arrangement chromatique (soudures, ruptures, translocations, inversion, perte, répétition, duplication d'un segment chromosomique) et sur la régulation de la mitose par altération de l'organisateur centrosomique : fuseaux irréguliers, divisions multinucléées, figures multipolaires, avec prolifération accélérée en culture. Les remarquables études récentes sur les caryotypes confirment que l'on peut mettre en évidence des anomalies chromosomiques dans pratiquement toutes les néoplasies.

Elles mettent aussi en évidence le fait qu'une anomalie congénitale fragilise la structure du génome et favorise le mutant dans sa compétition avec les lignées orthoplasiques : « C'est ainsi que les chances de devenir leucémique sont beaucoup plus élevées pour le jumeau homozygote d'un leucémique que pour un sujet quelconque, que les mongoliens ont 20 fois plus de chance que les enfants normaux d'être atteints de leucémie, que la fréquence de celle-ci est particulièrement élevée chez les mongoliens porteurs de la trisomie 21 », que « l'immense majorité

des leucémies myéloïdes chroniques présente une anomalie du chromosome 21, que les enfants atteints de tumeur de Wilm présentent de fréquentes anomalies congénitales ». Schaffer insiste sur le rapport des altérations chromosomiques ou la présence de gènes défectueux avec l'apparition des tumeurs malignes.

Ces altérations du génome interviennent en favorisant l'induction de mutants. Mais, de toute manière, celle-ci est permanente si l'on tient compte qu'une ethnie cellulaire présente un nombre d'individus excédant celui d'une espèce zoologique. Elles interviennent surtout du fait que la viciation du génome le fragilise et affaiblit son pouvoir de compétition avec le clone dysplasique.

Ces aberrations chromosomiques sont le résultat d'un accident dû à des facteurs d'environnement ou se situent au moment de la méiose des cellules germinales : « l'incidence familiale de certaines affections telles que le rétinoblastome, le mélanome, a une base génétique certaine » : d'autres tumeurs (xeroderma pigmentosum, neurofibromatose) sont génétiquement déterminées.

Mais, même naturellement, « le vieillissement de l'individu favorise aussi les aberrations chromosomiques » (Turpin). Elles surviennent nécessairement à la phase léthale de la culture de cellules diploïdes humaines comme facteur et mode d'extinction du potentiel cinétique du clone. Ainsi le temps et la sénescence apportent-ils leur lot de mutations affectant le génome.

La mutation constitue un processus biologique permanent qui est permissif et inducteur, mais non causal, de la carcinogénèse.

E. — *Conditions de dominance du mutant.*

A chaque seconde, des cellules somatiques génératrices sont tuées ou blessées et le stock quiescent s'appauvrit progressivement avec le temps. Cette destruction s'institue précocement dès le stade même de l'organogénèse embryonnaire. Elle se poursuit au cours de la maturation adulte. C'est ainsi que le nombre des follicules primitifs de l'ovaire a déjà régressé à la naissance.

A ce processus s'ajoute une altération qualitative de la colonie car la proportion relative de cellules dont la descendance est altérée augmente.

Ainsi, trois processus se conjuguent :

- l'appauvrissement du stock des cellules-mères ;
- la réduction et l'épuisement de la réserve quiescente provoquant le besoin de suppléance ;

— l'augmentation du nombre des mutants, dont les plus remarquables sont ceux dont la régulation mitotique est altérée.

Quelles sont les conditions qui permettent la survie, la dominance et l'extension d'un mutant ? Elles sont biologiquement bien définies et répondent à des règles générales.

Tout d'abord, le devenir normal d'un mutant est de disparaître. Pour survivre il doit répondre à ces conditions :

1° Il faut au moins qu'un individu muté apparaisse.

Nous savons qu'à chaque instant un nombre considérable de mutants sont induits et nous pouvons en déterminer le taux approximatif par rapport au nombre de divisions cellulaires.

Parmi toutes ces mutations, certaines altèrent la régulation de la cinèse et chaque jour voit apparaître plusieurs milliers de cellules dysmitotiques dont le devenir normal est de disparaître après quelques divisions.

Si l'on tient compte que chaque ethnie cellulaire différenciée comporte un nombre de cellules comparable et même supérieur à la totalité des individus d'une espèce animale, on conçoit que la néoplasie soit permanente et la cancérisation exceptionnelle.

2° Le mutant doit rencontrer des conditions physico-chimiques acceptables.

In vivo, celles-ci existent toujours puisque le mutant fait partie intégrante de la colonie cellulaire.

3° Le mutant doit être compétitif et non la victime d'un concurrent mieux adapté.

Cette nécessité provoque la disparition de l'immense majorité des mutants, la cellule différenciée orthoplasique étant parfaitement adaptée à son rôle métabolique. Pour que l'association, de « fermée » devienne « ouverte », il faut qu'une déficience de la colonie soit assez profonde et prolongée pour infléchir la compétition en faveur du mutant en dépit du fait qu'il est fondamentalement un taré fragile (1).

4° Il faut qu'il ait une « place à prendre » et la « dimension des populations est l'un des facteurs dominants dont dépendent les chances de fixation d'une mutation ». Il est constaté que

(1) La fragilité constitutionnelle du mutant rejoint l'hypothèse des combinaisons interdites : « La modification du dosage génique qui entraîne une aneuploïdie fait sans doute dévier certaines voies métaboliques aux dépens d'autres voies. Certaines combinaisons caryotypiques seraient donc interdites car non compatibles avec la survie des cellules anormales » (Lejeune).

« dans les populations réduites, la sélection est moins efficace » (Simpson), la compétition s'affaiblit et la symbiose des deux lignées est favorisée.

De même, dans les ethnies cellulaires, la réduction de la population constitue un facteur promotionnel essentiel pour le mutant quelle que soit l'origine de cette raréfaction : amputation, cytolysse physique, sénescence, affection chronique ou surcharge métabolique équivalant à un appauvrissement virtuel. Dans ce dernier cas, un excès brutal d'apports métaboliques dépassant, même temporairement, les possibilités fonctionnelles de la colonie constitue en fait un apport anabolique pour le mutant.

Cette symbiose comporte de la part du mutant sa participation fonctionnelle au même titre que son rôle de vicariance numérique, « la cellule étant l'unité physiologique en même temps qu'anatomique ».

Tant que sa prolifération est limitée, la néoplasie est bénigne et biologiquement utile, ayant la valeur d'une hyperplasie compensatrice. Mais si le besoin de suppléance persiste, l'éradication du nouveau clone ne se produit pas en dépit de la fragilité essentielle qui reste attachée à son caractère mutatif. Il survit et acquiert une dominance par sa fécondité.

5° La substitution d'un peuplement par une nouvelle espèce plus féconde s'impose progressivement.

« La mutation est dominante parce que plus fertile et supplantant peu à peu la forme primitive. La concurrence pour vivre est avant tout une concurrence de la fécondité » (Tetry).

In vitro, la prédominance des cellules malignes est confirmée par l'observation des cultures de tissus : « Dans une culture contenant les deux tissus, normal et malin, ce dernier envahit et supplante le premier, quel qu'il soit ; au bout de quelques repiquages, on ne retrouve dans la culture que des cellules cancéreuses ».

6° Enfin, des « mutations neutres ou désavantageuses peuvent être mises en réserve et peuvent devenir ultérieurement avantageuses s'il se produit un changement dans la nature de la sélection » (Simpson).

Ce phénomène est à la base de l'explosion évolutive des formes longtemps quiescentes et torpides ayant été promues à l'occasion d'un besoin temporaire de suppléance, puis dominées par la lignée saine et ne trouvant que tardivement les conditions d'une prolifération lorsque la lignée orthoplasique s'appauvrit avec le temps.

D'ailleurs, la caryotypie apporte la preuve de cette compétition entre les deux clones. Ainsi « la présence du chromosome

Ph1, "variant commun" au cours de la leucémie myéloïde, a été maintes fois vérifiée et sa fréquence augmente au cours des poussées, diminue au cours des rémissions » (Turpin).

F. — *Mutations affectant la cinétide.*

Parmi tous les mutants, ceux dont l'altération porte sur la régulation mitotique sont les plus remarquables en ce qui concerne la cinétique cellulaire.

La cinétide, élément dynamique de la cellule, permanente dans les cellules douées de potentiel mitotique, inexistante dans celles qui sont akinétiques, est constituée de deux éléments ayant les mêmes réactions de coloration, la même nature : le centrosome et le centromère ou cinétochore chromosomique.

Elle constitue un gène spécial, privé d'A.D.N. (Darlington), de nature ARN, responsable des irrégularités des divisions cellulaires.

Le rôle du centromère est démontré dans les « misdivisions » par les multiples affections conditionnées par des ruptures ou anomalies à son niveau, rendant évident son tropisme fusorial.

La plupart des processus malins se caractérisent par des clones cellulaires présentant des anomalies chromosomiques acquises. L'exemple le plus typique est le chromosome Philadelphie, correspondant à un élément 21 qui a perdu partiellement son bras long, pathognomonique de la leucémie myéloïde chronique. Ce clone cellulaire mutant présente des caractères de dominance sur la colonie cellulaire saine. D'autres processus malins, sans altération caryotypique, mais avec perte de la régulation mitotique, sont induits par des mutations portant sur le centrosome.

Parmi tous les facteurs mutagènes, les ribovirus constitués d'ARN paraissent électifs pour induire des mutations portant sur la cinétide : leur survie est précisément conditionnée par l'ARN.

En effet, « le virus peut libérer son acide nucléique pour l'accrocher à un gène afin de pouvoir se multiplier avec lui, la preuve étant faite, par les expériences en phosphore radioactif, qu'à ce moment le virus se substitue à la cellule comme bénéficiaire des synthèses que celle-ci effectue ».

Parasitant la cinétide, s'y substituant, la remplaçant, les ribovirus usurpent son rôle dans le déterminisme de la division cellulaire. Leurs propres divisions induisent alors celles de la cellule jusqu'à ce que les réactions anti-infectieuses et immuno-

logiques les détruisent avec comme résultat un appauvrissement de la colonie, variable avec la durée de l'infection virale et sa virulence.

Comme n'importe quel autre gène, la cinétide peut être altérée par de multiples agresseurs mutagènes mais les épidémies de type infectieux des leucémies africaines sont suggestives d'une telle induction virale avec prolifération présentant tous les caractères de transmissibilité et de syndrome infectieux. Dans de tels cas, l'épuisement de la colonie orthoplasique est particulièrement rapide car, dès que la cellule constitue sa structure chromatique prémitotique à la prophase, l'infestation virale se produit, favorisant ainsi de plus en plus la lignée dysplasique et expliquant le caractère suraigu de l'évolution.

Quel que soit le facteur mutagène, quelle que soit en outre sa modalité d'action, directe ou due à une activation lysosomiale modifiant structurellement les chromosomes avec rupture des chromatides, l'altération centrosomique, si elle réalise la forme la plus pure de dysrégulation de la mitose, n'est pas exclusive.

« Des tumeurs histologiquement voisines ou identiques et de même origine ne comportent pas toujours apparemment les mêmes anomalies caryotypiques. De nombreux cytogénéticiens estiment que les modifications chromosomiques varient avec chaque tumeur, et qu'aucun variant commun, qu'aucune anomalie systématisée ne peut être actuellement reconnue » (Spriggs). D'ailleurs, « l'existence de plusieurs populations cellulaires simultanées différant par leur caryotype a été constatée dès les premiers examens chromosomiques de cellules cancéreuses » (Lejeune). En résumé, « alors que les cellules des tumeurs bénignes ont une quantité d'ADN correspondant à une constitution diploïde, on observe dans la cellule cancéreuse deux grands types d'anomalies : anomalies de nombre et anomalies de structure. Les anomalies de nombre constituent des modes aneuploïdes, avec un ou plusieurs modes anormaux coexistant dans la même tumeur. Les modes observés sont très variables : hypodiploïdes le plus souvent proches de la diploïdie ou de la triploïdie, 70 à 80 chromosomes par exemple, parfois proches de la tétraploïdie ; la polyploïdie peut être considérable : 600 à 1.000 chromosomes. Les anomalies de structure sont elles aussi très variables » (Lejeune, Berger).

Ainsi les remarquables travaux sur la caryotypie ont déjà mis en évidence une anomalie chromosomique dans 40 % environ des cancers. Mais, « la prospection chromosomique actuelle néglige certainement beaucoup plus de formes latentes qu'elle n'en dépiste parmi les aberrations de structure. Les autres sont inaccessibles à l'analyse caryotypique » (Turpin). Parmi ces der-

nières, on peut présumer que la plus remarquable, en ce qui concerne la perte du contrôle de la régulation mitotique, est l'altération de la cinétide, qui est létale ou confère un avantage immédiat dans la compétition du mutant avec la lignée orthoplasique.

Schématisation de la carcinogénèse.

1° Induction de la néoplasie.

A chaque instant, il se produit au sein de chaque colonie cellulaire des altérations de la structure chromatique induites par de multiples facteurs. La cellule agressée meurt, guérit ou (dans une proportion de 1 pour 1.000) subit une lésion transmissible qui constitue un mutant.

Parmi ces mutations, celles qui altèrent la cinétide régulatrice des mitoses s'accompagnent des stigmates cellulaires d'une maturation insuffisante.

Le devenir de ces mutants est dans l'immense majorité des cas l'extinction et la disparition de la lignée. On admet qu'un cancer évolutif sur 90.000 disparaît spontanément. Au stade mono ou pauci-cellulaire, la règle peut être inversée et les chances de promotion d'un mutant sont infimes.

Chaque jour voit naître ainsi des milliers de néoplasies ; ces « cinèses anormales, multipolaires, finissant par disparaître » (Beylot). Les études caryotypiques actuelles révèlent l'aneuploidie habituelle des cellules cancéreuses, sa fréquence dans les atypies histologiquement considérées comme bénignes précancéreuses et son existence dans les colonies cellulaires saines.

Dès 1951, il apparaissait « qu'en réalité la cancérisation est encore beaucoup plus fréquente qu'on ne peut le penser » et que « la guérison » spontanée « du cancer microscopique peut être envisagée » (Driessens). Cette guérison s'effectue par le manque de promotion de la cellule dysplasique ; elle constitue un processus permanent et fondamentalement inactif par absence de conditions nécessaires pour assurer cette promotion.

2° Commensalisme de la néoplasie.

Pour que survive le mutant, en dépit de sa fragilité inhérente à l'agression qui l'a lésé dans sa structure chromatique, il convient qu'il se trouve dans un biotope bien défini.

La « dimension de la population » cellulaire étant un facteur dominant, quoique non exclusif, les chances de survie de la cellule mutée sont « majorées dans les populations réduites », donc dans les groupements cellulaires numériquement appauvris et de ce fait fonctionnellement déficients.

S'il y a ainsi une « place à prendre », la compétition avec la lignée orthoplasique s'estompe et une symbiose biologiquement favorable s'organise entre les deux clones. « Les fonctions d'un groupement cellulaire étant les multiples du fonctionnement de ses éléments », l'homéostasie tend ainsi à être maintenue grâce à l'apport numérique et fonctionnel des nouveaux éléments cellulaires. La colonie cellulaire n'a pas de point de vue anthropomorphique ; son équivalent thalamique se réduit aux données de ses tactismes auxquelles elle répond aveuglément par un processus d'hyperplasie des individus dont elle dispose, orthoplasiques quiescents ou dysplasiques si nécessaire, même si le résultat est une viciation de l'équilibre homéostatique recherché.

3° Symbiose.

Jusqu'à ce stade la néoplasie est biologiquement favorable ; elle constitue un processus d'hyperplasie compensatrice, de vicariance anatomique et de suppléance métabolique. Il n'en reste pas moins que la nouvelle lignée est fragile du fait de la lésion mutative qui la caractérise et de l'absence de maturation cellulaire qu'entraîne l'accélération des divisions, qui diminue son pouvoir fonctionnel et donc compétitif avec la cellule saine.

A ce stade, la néoplasie court encore tous les risques de s'éteindre après un développement paucicellulaire. Elle est en effet d'une fragilité extrême et tous les facteurs l'agressant (rayonnements, cytotoxiques chimiques) ou favorisant les lignées normales (pyrexie excitatrice des mitoses, hyperoxie tissulaire, diminution des apports métaboliques, enrichissement en éléments catalyseurs comme le cytochrome C ou le magnésium favorisant les divisions des lignées orthoplasiques) agissent dans la compétition cellulaire au détriment de la survie de la lignée mutée.

4° Promotion de la néoplasie.

Au stade suivant, la néoplasie, normalement récessive, acquiert sa promotion et devient dominante. Elle « supplante peu à peu la forme primitive ». Plus féconde, elle se développe numériquement et assume de plus en plus le rôle homéostatique de la colonie, compensant par le nombre la maturation imparfaite de ses éléments. Elle se substitue ainsi physiologiquement, même d'une manière viciée, à la forme primitive. De supplétive et symbiotique, la nouvelle lignée devient substitutive ; elle réalise alors le destin exceptionnel d'un mutant qui s'impose.

Tous les facteurs défavorables aux clones cellulaires normaux : hypoxie ; carences enzymatiques ; appauvrissement virtuel de la colonie par surcharge fonctionnelle ; appauvris-

sement par amputation, intoxication, altérations microbiennes prolongées ; stimulations cytopoïétiques anaboliques ou préhypophysaires excédant le potentiel de réponse de la réserve quiescente,

concourent par le fait même à imposer la lignée mutée qui :

- peut survivre et se développer en hypoxie ;
- se contente pour ses divisions de catalyseurs de substitution ;
- répond d'autant plus facilement à toute stimulation cytopoïétique de la colonie que la surcharge fonctionnelle ou l'appauvrissement cellulaire rendent son rôle suppléatif plus indispensable pour le maintien de l'homéostasie ;
- n'est pas limité dans son potentiel mitotique si sa cinétique est dysrégulée.

Jusqu'à ce stade l'action supplétive du nouveau clone reste biologiquement utile. Encore localisé, il répond aux cycles, rythmes et régulation de la sphère neuro-vasculaire de l'organe et constitue une néoformation symbiotique.

C'est la phase du « commensalisme », forme d'association où les individus vivent en étroite communauté sans réactions marquées entre eux.

La compétition avec les clones orthoplasiques reste ouverte et si la nécessité de vicariance disparaît, elle s'effectuera encore en faveur des clones cellulaires sains.

Toutefois un danger se précise. L'effet du feed-back et l'homéostasie constituent les éléments essentiels de la cinétique cellulaire. Ils dépendent de la concentration plasmatique en déchets cellulaires ou produits métaboliques spécifiques de la colonie. L'incitation mitotique se maintient ainsi normalement autour d'un point de constance. Elle risque alors de basculer au profit du clone dysplasique.

5° Dominance de la néoplasie.

A cette phase de développement de la lignée dysplasique, ce mécanisme est en effet modifié par deux effets complémentaires :

- une incitation mitotique moindre pour les clones cellulaires sains ainsi suppléés et consécutivement une diminution de leur stimulation cytopoïétique. Cette carence progressive favorise la lignée néoplasique.
- une réponse plus rapide et de plus en plus prioritaire du clone dysplasique à l'incitation mitotique. En effet, le feed-back freine aussi le clone néoplasique et stabilise son développement, cet effet régulateur se produisant même en milieu artificiel de culture. Toutefois, dès que

l'abaissement de la concentration cyto-métabolique spécifique de la colonie, provoquant un déséquilibre homéostasique, déclenche les divisions, la lignée néoplasique favorisée par sa rapidité mitotique répond avec priorité. Elle rétablit rapidement un taux humoral normal tout en freinant ainsi prématurément les mitoses des clones cellulaires sains, ce qui concourt à accentuer progressivement leur déficit physiologique. L'association de ces deux effets simultanés se résout à une variation des masses proportionnelles ortho et dysplasiques. On sait à quel point ce facteur est fondamental. Il conditionne l'importance de la précocité de l'éradication du clone dysplasique. La dominance du clone dysplasique ne répond pas en effet à une fonction linéaire mais suit une courbe exponentielle, d'où l'importance majeure de détruire le clone en début de courbe.

S'il réussit à atteindre un stade de développement massif suffisant, inversement proportionnel d'ailleurs à son potentiel cinétique, le clone néoplasique fait basculer à son profit la compétition cellulaire en dépit de sa fragilité fondamentale. De symbiotique, il tend à devenir exclusif, prend progressivement en charge la réponse au feed-back et le maintien de l'homéostasie.

6° Prévalence de la néoplasie. - Cancérisation.

Son action a dépassé alors la finalité supplétive, est devenue substitutive au lieu de complémentaire. Il devient alors envahissant et physiologiquement parasitaire pour les clones sains qui perdent progressivement leur incitation mitotique.

La notion de masse intervenant dans la compétition entre le clone dysplasique et l'orthoplasique explique la régression du cancer succédant à des exérèses partielles de la tumeur : « les exemples en sont nombreux et variés, même si nous mettons de côté les sympathoblastomes » (Fauvet).

En fait, tous les cancers extirpés le sont partiellement si l'on tient compte de la précocité de la septicémie néoplasique.

L'équilibre biologique fondamental de l'économie s'est ainsi maintenu par le recours à des individus cellulaires dont la moindre qualité fonctionnelle due à une maturation moindre est compensée par le pouvoir de proliférer dans des conditions moins rigoureuses des points de vue anatomique, catalytique et d'oxygénation.

Ce processus correspond à une extension de la loi de Wolff : « La différenciation et la croissance des organes se poursuit automatiquement, indépendamment, presque aveuglément ». Et la maturité acquise, ils maintiennent obstinément leur fonction en utilisant tous les individus pour lutter contre l'involution et

se pérenniser, obéissant à la loi biologique fondamentale qui est la perpétuation des espèces.

7° Essaimage métastatique.

Le réseau lymphatique et veineux draine les cadavres cellulaires qui ne desquament pas à l'extérieur des épithéliums ou dans les lumières glandulaires.

La rupture de l'assise basilaire est un phénomène banal, que tout facteur mécanique peut déterminer : section, attrition, ulcération, nécrose.

La nouvelle prolifération cellulaire distend elle aussi et rompt cette basale mais seule la cellule néoplasique est capable de maintenir béante la discontinuité. En effet seule elle peut survivre et se diviser en hypoxie.

C'est cette faculté qui lui est propre qui permet sa survie et sa prolifération dans une localisation sous-basale.

Dans le cas d'une prolifération tumorale inflammatoire ou bénigne, toute cellule migrant dans l'aire anhiste sous-basale meurt par hypoxie, est charriée par drainage lymphatique ou veineux et la discontinuité disparaît immédiatement, soit par glissement cellulaire périfocal, soit par comblement fibreux. Dans le cas de tumeur dysplasique, l'hypoxie induite par de telles conditions n'est ni léthale ni même inhibitrice des mitoses (Warburg).

C'est pour la même raison que la cellule dysplasique peut survivre, se greffer et proliférer dans les lymphatiques.

8° Précocité de l'ensemencement métastatique.

La métastase est considérée comme une complication, un stade évolutif du processus cancéreux.

Dans la réalité, elle est contemporaine de la rupture de la basale. Tous les éléments cellulaires recueillis alors par les voies de drainage lympho-veineux sont susceptibles de survivre du fait de leur résistance à l'hypoxie.

Le septicémie cellulaire est très précoce, elle survient dès l'extrême début de l'apparition du nouveau clone cellulaire. Ces cellules néoplasiques sont drainées au même titre que les cellules filles fonctionnelles et amitotiques des clones sains qui ont terminé leur cycle.

« Dans les tumeurs des tissus mésenchymateux et des glandes endocrines où la circulation est de type sinusoïdal, les cellules cancéreuses sont d'emblée en contact direct avec le courant sanguin et y desquament ». On peut étendre cette notion de drainage lympho-veineux à toutes les néoplasies épithéliales ayant rompu la basale : « la diffusion du processus cancéreux

est extrêmement précoce et tout porteur de tumeur maligne, même extrêmement petite, doit être considéré comme ayant déjà des cellules cancéreuses répandues largement dans son organisme » (Driessens).

9° Promotion et fixation de l'ensemencement métastatique.

La cellule essaimant se trouve dans des conditions de survie moins favorables que celles de la première cellule néoplasique génératrice pour plusieurs raisons : la suppléance homéostatique que réalise la tumeur primitive est déjà assurée. Ce facteur qui serait favorable au développement d'une nouvelle colonie n'existe donc pas, excepté dans le cas où la néoplasie primitive est elle-même incapable d'assumer la totalité de la suppléance ou si un développement trop rapide ou numériquement trop abondant provoque une avascularisation et une nécrose de la tumeur primitive.

De plus, le foyer primitif déjà évolutif capte d'une manière privilégiée et prioritaire les stimulines nécessaires à toute cytopoïèse active. Il en frustre donc les colonies secondaires.

Enfin, les déchets cyto-métaboliques du foyer primitif freinent par effet de feed-back sa propre cytopoïèse et inhibent celle d'autres foyers, ce mécanisme étant observé en culture où les lavages et repiquages sont les équivalents du jeu des émonctoires *in vivo*.

Si la septicémie néoplasique est pratiquement immédiate, la fixation et le développement d'une cellule métastatique requièrent donc des conditions qui ne sont pas remplies d'emblée.

10° Biologie de la métastase fixée.

Lorsqu'une cellule septicémique s'est fixée, fait souche et donne naissance à une colonie, un stade majeur de l'évolution cancéreuse est franchi.

1) En effet, tant que la tumeur primitive reste localisée dans la sphère neuro-vasculaire de l'organe, elle en suit les cycles et rythmes métaboliques.

La colonie lointaine n'est plus sujette à un tel contrôle. Elle se comporte comme une simple culture de tissu dans des conditions thermiques et nutritives les meilleures. Elle est insensible à la régulation nerveuse et vasculaire de l'organe originel et n'est susceptible de répondre qu'aux incitations humorales.

La gravité fondamentale de la métastase lointaine est cette libération vis-à-vis des systèmes de contrôle les plus rigoureux. « L'accord entre les cellules s'établissant par la voie humorale est moins sûr. Les messages chimiques ne représentent pas un système idéal de transmission ; des retards sont inévitables et aussi des erreurs avec des réponses trop lentes ou hors de propos ou qui dépassent le but ».

Amputée de la colonie mère, la métastase perd toute sujétion, évolue par elle-même, modifie ses caractères. On retrouve le phénomène général de biologie expérimentale : « Une amputation libère les éléments voisins de la section d'une sorte de contrainte métabolique résultant de leur intégration dans le champ morphogénétique. A cette libération correspondent les phénomènes de dédifférenciation et d'activation » (Abeloos), ce qui explique les constatations anatomo-pathologiques fréquentes de simplification et d'hypercinèse cellulaire de la métastase par rapport à la tumeur primitive.

2) La nouvelle colonie se développant comme une culture cellulaire artificielle isolée répond tout d'abord à la fonction supplétive qui a conditionné son développement s'il s'agit d'une ethnie à rôle endocrine. Si cette utilité métabolique disparaît, elle peut se stabiliser et devenir quiescente. Cet état de repos peut être définitif ou très prolongé, durant des années, jusqu'à ce que survienne une poussée d'activation stimulée par un nouvel état de besoin de l'ethnie concernée souvent induit par l'appauvrissement cellulaire dû au temps. C'est le cas de la thyroïdose métastatique dite bénigne.

3) Le seul facteur régulateur de la métastase est l'effet de feed-back. La métastase freine elle-même son développement par ses propres déchets métaboliques ou cellulaires comme dans les cultures de tissu dont elle est un cas particulier.

Ces déchets constituent des nécrohormones dont la concentration sérique équilibre l'incitation mitotique saine ou dysplasique.

Cet équilibre est toutefois fragile, temporaire, parce que la régulation par feed-back sans contrôle nerveux est insuffisante et instable. L'évolution se produit ainsi par poussées avec phases de quiescence.

4) Le caractère particulier de ces cultures aberrantes est leur absence de tendance spontanée à la résorption. Toujours placées dans des conditions physico-chimiques idéales, elles peuvent être inhibées dans leur développement et passer à la quiescence, mais n'ont aucune raison biologique de résorption et de disparition (si l'on exclut le chorio-épithéliome qui est une greffe homoplasique). Leur devenir est donc une extension obligatoire, au mieux une stabilisation plus ou moins prolongée, mais ne peut être une involution à moins qu'elle ne soit provoquée artificiellement.

5) La métastase, colonie cellulaire aberrante, possède le caractère de glande endocrine. Ses produits métaboliques et ses propres déchets cellulaires passent dans la circulation sanguine.

Deux cas se présentent alors :

- a) Le cancer concerne une colonie cellulaire ayant normalement une fonction endocrine.

« L'imprégnation de l'organisme par les hormones n'est pas permanente ; il se produit des bouffées de sécrétion par lesquelles les phénomènes sont lancés et peuvent, pendant un certain temps, se poursuivre de façon quasi autonome » (Bounhiol). Lorsque les métastases, libérées du « champ métabolique » et du contrôle régulateur nerveux, participent à la fonction ou l'assument, ces bouffées sont remplacées par une stimulation permanente de niveau de plus en plus élevé au fur et à mesure de leur développement massif. Elle est épuisante pour les autres colonies cellulaires corrélatives qui doivent équilibrer leur métabolisme pour maintenir l'homéostasie.

Cet épuisement s'étend progressivement à l'ensemble de l'organisme par le jeu des corrélations humorales et le marasme biologique s'installe avec absence paradoxale, étonnante mais normale, de traduction sérique spécifique.

- b) Le cancer concerne une colonie cellulaire n'ayant pas de fonction endocrine.

Dans ce cas, aux phénomènes prédateurs dus au développement des métastases, s'ajoute un processus de toxicose par injection constante dans la circulation de déchets cellulaires ou métaboliques anormaux, aboutissant à la mort du soma d'autant « plus difficile à expliquer dans le cas où l'organe atteint est précisément le plus inutile à la vie et la santé de l'individu (sein) » (Imbert).

Cette diversité d'action se traduit cliniquement dans les modalités évolutives et la pathologie abonde en formes cliniques saisies à ces divers stades.

11° Rupture de l'homéostasie.

Toutes les dys-synergies vont alors s'accroître et provoquer la rupture léthale de l'homéostasie.

Cette phase terminale a surtout inspiré les thérapeutes. Le marasme de l'économie est pourtant riche en réactions excessives des corrélations inter-tissulaires et le biologiste commence à démêler dans cet écheveau d'intrications complexes divers phénomènes spécifiques de chaque ethnologie cellulaire, comme les états paranéoplasiques.

Outre les complications mécaniques, compressives, érosives, et les localisations métastatiques affectant des organes vitaux, cette phase se caractérise par l'association d'une :

- élévation progressive des niveaux homéostatiques de chaque ethnie cellulaire dans le but de maintenir leur équilibre (comme l'hyperéosinophilie des néoplasies viscérales) ;
- prédation abusive ou exclusive de certains anabolites par le clône en cytopoièse indéfinie ;
- dérivation privilégiée puis exclusive des stimulines hypophysaires, par la dysplasie, participant à induire l'hypoplasie somatique globale et le déficit fonctionnel qui lui est corollaire ;
- captation et catabolisme abusif des autres hormones stimulatrices ou de leurs précurseurs, comme dans le cancer mammaire ;
- stimulation anormale d'ethnies cellulaires orthoplasiques dont l'hypercytopoièse est induite par les reliquats de la chaîne hypophy-stimulatrice après captation du site actif par la dysplasie (états para-néoplasiques) ;
- viciation métabolique tenant au fait que la dysplasie acquiert une fonction endocrine alors que la colonie-mère est nantie d'un rôle exclusivement exocrine (protéinolyse générale du cancer glandulaire gastrique qui y associe la négativation immédiate des stimulines hypophysaires par les ferments digestifs).

L'association variable de ces divers processus entraîne la léthalité du soma.

Nous nous proposons de reprendre l'examen plus exhaustif de ce mécanisme de la carcinogénèse à ses diverses phases et sous ses diverses modalités.

Il n'est aucune autre affection pour laquelle on dispose de renseignements histologiques, cliniques et statistiques aussi abondants. Il n'en est aucune autre pour laquelle ces données restent aussi mystérieuses, contradictoires parfois, paradoxales souvent et sans lien apparent.

Nous proposons au lecteur de se situer au niveau de la colonie cellulaire et d'observer comment le mécanisme supplétif invoqué constitue le schéma conducteur permettant de les intégrer.

Nous examinerons successivement :

La justification de la conception supplétive homéostatique.

Les rapports de masse.

Les facteurs généraux de la carcinogénèse.

Les facteurs électifs de la carcinogénèse.

Le processus métastatique.

Les caractères évolutifs de la cancérisation.

Les greffes.

Les guérisons spontanées.

Les localisations diverses.

Les mythes pathogéniques actuels.

La prophylaxie.

Le fondement biologique de la procédure d'éradication de la dysplasie.

GLOSSAIRE

— A —

ACROMÉGALIE : affection caractérisée par une hypertrophie du squelette et des viscères, s'accompagnant de gigantisme lorsqu'elle survient à la puberté, généralement due à une tumeur de l'hypophyse.

ACROMÉGALOÏDISME : syndrome rappelant l'acromégalie, mais sans atteinte hypophysaire.

AKINÉTIQUE : dépourvu de potentiel divisionnel ou hors phase divisionnelle.

ALLÈLE : Gènes localisés au même endroit dans les chromosomes (locus du gène).

AMPHIMIXIE : fécondation par réunion de cellules mâle et femelle provenant de deux individus différents.

AMYOTROPHIE : atrophie musculaire.

ATYPIE : Caractère de ce qui n'est pas conforme à un type ou au type courant.

— C —

CARCINOGENÈSE : formation d'un cancer.

CARCINOME : carcinomatose. Tumeur maligne d'un tissu épithélial.

CARYOCINÈSE : synonyme de « mitose » (mode de division de la cellule).

CENTRIOLES : cylindre autoreproductible qui, associé à un autre, constitue la partie centrale du centrosome.

CENTROMÈRE ou **CINÉTOCHORE** : constriction locale du chromosome au niveau

de laquelle celui-ci s'insère au fuseau lors de la division cellulaire.

CHONDROCYTE : élément cellulaire des cartilages.

CLONE : ensemble des cellules issues de la même cellule originelle.

CORTICOTROPHINE : hormone d'origine anté-hypophysaire excitant la sécrétion de la substance corticale de la capsule surrénale.

CYTOLYSE : dissolution ou destruction des cellules.

CYTOPOÏÈSE : multiplication cellulaire.

— D —

DYSPLASIE : altération portant sur la division cellulaire, ou lignée cellulaire dont la division est altérée.

— E —

ERYTHROCYTE : ou **Hématie** ou **globule rouge** du sang.

ERYTHROPOÏÉTIQUE : qui se rapporte à l'érythropoïèse (formation des érythrocytes).

EXOPHTALMIANTE (exophtalmie) : saillie, protrusion plus ou moins accentuée du globe oculaire hors de l'orbite.

— F —

FEED-BACK : rétro-action.

— G —

GÉNOME : ensemble des chromosomes.

— H —

HOMÉOSTASIE : maintien des constantes biologiques.

HYPERPLASIE : augmentation du développement cellulaire.

HYPOPLASIE : diminution du développement cellulaire.

— K —

KARYOKINÈSE : voir Caryocinèse, Mitose.

— L —

LÉTHALITÉ : mort.

— M —

MÉLANOPHORE ou **CHROMATOPHORE** : cellules porteuses de pigment.

MÉTAPHYSE : portion d'un os long comprise entre l'épiphyse et la diaphyse.

MÉTASTASE : extension cancéreuse hors du siège primitif.

MYOFIBRILLE : élément caractéristique de tout tissu contractile, se présentant sous forme de filament long et grêle, dont la morphologie est différente selon le type de muscle auquel il appartient.

— N —

NÉOPLASIE : dysplasie cancéreuse, cancer.

NYCTHÉMÉRAL : qui est associé à l'alternance du jour et de la nuit.

— O —

ONTOGÉNÈSE : série de transformations subies par un organisme animal ou végétal depuis la fécondation et jus-

qu'à la réalisation de sa forme définitive. Développement de l'individu par opposition à phylogénie, développement de l'espèce.

ORGANOGENÈSE : formation et développement des différents organes d'un organisme.

ORTHOPLASIQUE : dont la division est normale.

OXYPHORIQUE : qui concerne le transport de l'oxygène.

— P —

PHÉNOTYPE : type individuel résultant des actions exercées par le milieu extérieur sur le modèle héréditaire qui est le génotype.

POÛCÉLOTHERME : se dit des animaux à température variable.

PROCÉRIA : affection rare de l'enfant caractérisée par un nanisme accentué, de la maigreur, une apparence générale d'enfant prématurément vieilli.

— Q —

QUIESCENCE : repos.

— S —

SOMA : ensemble des cellules qui constituent un organisme, abstraction faite des cellules génitales ou germe.

SPLANCHNO-MÉGALIE : mégasplanchnie, augmentation du volume des viscères, dilatation des différents segments du tube digestif.

STÉNOSE : rétrécissement ou étroitesse anormale d'un canal ou d'un orifice organique.

SYMBIOSE : association durable et à bénéfice réciproque de deux organismes à besoins complémentaires.

— T —

TACTISME : sensibilité à certaine substance ou forme d'énergie.

TÉRATOLOGIE : étude des anomalies et des monstruosité des êtres organisés.

TABLE DES MATIERES

Le mythe du déterminisme humoral de la multiplication cellulaire dans l'ontogénèse	8
Définition de la colonie cellulaire	14
Constante massique des colonies cellulaires dans l'organogénèse	15
Le mythe de la dédifférenciation prémitotique	21
Déterminisme des limitations massiques phéno et génotypiques de la colonie cellulaire	26
La réserve quiescente	28
Rôle de la réserve quiescente	32
Coexistence et durée des colonies cellulaires	34
Altérations qualitatives des lignées cellulaires	36
Le mythe de la hiérarchie cellulaire	38
L'induction différenciatrice	40
Déterminisme limitatif de la variance phénotypique et de la variabilité individuelle	43
Limitations de l'hypertrophie compensatrice et des phénomènes de « régénération »	49
Limitation de l'hyperplasie inflammatoire	53
Déterminisme limitatif et totipotentialité de la sécrétion ante-hypophysaire	56
Applications du postulat de la totipotentialité de la sécrétion pré-hypophysaire	63
Déterminisme limitatif de la longévité du soma	78
Limitation et facteurs de variance de la longévité maximale	83
Déterminisme de la longévité maximale des mammifères	85
Variance biométrique de la longévité humaine	90
Déterminisme de la surmortalité masculine	96
Limite des variations biométriques contemporaines	102
Déterminisme de l'extinction des espèces géantes	109
Déterminisme des cycles reproductifs des vertébrés mâles	113
Colonie orthoplasique à cytopoièse contrôlée : le psoriasis	120
Colonie dysplasique à cytopoièse contrôlée : la môle hydatiforme ..	126
Colonie dysplasique à cytopoièse incontrôlée : le cancer	136
Glossaire	161