

REFLEXIONS SUR L'INCIDENCE DES CANCERS LEURS CAUSES ET LEURS THERAPIES

Jean Roussaux, Biologiste, Professeur honoraire, Université Pierre et Marie Curie

INTRODUCTION

Depuis une trentaine d'années, le nombre des cancers augmente régulièrement dans les sociétés industrialisées. Bien que certains prétendent le contraire, cette augmentation ne paraît pas totalement explicable par la seule prise en compte d'une amélioration des méthodes de diagnostic, des mesures de dépistage précoce pour certaines tumeurs et d'un vieillissement de la population dû à l'accroissement de la durée moyenne de vie. En particulier l'augmentation du nombre des cancers observée chez l'adulte jeune et chez les enfants ne ressort qu'en partie de ces explications. Il y a donc vraisemblablement une augmentation du nombre total des cancers en corrélation avec l'accumulation dans l'environnement de facteurs chimiques ou physiques qui sont expérimentalement cancérigènes. C'est la raison pour laquelle il est de plus en plus admis que la plupart des cancers auraient une cause environnementale.

Dans ces conditions, une bonne politique de prévention supprimerait, chaque fois que cela est possible, les facteurs impliqués dans la cancérisation, facteurs dont le caractère mutagène a souvent été prouvé ou au moins soupçonné et dont le caractère pathogène ne se révèle que tardivement. Mais interdire l'utilisation de nombreuses substances chimiques ou de facteurs physiques demanderait de modifier des pratiques industrielles et commerciales que les acteurs économiques ne sont pas prêts d'accepter au nom de la liberté de produire et de vendre. Ils s'efforcent même de contester le rôle de certains de ces facteurs dans le déclenchement des cancers. Ils trouvent de précieux alliés parmi des scientifiques pour lesquels les preuves sont toujours insuffisantes surtout lorsqu'elles ne sont pas étayées par une analyse statistique probante. Ainsi se trouve différer la mise en place d'une véritable politique de prévention. Les restrictions apportées par le législateur aux directives REACH sont à cet égard très éclairantes.

Le nombre des cancers est-il réellement en augmentation et l'origine de cette dernière est-elle environnementale et non totalement explicable par les progrès réalisés dans la détection des tumeurs et par le vieillissement de la population ? Quelle est la part des facteurs génétiques et comportementaux dans le processus de cancérisation, quels sont les mécanismes qui le sous-tendent et enfin quelles sont les mesures qui pourraient réduire le risque de ce dernier. Autant de questions qui seront successivement abordées.

I - AUGMENTATION DU NOMBRE DES CANCERS

Pendant le XX^{ème} siècle, la mortalité par cancer est passée de 10% à 30%, cet accroissement étant corrélatif d'une augmentation de la durée de la vie, l'incidence de cette pathologie augmentant avec l'âge. Une augmentation de l'incidence des cancers a été d'abord enregistrée aux Etats-Unis entre 1950 et 1988 (+43%). En France entre 1980 et 2000, le nombre des nouveaux cas annuels de cancers a augmenté globalement de 63%(1) ; Toutefois si l'on considère la fréquence à âge constant, il semble que, pour les uns, elle soit approximativement identique au cours du temps (2) alors que, pour d'autres, elle augmente notablement (3a,3b). Ces constatations s'appliquent aux cancers dans leur totalité mais il en

est tout autrement quand on étudie les incidences des diverses localisations, on détecte alors des accroissements très significatifs (1).

Ainsi, entre 1978 et 2000, l'augmentation annuelle d'incidence a été la plus forte chez l'homme pour les mélanomes (5.9%), le cancer prostatique (5.3%), celui du foie (4.8%), le mésothéliome pleural, le lymphome malin, le cancer de la thyroïde et les myélomes multiples. Chez la femme, ce sont le mésothéliome (6.8%), le cancer de la thyroïde (4.8%), celui du poumon et du rein ainsi que le mélanome (4.3%) dont l'incidence a le plus augmenté. L'augmentation d'incidence du cancer du sein bien qu'un peu plus faible (2.5%) n'en implique pas moins l'apparition de 1000 nouveaux cas par an et celle du cancer de la prostate de 2000 nouveaux cas par an, ces deux localisations ayant une importance majeure.

L'augmentation des taux d'incidence s'est accompagnée d'une augmentation plus faible de la mortalité globale par cancer (3a). On peut penser que le différentiel incidence-mortalité est la conséquence des mesures de dépistage et d'une amélioration des traitements. Néanmoins, là encore, de grandes différences sont enregistrées selon les localisations et pour certaines l'augmentation de l'incidence et de la mortalité reste élevée, indiquant à la fois une multiplication des nouveaux cas et une inefficacité relativement constante des traitements. C'est le cas en France des cancers du poumon, du foie, du pancréas ou du mésothéliome pleural (3a). Il faut enfin noter que des disparités significatives dans les incidences et les taux de mortalité selon les localisations existent d'un pays à l'autre (3a, 4). Certaines sont en rapport avec le mode de vie. C'est le cas du cancer de l'estomac dont la réduction d'incidence (-37%) est liée à une meilleure conservation des aliments et à une modification de l'alimentation ou des cancers du poumon et des voies aérodigestives (fort taux de mortalité en France en relation avec le tabac et l'alcool).

Dans le cas des enfants de moins de 15 ans, les statistiques françaises indiquent que l'on enregistre 1500 nouveaux cas de cancer par an dont la moitié apparaissent avant l'âge de 6 ans. Il s'agit surtout de leucémies et de tumeurs cérébrales. Bien que les données collectées puissent paraître insuffisantes, en particulier du fait d'une mise en place relativement récente d'un registre national des cancers pédiatriques (2000), une augmentation très significative de l'incidence de ces derniers n'a pas été mise en évidence en France (5). En revanche, au niveau européen, on note une augmentation faible (1%) mais continue de l'incidence des cancers de l'enfant depuis 1970 (7), le lien avec des facteurs de l'environnement étant pratiquement établi pour certaines localisations (3a).

De même, des études portant sur les cancers de l'adulte jeune (20-40 ans) font ressortir une augmentation faible mais constante du nombre des tumeurs (0.7 % chez l'homme et 0.5% chez la femme, selon une étude canadienne (6), avec une participation importante des cancers du sein, du col utérin et de l'ovaire ainsi que du testicule. Deux localisations augmentent dans les deux sexes : thyroïde et lymphomes non hodgkiniens.

Bien que les cancers soient relativement rares chez l'enfant et l'adulte jeune, il n'en reste pas moins que l'augmentation de leur incidence peut difficilement être expliquée par le vieillissement de la population.

Globalement le nombre des tumeurs détectées a donc augmenté et de nombreux auteurs estiment maintenant que la moitié de cette augmentation serait la conséquence de l'évolution démographique, en particulier du vieillissement de la population. L'autre moitié serait liée à la progression de la fréquence des cancers.

Si l'augmentation de la fréquence non explicable par le vieillissement de la population ne fait pas de doute, ses causes restent discutées. Pour certains auteurs, elle est principalement la

conséquence d'une meilleure détection liée aux examens systématiques et à une amélioration du diagnostic, ainsi dans le cas de tumeurs solides chez l'enfant, une augmentation de leur nombre détectée dans les années 1980 a été attribuée à l'amélioration des techniques d'imagerie, en particulier de l'imagerie cérébrale (8). Pour d'autres, elle résulte d'une influence environnementale de plus en plus dommageable. S'il est incontestable que des examens de dépistage répétés décèlent précocement, pour certaines localisations, des tumeurs qui autrefois ne se seraient manifestées que bien plus tard ou qui seraient restées muettes, ils ne rendent certainement pas compte de la totalité de l'augmentation observée, en particulier parce que l'on note une incidence croissante de tumeurs pour lesquelles il n'y a pas de dépistage systématique. En outre l'augmentation de l'incidence des cancers chez l'enfant et le jeune adulte ne paraît pas être expliquée complètement par une meilleure détection.

Il est donc très vraisemblable que des facteurs environnementaux nouveaux sont à l'origine de l'augmentation observée.

II - PRINCIPAUX FACTEURS ONCOGENES

A) Facteurs génétiques

L'intervention des facteurs génétiques dans la cancérisation est complexe. Si quelques tumeurs ont une origine génétique bien caractérisée, comme des cancers héréditaires plutôt rares de l'enfant : le rétinoblastome (11,12) et le néphroblastome dont l'étude a mis en évidence des gènes suppresseurs de tumeurs (Rb et WT1), l'analyse génétique révèle le plus souvent l'intervention de facteurs prédisposants. C'est ainsi qu'on a mis en évidence dans le cas du cancer du sein des gènes favorisants (BRCA1 ,BRCA2) et dans des cas rares de cancer prostatique précoce, une transmission autosomique dominante de l'affection (3b).

Puisque l'on admet que le cancer dépend de mutations géniques et que l'on ne dispose que de rares exemples de cancers déterminés génétiquement (5%), le plus grand nombre des tumeurs résulte donc vraisemblablement de la mutation au cours de la vie de gènes initialement normaux.

Deux types de facteurs peuvent provoquer ces mutations somatiques : des facteurs du milieu et des facteurs endogènes. Les premiers sont des facteurs le plus souvent abiotiques, chimiques ou physiques auxquels l'organisme est confronté au cours de sa vie journalière. Les seconds correspondent à des mécanismes permettant une bonne expression du génome (réplication et réparation de l'ADN) ou la détoxification cellulaire (en particulier la protection contre les radicaux oxygénés) dont le fonctionnement se détériore au cours du vieillissement (15). Bien entendu les facteurs externes n'interviennent qu'en perturbant les mécanismes physiologiques endogènes. Ils peuvent ainsi accélérer les défaillances qui sont corrélatives de la sénescence normale et participer à l'accumulation de mutations défavorables.

B) Facteurs de l'environnement

Il y a bien longtemps que l'on a détecté l'effet cancérigène de facteurs de l'environnement (2, 16) et montré qu'ils entraînaient des formes particulières de cancer : cancer du scrotum des ramoneurs, cancer de la vessie ou du foie chez des employés de l'industrie chimique, leucémie ou cancers de la peau des radiologues, cancer des ouvriers manipulant l'amiante ou maladie de Burkitt. Dans tous ces cas un facteur causal était bien caractérisé : goudron, colorants et autres produits chimiques, radiations ionisantes, fibres d'amiante ou virus (Epstein-Barr).

L'identification de l'agent responsable était assez facile puisque la pathologie intéressait un échantillon de la population bien délimité par son activité professionnelle ou était corrélée avec une réaction sérologique. La mise en évidence de l'agent responsable était encore relativement facile lorsqu'il s'est agi du tabac, dans la mesure on a pu établir une relation entre la consommation tabagique et l'incidence cancéreuse. En revanche, la plupart du temps les cancers apparaissent sporadiques et rien ne paraît en être spécifiquement la cause initiale. On invoque alors un mécanisme multifactoriel, impliquant l'âge, les comportements individuels et les facteurs de l'environnement.

Lorsque l'intervention d'un agent cancérigène spécifique a été bien identifiée, comme dans le cas du tabac, on a pu déterminer les rôles respectifs de la dose et du temps dans le déterminisme de la maladie ($E = kd^2t^4$ où d est une dose par jour et t le temps en année) (2). Dans ce cas au moins, il faut remarquer le poids relativement important de la dose (pour laquelle il n'y a pas de seuil) par rapport au facteur temps, c'est-à-dire, au fond, celui du milieu par rapport à la sénescence endogène. Le processus cancérigène n'est donc particulièrement différé que dans la mesure où la dose est faible. Dans le cas contraire, la cancérisation peut être plus précoce, surtout si certains gènes favorisants existent déjà dans le génome avant l'exposition toxique. Dans d'autres cas (cancer colique), l'incidence est proportionnelle à t^6 (17). Enfin certains estiment que la relation risque-dose est linéaire (2).

Une augmentation du nombre et des concentrations de facteurs toxiques du milieu, chimiques ou physiques, pourrait donc expliquer l'incidence croissante des cancers, en particulier chez l'adulte jeune et chez l'enfant. Enfin comme pour le tabac, certains de ces facteurs peuvent agir spécifiquement sur des organes cibles, expliquant ainsi les variations d'incidence en fonction de la localisation.

C) Facteurs métaboliques endogènes

Les mécanismes de réparation de l'ADN et ceux de la détoxification permettent aux cellules de conserver un fonctionnement favorable à leur survie et à la transmission conforme du message génétique. Une relation entre des anomalies des mécanismes de réparation de l'ADN et une prédisposition au cancer a été mise en évidence chez des patients atteints de maladies génétiques comme le xeroderma pigmentosum ou la polypose héréditaire du colon. Dans ces cas il s'agit de mutations qui affectent des gènes participant à l'excision de nucléotides lésés ou à la réparation de mésappariements de bases lors de la réplication de l'ADN (18). Il existe ainsi de nombreux gènes qui codent pour des enzymes qui rétablissent la configuration normale de l'ADN à la suite d'erreurs introduites lors de la réplication ou de modifications des bases dues à des agents chimiques ou à des radiations. Leur mutation conduit à des enzymes non fonctionnelles et à la transmission d'une information génétique incorrecte, comportant des gènes lésés.

Il existe également des enzymes et des constituants chimiques dont le rôle est d'éviter les oxydations anormales des composés membranaires et de l'ADN par des formes réactives de l'oxygène comme l'anion superoxyde, le radical hydroxyle, le peroxy-nitrite ou l'oxygène singulet. Ainsi on peut citer les catalases, les peroxydases (glutathion peroxydase), les superoxyde-dismutases, les vitamines C, E et le β -carotène. Les enzymes antioxydantes perdent également de leur efficacité au cours du vieillissement de l'organisme et les vitamines sont moins bien absorbées.

De même les mécanismes d'élimination des composés lipophiles toxiques (nombreux médicaments, pesticides, hydrocarbures) sous forme de glucurono ou de sulfoconjugués

peuvent se révéler moins actifs dans les cellules âgées. Ces composés sont alors stockés dans les graisses où ils représentent un pool potentiellement cancérigène. Certains comme le benzopyrène de la fumée de cigarette peuvent d'ailleurs être transformés par des cytochromes P450 en cancérigènes très actifs sur les centres à charge négative de l'ADN.

Il existe donc une véritable synergie entre certains toxiques du milieu et les processus de sénescence métaboliques, les premiers exploitent et aggravent les défaillances des seconds, rendant ainsi la cellule de moins en moins capable d'assurer une régulation normale de ses fonctions de multiplication. La porte est ouverte à la réponse aberrante de la reproduction cellulaire qu'est le cancer.

III - LES CANCERS SONT DUS A DES INTERACTIONS ENTRE DES FACTEURS GENETIQUES ET METABOLIQUES ENDOGENES ET DES FACTEURS ENVIRONNEMENTAUX

Le bref tour d'horizon précédent indique que de nombreux facteurs conditionnent l'apparition des cancers. Les facteurs du milieu ne peuvent intervenir qu'en empruntant des mécanismes endogènes génétiquement codés qui assurent la vie cellulaire. Ces mécanismes sont à l'origine d'équilibres métaboliques normalement bénéfiques mais qui peuvent être perturbés par le stress, la sénescence ou par une accumulation excessive de facteurs toxiques provenant du milieu. Ces derniers, s'ils sont chimiques, sont soit directement cancérigènes comme la propiolactone ou la moutarde azotée, soit indirectement en donnant naissance à des cancérigènes ultimes après transformation par les systèmes détoxifiants, comme dans le cas du benzopyrène, de l'aflatoxine ou du chlorure de vinyle.

Que des mécanismes destinés à protéger l'organisme puissent avoir une action délétère attire l'attention sur l'aspect évolutif de leur mise en place qui s'est réalisée dans un environnement dépourvu de pollutions d'origine humaine. Leur confrontation pendant une durée probablement trop brève à des composés chimiques nouveaux n'a pas permis leur adaptation à un traitement bénéfique de ces derniers. Il existe en effet de grandes différences entre les molécules naturelles auxquelles les mécanismes physiologiques sont adaptés et les substances de synthèse, très souvent chlorées et peu dégradables, qui ont été fabriquées par l'industrie chimique pour satisfaire des besoins domestiques, industriels ou pharmaceutiques. En outre, alors que les substances naturelles sont souvent apportées à l'organisme sous forme de mélanges dans lesquels les effets des molécules toxiques et bénéfiques peuvent se compenser, les produits synthétiques sont présentés à l'état isolé, parfois à forte concentration. Actuellement les cancérigènes synthétiques sont prédominants dans le milieu sur les cancérigènes naturels, comme l'aflatoxine, qui étaient initialement les seuls dont la responsabilité pouvait être invoquée dans la cancérisation chez nos ancêtres.

L'effet de ces composés mutagènes nouveaux ne peut être que renforcé par les modifications concomitantes du milieu physique. Initialement les organismes vivants ont été confrontés aux champs magnétiques terrestres, à la radioactivité naturelle (non négligeable dans les régions granitiques) et aux émissions électromagnétiques et lumineuses d'origine atmosphérique. Se sont ainsi développés des récepteurs de lumière et de sons, des capteurs d'orientation dans le champ magnétique, une relative insensibilité aux radiations et corpuscules d'origine stellaires. Comme les doses de ces facteurs physiques étaient généralement faibles et leurs effets mutagènes discrets, ils ne devaient provoquer des cancers qu'avec une faible fréquence.

Actuellement la multiplication des émissions électromagnétiques de toutes longueurs d'onde et la montée progressive de la radioactivité ambiante contribuent à modifier notre environnement et confrontent la cellule à des variations de champs dont certains sont des cancérogènes démontrés (19). Les émissions électromagnétiques pulsées sont particulièrement défavorables.

Quant aux virus, autres acteurs de la cancérogenèse, leur évolution parallèle à celle de l'homme et des animaux ainsi que les échanges permanents de gènes avec ces derniers, conduit à les considérer comme des facteurs vraisemblablement constants de la cancérogenèse dont les effets ne peuvent s'aggraver que dans la mesure où des variations de la résistance immunitaire rendent les organismes plus sensibles à leurs effets délétères.

Ainsi, dans le grand ensemble des facteurs cancérogènes potentiels, ceux qui ont le plus variés au cours du dernier siècle sont les facteurs chimiques et les radiations électromagnétiques. Ils sont probablement la cause principale de l'augmentation des cancers.

On ne peut envisager les relations entre milieu et cancérisation sans évoquer le point de vue (20a,20b) affirmant que le cancer est le résultat de la mise en place d'un programme génétique archaïque de survie analogue à celui existant chez les bactéries (système SOS). Ce programme organise la réparation de l'ADN lésé au prix de la création d'un certain nombre d'erreurs de copie qui n'ont pas beaucoup d'incidence sur la survie à court terme puisque des cellules possédant ce système résistent mieux à des agents nuisibles pour l'ADN que des mutants qui en sont dépourvus. En revanche les nombreuses mutations induites augmentent la variabilité cellulaire et permettent l'émergence de nouvelles cellules mieux adaptées.

Chez les cellules eucaryotes, un tel système pourrait être induit par les mêmes facteurs que ceux qui provoquent la sénescence et son développement expliquerait la progression vers la malignité. Certains gènes du système SOS (RecA) ont d'ailleurs des homologues (Rad51) dans les cellules eucaryotes et divers travaux indiquent que des perturbations de l'expression de Rad51 seraient impliquées dans plusieurs types de cancer (21a, 21b).

IV - ONCOGENESE : UNE PATHOLOGIE DE LA REGULATION DE LA DIVISION CELLULAIRE

Les mécanismes moléculaires de la cancérisation mettent en jeu des mutations de gènes régulateurs de la division cellulaire et de gènes de la transduction du signal. La figure 1 indique les divers types de protéines intervenant dans de tels mécanismes ainsi que leur localisation cellulaire (sur ces aspects voir 9,10, 11, 15a,17). Dans la plupart des cas, plusieurs mutations sont concernées, mais celles qui sont déterminantes sont nucléaires et intéressent la régulation du cycle cellulaire.

A) Le cycle cellulaire

Le cycle cellulaire qui permet à une cellule d'engendrer deux cellules filles comporte plusieurs étapes qui se déroulent au niveau du matériel chromosomique nucléaire. Elles sont résumées dans la fig 2. Il faut cependant indiquer qu'au cours du cycle des modifications s'observent également au niveau cytoplasmique et qu'il existe des interactions constantes entre ces dernières et les événements nucléaires.

La cellule vivante en voie de croissance forme en effet de manière continue de nouveaux constituants au cours de l'étape dite G1 du cycle cellulaire. Elle réalise des synthèses d'ARN et de protéines ainsi que des nombreux composés indispensables à l'expression de la vie et de

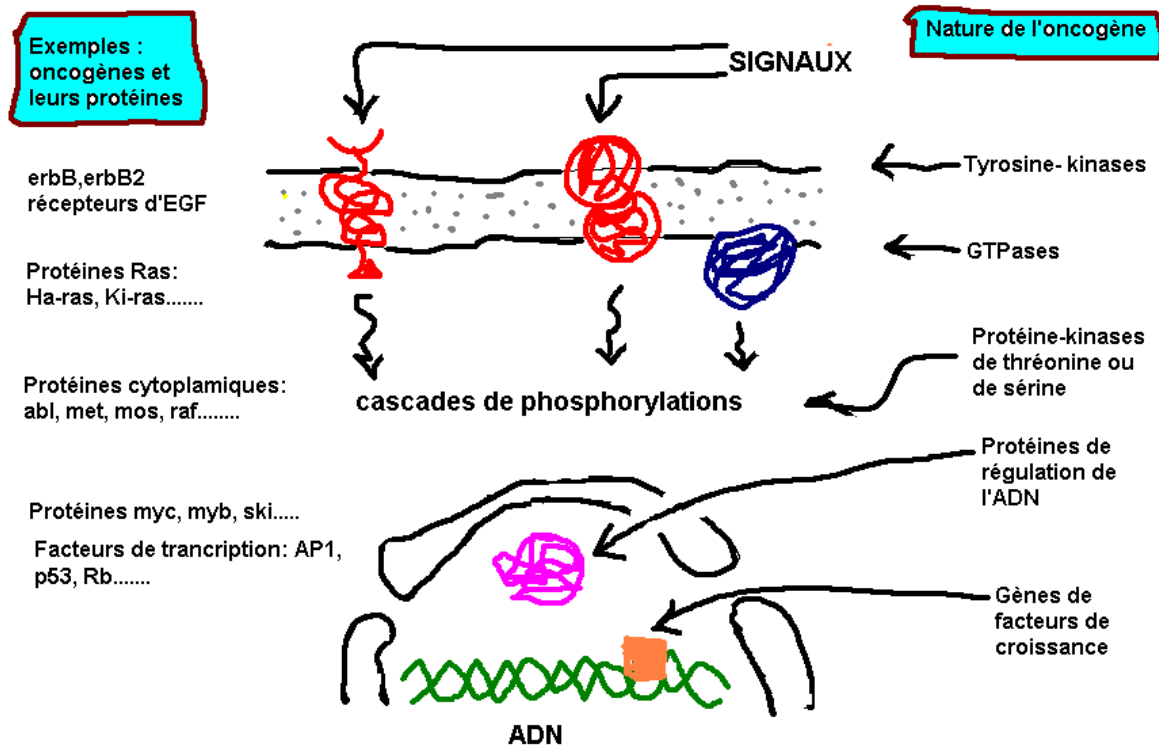


Figure 1 : Principales localisations des protéines dont les formes mutées se rencontrent dans les cancers.

Les protéines normales, codées par des gènes (proto-oncogènes), sont remplacées dans les tumeurs par des protéines homologues anormales qui sont codées par des allèles mutés des proto-oncogènes dits oncogènes. Ces protéines peuvent être des récepteurs de signaux à destination cellulaire (localisation dans la membrane plasmique), des enzymes de phosphorylation (localisation cytoplasmique) ou des protéines de régulation du fonctionnement du génome (localisation nucléaire). Enfin certaines de ces protéines sont des facteurs de croissance tissulaires, codés par le génome et rejetés par la cellule.

la production d'énergie. Ce processus de croissance continue peut-être interrompu par la division de la cellule dont les étapes successives (phases S, G2 et M) sont très strictement régulées. Une série de phosphorylations et de déphosphorylations extrêmement complexe fait intervenir de nombreuses enzymes (kinases et phosphatases), certaines kinases étant associées à des protéines dont les concentrations varient au cours du cycle, les cyclines. On conçoit qu'un système aussi compliqué comportant des rétroactions puisse à la fois compenser de nombreux aléas (défauts de structure ou de synthèse de l'ADN par exemple) mais également se dérégler si une molécule contrôle indispensable est totalement inefficace.

Parmi ces protéines régulatrices il en est dont la participation à l'oncogenèse est bien connue. C'est le cas de p53, de pRb, de Cdc 25, de mdm-2, de la famille p16 ou de cyclines comme la cycline D1. Certaines sont d'abord des inhibiteurs de la division et sont considérées comme des suppresseurs de tumeur. C'est le cas de pRb qui interdit la transcription induite par E2F, sauf pendant la phase G1 où sa phosphorylation par un complexe Cdk-cycline (Fig 2B) permet le franchissement du point de restriction et la poursuite du cycle.

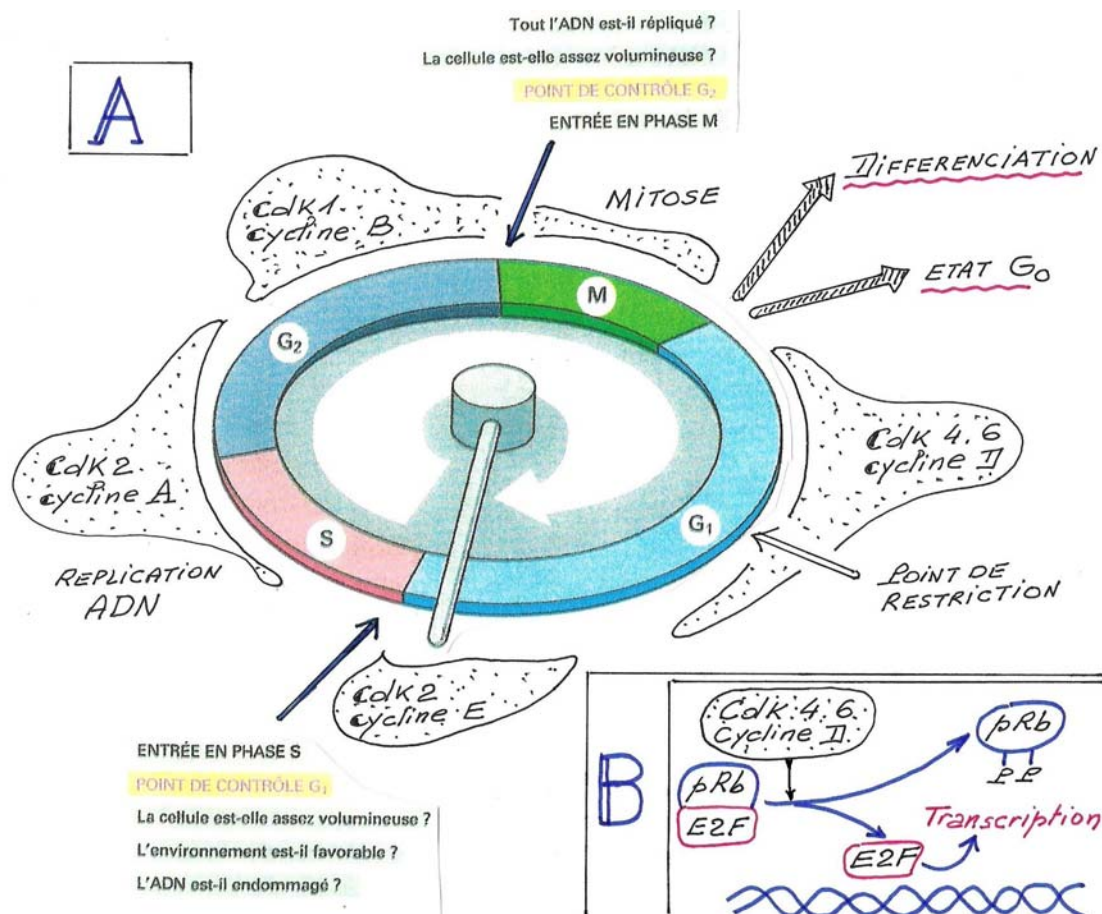


Fig.2 - A : Le cycle cellulaire. La cellule au repos est en phase G₁. L'entrée en phase S (synthèse de l'ADN) n'est possible que si certaines conditions d'intégrité de l'ADN et de croissance cellulaire sont satisfaites. Il en est de même de l'entrée en mitose (M) qui implique par exemple que tout l'ADN soit dupliqué. Après division la cellule peut se différencier ou commencer un nouveau cycle. Le déroulement du cycle n'est possible que si des protéines kinases à propriétés phosphorylantes (Cdk) sont activées ou inactivées dans un ordre défini. L'activation est provoquée par le couplage des Cdk avec des protéines nommées cyclines (formation des complexes Cdk-cycline). Chaque étape du cycle est caractérisée par l'activité de tels complexes spécifiques qui préparent le passage à l'étape suivante. Il existe de nombreuses kinases (1,2,3,4,5,...) et également plusieurs cyclines (A, B, C...). Une même kinase peut-être associée à diverses cyclines et inversement. Enfin les kinases associées aux cyclines doivent être phosphorylées, phosphorylations qui sont également l'œuvre de kinases (CAK, WEE1...) régulatrices du cycle cellulaire. La déphosphorylation par des phosphatases (Cdc 25...) inactive les kinases. (D'après 10, 11, 22)

B : fonctionnement d'un complexe Cdk-cycline. Les complexes (Cdk 4 et 6- cycline D) de la phase G₁ présentent une activité kinase qui phosphoryle la protéine du rétinoblastome (pRb). Celle-ci, à l'état hypophosphorylé, est associée à un facteur de transcription (E2F) et le rend inactif (répression de la transcription). La phosphorylation de pRb dissocie le complexe et libère E2F qui devient actif. La transcription de protéines indispensables à la poursuite du cycle (enzymes de synthèse des dNTP et de l'ADN) et au franchissement du point de restriction est alors possible.

C'est aussi le cas de la protéine p53 (facteur de transcription) dont l'activité est déclenchée par certains oncogènes, une infection virale, une anoxie ou des lésions de l'ADN. Elle stimule l'expression d'une protéine qui stoppe le cycle (WAF1) permettant ainsi la réparation du génome ou, si cela est impossible, induit le fonctionnement d'un gène de mort cellulaire ou apoptose. En revanche si cette protéine est altérée, souvent au niveau de son site de fixation sur l'ADN, elle peut provoquer la division anarchique comme cela a été observé dans des cultures de cellules saines dans lesquelles le gène muté de la p53 était introduit. Il n'est donc pas étonnant que l'on trouve des formes altérées de p53 dans de nombreux cancers (23), certains résultant d'une mutation du gène transmise héréditairement (syndrome de Li-Frauméni). Le gène de p53 est sensible à divers cancérigènes qui le font muter (benzopyrène, aflatoxine) et ses mutations confèrent parfois aux cellules une résistance accrue à des agents anticancéreux comme le cisplatine ou la doxorubicine (24), elles pourraient aussi augmenter la sensibilité à certains cancérigènes.

D'autres protéines comme mdm2 ou des kinases jouent normalement un rôle dans l'activité de la p53. La protéine mdm2 dont la synthèse est induite par la p53 se fixe sur cette dernière, la rend inactive et provoque sa dégradation via les protéasomes hyaloplasmiques. En revanche si des kinases phosphorylent le site de fixation de mdm2 sur p53 cette dernière reste active. On observe là un système de contrôle par rétroaction modulé par des kinases stimulées par des stress (25).

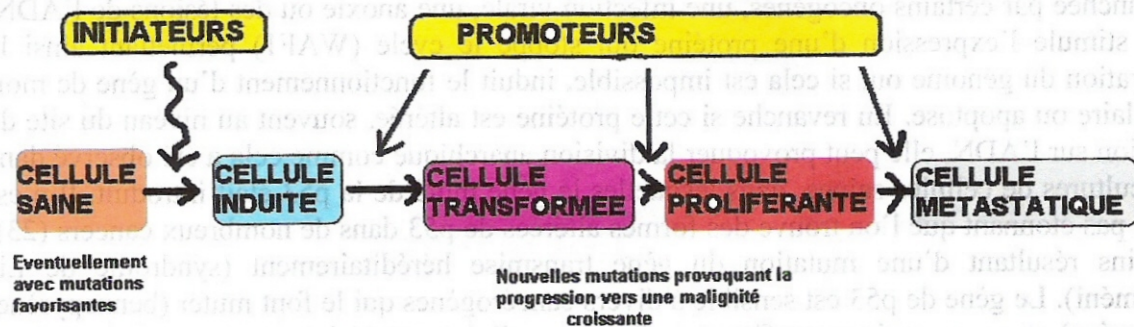
Ainsi dans le cycle plusieurs protéines ont un rôle déterminant dans la progression vers la division cellulaire, leur mutation peut évidemment provoquer un emballement mitotique ainsi qu'une inhibition du processus apoptotique. Généralement plusieurs mutations sont nécessaires pour aboutir à la cellule cancéreuse. Elles interviennent dans un ordre probablement déterminé et portent sur des protéines nucléaires ou sur des protéines de la transduction du signal. On a pu proposer des modèles dans le cas de la polypose du colon ou du glioblastome (13a, 14) qui font intervenir une accumulation progressive de mutations (dont certaines pourraient être génétiquement transmises), ce qui entraîne une autonomie cellulaire croissante. La cellule, progressivement transformée, finit par échapper totalement aux régulations normales de la multiplication, en particulier à l'inhibition de contact. Plus récemment, grâce aux techniques de séquençage, on a pu répertorier des gènes qui sont potentiellement impliqués dans le cancer du sein et le cancer colo-rectal (13b). Cette analyse montre que les tumeurs comportent de nombreux gènes mutés (76 en moyenne dans le cancer colo-rectal et 84 dans celui du sein), qu'une quinzaine d'entre-eux jouerait un rôle majeur dans le déterminisme de la cancérisation et que les mutations impliquées sont le plus souvent ponctuelles. Le point le plus important de ces études reste que la plupart des mutations à l'origine de ces cancers sont différentes d'un patient à l'autre.

Ainsi la variabilité des gènes mutés, de la nature des altérations géniques mais aussi de l'ordre de leur survenue serait la cause principale de la diversité des types de cancer.

B) Les étapes de la cancérogenèse

En plus de mutations géniques ou de remaniements chromosomiques (*facteurs d'initiation* au niveau de l'ADN) le développement d'un cancer implique souvent des événements répétitifs liés à l'environnement (intervention de *facteurs de promotion*). Comme les mutations sont aléatoires et qu'il doit y avoir sommation des effets des promoteurs, on conçoit qu'il existe un long temps de latence avant le déclenchement de la cancérisation. On admet que l'augmentation de fréquence en fonction de l'âge tient justement au délai nécessaire pour que se réalisent toutes les conditions indispensables à l'expression du caractère tumoral. En particulier il faut que les cellules engagées dans un processus mitotique

à répétition échappent aux deux mécanismes qui évitent la prolifération indéfinie : l'apoptose et la différenciation, deux mécanismes qui font justement défaut dans la lignée cancéreuse. Le schéma suivant peut rendre compte de l'ensemble du phénomène.



En ce qui concerne la formation des tumeurs cancéreuses *trois conclusions majeures peuvent être avancées* :

1) Les tumeurs sont **très polymorphes du point de vue génétique**, même lorsqu'il s'agit d'un type de tumeur bien défini histologiquement. Les gènes lésés qui sont à l'origine de ces tumeurs appartiennent à la grande famille des gènes permettant la réception des messages extracellulaires (transduction du signal) et la régulation du cycle cellulaire.

2) La **transformation se fait par étapes**, la cellule devenant de plus en plus autonome. Les facteurs déclenchants sont des facteurs externes provoquant des mutations géniques (**facteurs initiateurs**), leurs effets sont renforcés par l'intervention d'autres facteurs (**promoteurs**) qui, sans être eux-mêmes cancérogènes, favorisent la transformation et l'acquisition de l'état proliférant et métastatique. Certaines mutations, des facteurs métaboliques internes ou des facteurs externes peuvent être des promoteurs.

3) Puisque les gènes s'expriment en protéines et que l'expression tumorale correspond à des perturbations métaboliques, le problème de l'oncogenèse se trouve déplacé du plan purement génique à celui d'**une déviation épigénétique**, le génome altéré étant en interaction permanente avec l'ambiance cellulaire. Il est intéressant de rappeler ici que les tératocarcinomes auraient une origine épigénétique (10) et qu'il est possible d'obtenir des phénocopies de certaines tumeurs. De même, il existe chez les végétaux des anomalies considérées comme des cancers et dont l'origine est épigénétique (28)

V - ASPECTS EPIGENETIQUES[§] DES TISSUS TUMORAUX

A) Caractéristiques morphologiques et biochimiques des tissus tumoraux.

Les cellules cancéreuses diffèrent des cellules saines par de nombreuses caractéristiques morphologiques, biochimiques et comportementales et ce d'autant plus que la transformation est plus avancée. Les observations anciennes ont attiré l'attention sur des modifications cytologiques fréquentes dans les tissus cancéreux : noyaux agrandis, déformés avec des signes de dégénérescence, cytoplasme très basophile, mitoses souvent anormales, altérations des structures cytosquelettiques. Le comportement de ces cellules en culture *in vitro* illustre leur

[§] Le terme épigénétique est pris dans une acception large : il peut s'appliquer à toute organisation spatiale ou tout équilibre métabolique qui peut se perpétuer sans intervention du génome. Certaines structures morphologiques, certains équilibres avec rétroaction, certains étiquetages moléculaires peuvent être considérés comme épigénétiques. En revanche ces processus épigénétiques peuvent agir comme des contraintes pour l'expression des gènes. Il en résulte un équilibre global automaintenu où des gènes ne peuvent s'exprimer que si ces facteurs épigénétiques perdurent et inversement.

autonomie : perte de l'adhérence, perte de l'inhibition de contact. Biochimiquement des différences ont été observées avec les tissus sains comme l'augmentation du taux de K, la baisse du Ca, des variations dans les teneurs en lipides et protéines, toutes modifications qui se rencontrent inégalement dans les divers types de tumeurs.

Si la plupart des modifications observées sont simplement l'expression de l'activité de croissance du tissu et ne sont pas spécifiques de la transformation, deux d'entre elles semblent plus spécialement caractéristiques du tissu cancéreux : la composition de la membrane plasmique est modifiée et l'énergie est surtout produite par glycolyse.

Ainsi le métabolisme général des cellules malades est perturbé entraînant la mise en place de nouveaux équilibres qui, automaintenus, réalisent une régulation épigénétique de l'état cancéreux.

B) Principaux facteurs de la “ régulation épigénétique ” des tissus tumoraux.

1) Modifications membranaires.

Les modifications de la composition membranaire qui portent sur les glycoprotéines et les glycolipides sont le reflet de changements dans les mécanismes de synthèse et de dégradation en particulier au niveau du réticulum et du Golgi. Ces modifications de composition entraînent des altérations de la surface de la membrane, des perturbations de sa fluidité et une inversion des charges avec pour conséquence des variations de la perméabilité et du fonctionnement des transporteurs intramembranaires. Certaines activités membranaires normales peuvent être amplifiées, comme l'activité détoxifiante de la glycoprotéine P qui devient un des éléments majeurs de la résistance multiple des cellules tumorales aux anticancéreux.

2) Respiration.

Initialement Warburg avait montré que les tissus tumoraux oxydent plus le glucose que le tissu sain homologue. On a également observé que les teneurs en cytochromes et en cytochrome oxydase sont faibles dans ces tissus malades et que le nombre des mitochondries est moindre. Corrélativement les productions d'acide citrique, d'acide lactique, de sérine et de glycine sont augmentées. Tous ces éléments démontrent que les cellules ont un métabolisme énergétique préférentiellement anaérobie et que le cycle de Krebs est fonctionnellement perturbé. Ce fonctionnement respiratoire défectueux, générateur d'une concentration élevée en NADH, provoque l'activation de la voie de survie impliquant la phosphatidylinositol -3 kinase et la protéine kinase B anti-apoptose (Akt) (26a).

La voie de survie est d'ailleurs également activée par l'inhibition chimique de la voie cytochromique, l'hypoxie, diverses mutations mitochondriales, l'expression de gènes inducteurs de tumeurs comme Myc et Ras ou la perte de l'activité p53 (27), cette dernière intervenant dans l'équilibre entre voies oxydative et voie fermentaire car elle favorise la synthèse de la cytochrome-oxydase (26b). Comme dans les tumeurs on observe de nombreuses mutations mitochondriales, une oxygénation insuffisante, l'absence fréquente de p53 et l'expression de gènes inducteurs, plusieurs des conditions qui permettent le développement de la voie de survie y sont donc réunies. Or on a aussi observé que cette voie entraîne une plus grande résistance à des drogues : les cellules cancéreuses bénéficient donc d'un avantage sélectif certain dans le milieu tumoral hypoxique. On conçoit que la mise en évidence d'inhibiteurs de cette voie (26c) soit du plus haut intérêt.

3) Facteurs hormonaux.

Depuis les observations de Bittner ou celles de Lacassagne sur les cancers mammaires, on connaît le rôle des hormones sexuelles dans la cancérogénèse. Sans développer cette question, on peut simplement rappeler que des hormones comme l'oestradiol, l'hydroxytestostérone et des dérivés de synthèse sont des cancérogènes potentiels mais qu'ils peuvent aussi jouer un rôle dans le traitement de cancers avérés (utilisation d'oestrogènes à fortes doses dans le cancer prostatique par exemple.) Dans ces traitements, l'hormone agit à la fois au niveau des cellules malades elles-mêmes mais aussi sur les mécanismes de rétroaction mettant en jeu la sphère hypophysaire.

*Toutes ces observations indiquent que les tissus cancéreux présentent de **nombreuses caractéristiques spécifiques** qui leur permettent d'avoir un **avantage sélectif** par rapport aux tissus sains. Cet avantage dépend **d'un équilibre épigénétique** favorable à la multiplication dérégulée du génome et à l'extension de la tumeur. Or pour que cet équilibre persiste il est indispensable qu'il soit **automaintenu**, c'est-à-dire qu'aucune de ses propriétés majeures ne soit perturbée. L'échec fréquent du processus métastatique illustre bien la difficulté pour des cellules importées dans un nouveau milieu tissulaire de reproduire les conditions de la croissance tumorale. C'est à la lumière de cette conclusion et des observations qui ont été résumées que l'on peut examiner les thérapeutiques proposées pour soigner le cancer.*

VI - THERAPEUTIQUE ET PREVENTION

Il est peu de maladies pour lesquelles les propositions thérapeutiques aient fait l'objet d'une offre aussi large. Malheureusement le plus souvent l'efficacité promise n'était pas au rendez-vous. Il est peu de domaines également où les tenants de la médecine officielle et les partisans des médecines douces, dites alternatives, s'affrontent aussi vigoureusement. Les deux principaux termes de la controverse sont la solidité scientifique des méthodes proposées et la preuve statistiquement établie de leur efficacité, mais on ne peut exclure du débat des enjeux de pouvoir et des intérêts économiques. En bref la médecine officielle prétend détenir seule la vérité scientifique et dénie tout intérêt à des méthodes qui n'ont pas été validées par des essais en double aveugle assortis d'une analyse statistique irréprochable. Quant aux médecines alternatives, elles refusent souvent d'être analysées scientifiquement ou, si elles le souhaitent, n'ont pas les moyens matériels d'apporter les preuves qu'on leur demande. Enfin un tel fossé existe entre médecins officiels et thérapeutes non conventionnels que les idées de ces derniers sont le plus souvent rejetées sans examen par la médecine universitaire. Il faut dire que l'enseignement médical universitaire ne prépare nullement à examiner de manière critique des points de vue qui sortent des schémas habituels de pensée et des interprétations à la mode.

En ce qui concerne la démarche scientifique en médecine et plus généralement en biologie, il faut remarquer que la plupart des découvertes sont le fruit d'observations et d'essais initialement empiriques qui sont ensuite étayés par une expérimentation rationnelle puis théorisés. La première qualité du chercheur dans ces domaines est donc *d'observer et d'établir la véracité de son observation en examinant sa reproductibilité*. A ce niveau l'analyse statistique n'est pas toujours possible parce que le nombre des cas est trop faible ou que les caractères étudiés échappent aux modèles statistiques. Il ne faut pourtant pas rejeter ces observations préliminaires qui, si elles sont pertinentes, peuvent conduire à de notables avancées. Il y a donc d'abord la croyance qu'une observation est porteuse de futurs développements (*le flair du chercheur*) puis vient la preuve rationnellement établie.

Il faut bien remarquer qu'il n'existe pas de preuves définitives et qu'il faut se contenter de preuves partielles, *d'un niveau de preuves choisi*, si l'on souhaite passer au stade de l'application. Les règles de délivrance des AMM correspondent d'ailleurs à ce schéma puisque les travaux préalables de toxicologie et d'évaluation de l'activité médicamenteuse (phases 1-3) sont complétés par la phase de pharmacovigilance (phase 4), l'expérimentation médicamenteuse n'étant jamais terminée (30), sans pour autant avoir empêché la commercialisation. De plus la solidité statistique de l'efficacité d'un traitement n'a qu'un intérêt relatif au niveau de l'individu, puisque celui-ci n'a qu'un nombre limité de chances d'en tirer bénéfice.

Il paraît donc souhaitable de tenir compte à la fois des données établies pour les traitements classiques et aussi de toutes les informations que peuvent apporter des observateurs sérieux à la difficile question du traitement des cancers. La recherche du « bon niveau » de preuves ne peut se limiter à la stricte expérimentation en double aveugle et à l'analyse statistique concomitante. *Il faut aussi tenir compte de la reproductibilité d'observations isolées, rationnellement établies, et des fortes corrélations associant deux ensembles de phénomènes, bien que ces dernières n'expriment pas nécessairement une relation causale.* Enfin, on devrait s'efforcer d'appliquer le principe de précaution et le bénéfice-risque. Décidément, la médecine reste un art et une science !!

A) Thérapeutiques classiques (dites validées)

La plupart des méthodes utilisées par la médecine classique dans le traitement des cancers visent avant tout à détruire les cellules malades. Bien que les techniques se soient très diversifiées au cours du temps, elles participent pratiquement toutes du grand ensemble : chirurgie, radiothérapie, chimiothérapie. La chirurgie cherche à diminuer de manière drastique le nombre des cellules transformées (cytoréduction), la radiothérapie et ses variantes fait de même en tablant sur la plus grande sensibilité des cellules cancéreuses aux radiations et la chimiothérapie s'efforce d'obtenir le même résultat, en particulier lorsque les cellules malades sont largement disséminées dans l'organisme. Il n'est pas question ici d'examiner ces méthodes et leurs variantes adaptées aux divers types de localisation, on peut se reporter à (2, 29). Il faut remarquer qu'en dehors des essais de thérapie génique et des méthodes de destruction physiques, en faisant appel à la chimiothérapie, aux cytokines ou aux antiangiogènes, la médecine classique s'applique à réduire la maladie en modifiant aussi des équilibres épigénétiques de la cellule transformée (synthèse protéique, synthèses nucléiques, réactions enzymatiques ponctuelles, nutrition).

Deux critiques peuvent être faites aux protocoles thérapeutiques actuels (20b) : d'une part la chirurgie précède souvent la couverture chimiothérapique et celle-ci n'est pratiquée qu'avec un nombre réduit d'anticancéreux. Or on sait que les tumeurs primaires libèrent souvent des substances (chalone) qui inhibent les micrométastases, une cytoréduction précédant toute chimiothérapie ne peut que provoquer le développement de celles qui pourraient préexister. On peut également supposer que des mécanismes aussi complexes que la croissance cancéreuse aient les meilleures chances d'être bloqués que si l'on atteint plusieurs niveaux métaboliques. Il paraît en effet souhaitable à la fois de bloquer la croissance, les mécanismes de survie et de favoriser l'apoptose, ce qu'un traitement n'impliquant qu'un ou deux composés ne peut vraisemblablement pas réaliser. Enfin on néglige trop souvent des mesures complémentaires qui pourraient rendre les traitements plus efficaces et diminués leurs effets secondaires.

B) Thérapeutiques alternatives (non validées).

On a conféré à un grand nombre de substances et de méthodes des vertus anticancéreuses. Dans bien des cas, il s'agit d'allégations dépourvues de preuves, telles que dossiers de suivi médical, expérimentation animale ou humaine et explication théorique des effets supposés. On est pourtant en droit d'attendre que deux au moins de ces trois critères soient satisfaits pour que ces produits et méthodes soient pris en compte. Une relative insuffisance de preuves ne doit toutefois pas être une condamnation définitive d'une pratique alternative mais une raison suffisante pour l'écartier provisoirement et entreprendre, si on le juge utile, des études complémentaires. *On ne retiendra donc ici que des méthodes non validées mais ayant fourni un minimum de preuves pour rendre leurs effets soit absolument certains, soit au moins hautement vraisemblables.*

1) “Grandes thérapies ” alternatives

a) Ondes de Laskovski et Priore

Parmi les traitements ayant suscité de nombreuses controverses, on peut d'abord citer deux méthodes faisant appel à des ondes électromagnétiques modulées : celle de Lakovski et celle de Priore. Mises au point il y a plus de soixante-dix ans, les machines émettrices se sont révélées capables de faire régresser des tumeurs cancéreuses. Des expérimentations sérieuses sur les effets de ces rayonnements ont été entreprises et de nombreux dossiers scientifiquement acceptables ont été dressés (31a, 31b). Des chercheurs s'intéressent encore à ces méthodes (31c), mais deux difficultés majeures se sont opposées à leur diffusion : d'une part les appareils relativement complexes sont de réglage difficile et de fonctionnement peu stable et, d'autre part, le rayonnement n'atteint pas les organes profonds chez l'homme, par insuffisance d'énergie. Ces difficultés expliquent probablement le peu de crédit que l'on donne actuellement à ces méthodes et l'absence de publications récentes à leur sujet. On peut toutefois déplorer que de nouvelles recherches ne soient pas entreprises à la lumière des connaissances actuelles en physique.

b) Le H11

Le H11 est un composé inhibiteur de la croissance d'origine parathyroïdienne isolé par J.H.Thompson à partir de l'urine humaine. Ce composé peptidique se révèle expérimentalement inhibiteur de tumeurs. Dès 1950, les résultats rapportés montrent des effets sur les cancers chez l'homme dans environ 70% des cas, amélioration de l'état général, de la survie, diminution de la douleur, réduction des récidives et parfois guérison. Sans considérer que le produit est un anticancéreux majeur, c'est probablement un adjuvant intéressant, à utiliser en particulier lors d'une fenêtre thérapeutique, pour juguler les cellules tumorales ayant échappé aux traitements radio ou chimiothérapeutiques. L'histoire et les travaux sur ce H11 sont détaillés dans (50,55). Son utilisation actuelle m'est inconnue.

c) Les physiatrons de Solomidès

Avec les peroxydases synthétiques de Solomidès, on a affaire à un traitement qui a été l'objet de nombreuses contestations et au centre de plusieurs procès qui mettaient en cause leur découvreur pour exercice illégal de la médecine et de la pharmacie (32,50). Si l'on oublie les rapports d'experts orientés et les excès d'une croyance en une efficacité quasi magique de ces produits, on pourra retenir des effets prouvés par des dossiers médicaux peu contestables (). Les peroxydases synthétiques (Physiatrons !) sont des mélanges détergents contenant de l'étheroxyde-ricinopolyéthylénique additionné de divers composés (iode, uréthane, acétate de géranyl,.....) dont certains ont des propriétés anticancéreuses. Le détergent permet une meilleure accessibilité des agents anticancéreux aux cellules malades.

Parmi les effets observés pour certains de ces mélanges citons une chute des lymphocytes B protumorigènes et une diminution des douleurs par un effet probablement anti-inflammatoire (activité qui leur confère semble-t-il une action favorable dans la sclérose en plaques). Leurs effets bénéfiques ne se manifestent dans le cas du cancer qu'en piqûres intramusculaires ou intraveineuses et pour des tumeurs accompagnées d'une augmentation des oromucoïdes. Le résultat le plus marquant de ces procès à répétition, clos sans condamnation de la valeur scientifique des témoignages, a été de discréditer une thérapie adjuvante qui méritait probablement des études complémentaires. Les produits Solomidès sont commercialisés en Italie et encore utilisés par des praticiens pour traiter le cancer ou la sclérose en plaque.

d) La cancérométrie de Vernes

La technique mise au point par le docteur Arthur Vernes et utilisée pendant longtemps à l'Institut prophylactique de Paris s'inscrit dans le cadre des interventions immunologiques destinées à traiter le cancer. Il s'agit de provoquer la relance du système immunitaire, lorsque cela est encore possible, par l'utilisation de solutés injectables variés (carbone colloïdal, chlorure de praséodyme, tétrachlorure de platine, acide osmique etc.....). La méthode fort complexe fait appel à l'utilisation de certains de ces solutés, appliqués chacun pendant un temps court (8 jours) dans un ordre déterminé et en vérifiant l'efficacité des interventions par des bilans biologiques fréquents (examens biologiques perfectionnés depuis par Augusti). La plupart des solutés de Vernes sont encore commercialisés et la technique est encore utilisée par certains médecins. Les bilans cancérométriques peuvent bien entendu apporter de très utiles informations dans le cadre d'autres thérapeutiques : ils renseignent non seulement sur l'état des émonctoires, l'état hépatique, les capacités immunitaires de l'organisme mais aussi sur l'évolutivité tumorale. L'ensemble des informations sur cette technique empirique qui allie les observations scientifiques (pratique des bilans cancérométriques), le choix raisonné des séquences et la prise en compte de l'individualité du malade est bien résumé dans(53). Avec la technique de Vernes, la médecine est encore un art et une science.

e) Les produits Beljanski

Avec les inhibiteurs de Beljanski, le scénario qui a discrédité Solomidès s'est reproduit (34a). Actuellement les produits sont commercialisés à l'étranger et on ne dispose toujours pas de publications rendant compte d'observations cliniques scientifiquement incontestables. Il faut cependant remarquer que comme dans le cas de Solomidès, des effets favorables ont été constatés, ce qu'attestent certains témoignages bien argumentés. En outre les travaux à l'origine de ce traitement sont scientifiquement peu contestables (34b) et confortés par des travaux récents (35). Ces nouvelles investigations montrent que l'alstonine présente dans les extraits de *Rauwolfia* freine la croissance de cellules tumorales prostatiques humaines, induit l'apoptose et module l'expression de gènes associés au cycle cellulaire. Il faut cependant déplorer qu'aucune analyse sérieuse et dépourvue de toute arrière pensée mercantile ou de tout préjugé d'école n'ait été entreprise pour dégager les observations médicalement recevables et en écarter les assertions douteuses. En particulier il serait important que soient mieux connues les indications de ces inhibiteurs, les posologies et la bonne articulation avec les traitements conventionnels. Il est regrettable que l'association qui continue l'œuvre de Beljanski (CIRIS) ne fournisse que peu d'informations sur ces points.

2) Autres thérapies, compléments et alicaments.

a) Acupuncture, homéopathie et techniques mentales

Il faut réserver une place à part à l'acupuncture, à l'homéopathie et aux techniques mentales (qui ne seront pas envisagées ici). *Les praticiens de ces méthodes ne prétendent*

pratiquement jamais traiter un cancer, ils considèrent que leur intervention peu contribuer à modifier le terrain biologique ou mental, permettre une plus grande efficacité des techniques classiques et réduire leurs inconvénients. Des effets dans ces indications sont souvent constatés, même s'il s'agit d'un effet placebo ce qui n'est finalement pas négligeable. Ces méthodes ne sont plus vraiment contestées par la médecine classique, sauf peut-être l'homéopathie lorsqu'elle fait appel à de hautes dilutions. Il convient ici de remarquer que des expérimentations en double aveugle sur l'action de quelques médicaments homéopathiques dont les résultats étaient hautement significatifs ont été néanmoins contestées au nom de l'in vraisemblance d'un effet pharmacologique des dilutions.

Sans entrer dans le débat sur la mémoire de l'eau et les travaux de Benvéniste, remarquons que des modifications durables de certaines constantes de l'eau sont observées après contact avec un soluté et dilution ultérieure et que la présence de molécules actives dans le *vecteur thérapeutique* n'est pas nécessairement indispensable pour obtenir une réponse biologique (comme le prétendent ceux qui condamnent sans appel l'homéopathie), les effets des radiations électromagnétiques en sont le parfait exemple. Si l'homéopathie en hautes dilutions (30 CH) est physiologiquement active, indépendamment d'un effet placebo, il serait sage de s'abstenir d'utiliser celles de Thuya, de Staphysagria, de Folliculinum et autres oestrogènes dans un traitement d'accompagnement du cancer. Les pathogénésies de ces composés entretenant avec les phénomènes tumoraux des rapports étroits (52). En revanche l'utilisation des 3 acides de LeFoll (tribromo, trichloro et trifluoroacétiques en basses dilutions) de totale innocuité peut être préconisée, leurs effets sur l'état général ayant été soulignés.

b) Vitamines

Plusieurs vitamines exercent des effets anticancéreux : les vitamines A, C, D, E, B2, B9 et B12. Le mécanisme d'action de ces vitamines est très souvent un effet antiradicalaire. On admet en effet que la cancérisation implique l'intervention de radicaux oxygénés (36) et que le métabolisme anormal des tissus cancéreux fabrique une grande quantité de radicaux libres (37). Des dérivés d'oxydation sont d'ailleurs souvent observés dans les tissus de cancéreux (par exemple le malondialdéhyde dans le cancer du sein (38b), même dès le stade de précancer(dysplasie,38a.) Enfin il faut signaler que les concentrations sériques en vitamines antioxydantes, en particulier caroténoïdes et tocophérol, sont souvent abaissées chez les malades. Un grand nombre de travaux qui ont exploré les effets de ces vitamines sur des tissus ou des animaux ainsi que de nombreuses études épidémiologiques (36,39) conduisent aux mêmes conclusions : *La carence en ces vitamines est un facteur favorisant de la cancérisation et les apports substitutifs sont favorables à la thérapie.* En outre, il faut indiquer que chaque vitamine peut avoir des effets spécifiques : certaines vitamines agissent plus particulièrement sur un type tumoral donné, d'autres inhibent l'apoptose ou provoquent la différenciation (A et D).

A ces vitamines on peut adjoindre des composés qui ne sont pas nécessairement des co-facteurs enzymatiques mais qui jouent un rôle important dans des séquences métaboliques indispensables au bon fonctionnement cellulaire et dont le rôle dans la prévention du cancer n'est probablement pas négligeable. Ainsi on peut citer le glutathion, le lycopène et les flavonoïdes, l'acide α -lipoïque, le coenzyme Q10, l'acétylcarnitine....., substances qui sont également souvent des antioxydants efficaces.

Lorsqu'il s'agit d'utiliser les vitamines, il est important de rappeler que pour certaines un *effet pro-oxydant* est possible à fortes concentrations, qu'un apport excessif d'un isomère vitaminiq ue (alpha-tocophérol par exemple) peut entraîner une inhibition de l'absorption des autres isomères dont les actions spécifiques ne pourront s'exercer et enfin que des effets

secondaires peuvent se manifester (activité anti-apoptose, augmentation de l'absorption du fer, modification de la coagulation, hypercalcémie...). Ces effets peuvent atténuer le bénéfice thérapeutique attendu. Enfin certains apports vitaminiques peuvent être contre-indiqués par le traitement chimiothérapique : c'est le cas de la vitamine B9 lorsqu'on se propose d'inhiber la synthèse de l'ADN en bloquant la dihydrofolate réductase par le méthotrexate (à moins que l'on ne souhaite combattre la toxicité hépatique de ce dernier). Il faut enfin remarquer que devant le grand nombre d'observations souvent contradictoires portant sur les activités vitaminiques dans les mécanismes cellulaires de nombreux nutritionnistes ont été et sont encore très réservés sur l'utilisation thérapeutique des vitamines dans le cancer (36b, 40). C'est donc en apportant chacune des vitamines à des doses légèrement supérieures (souvent de 5 à 10 fois) aux apports conseillés (40) et en tenant compte des contre-indications que l'on devrait obtenir une couverture thérapeutique passe-partout, répondant au mieux au principe de précaution et à la nécessité d'une supplémentation.

c) Extraits végétaux

Les végétaux sont à l'origine de nombreuses substances pharmaceutiques. Dans le cas du cancer, la médecine conventionnelle fait appel à des inhibiteurs d'origine végétale : inhibiteurs fusoriaux (vinblastine et vincristine de la pervenche, taxol et taxotères de l'écorce d'if) ou inhibiteurs de topoisomérasés (étoposide du podophylle) par exemple. D'autres inhibiteurs de la division cellulaire qui ont également une origine végétale, comme l'ellipticine d'*Ochrosia* ou la colchicine de la colchique, ne peuvent être utilisés car trop toxiques. Il n'est donc pas étonnant que l'on vante les vertus anticancéreuses de nombreuses plantes (33) et que de nouveaux extraits soient proposés, dont beaucoup proviennent de plantes tropicales dont l'activité thérapeutique n'était connue que localement.

Parmi les **champignons**, des auteurs principalement japonais ont montré que des substances (polysaccharides ou oligosaccharides) contenues dans les extraits de *Lentinus edodes* (shiitake), de *Grifolia frondosa* (maïtake) et de *Ganoderma lucidum* (reishi) sont adaptogènes, stimulent l'immunité et développent une activité anticancéreuse. C'est le maïtake qui est le plus efficace pour inhiber la croissance tumorale. Il agit particulièrement dans le cancer du foie ou du poumon (41a), il augmente l'activité des cellules tueuses naturelles (NK) chez la souris et chez l'homme (41b) mais aussi l'immunité humorale (41c) et réduit l'immunosuppression due à des agents chimiothérapiques (41d, 41e). En revanche le lentinane du shiitake est peu efficace dans cette indication, voire sans aucun effet (42). D'une manière générale la consommation de ces extraits renforce donc l'immunité, agit en synergie avec certains traitements classiques et peut limiter la progression métastatique.

Le **gui** est une plante parasite dont le comportement très particulier a depuis longtemps attiré l'attention, de là à lui prêter des vertus thérapeutiques, il n'y avait qu'un pas franchi en particulier par Rudolf Steiner et les anthroposophes (50). Si les conceptions philosophiques de Steiner sont ésotériques, certaines de ses conclusions rejoignent la science actuelle : selon Steiner le cancer survient lorsque les « forces formatrices » de l'individu ne sont plus capables de freiner le développement cellulaire, ce qui évoque l'opposition entre la division cellulaire et la différenciation morphogène de la biologie contemporaine. Pour s'en tenir à l'aspect expérimental, de nombreux travaux ont précisé la toxicologie et l'efficacité thérapeutique des extraits de gui, indiquant en particulier le type de gui (du chêne, de l'orme, du pin...) convenant le mieux à une tumeur donnée. Les facteurs actifs de ces extraits ne sont pas parfaitement connus, on invoque les viscotoxines, des glycoprotéines (lectines) et des polysaccharides. Les extraits injectés par voie sous-cutanée provoquent une réaction locale inflammatoire avec érythème, éosinophilie (43a) et exceptionnellement, en conjonction avec

d'autres anticancéreux, une réaction d'hypersensibilité (43b). Il est néanmoins vraisemblable que ces injections provoquent une stimulation favorable du système immunitaire, dans la mesure où celui-ci en est encore capable. Bien que l'équipe d'Arlesheim (Suisse) et plusieurs hôpitaux allemands aient publié des résultats intéressants dans les années 1950-1980 concernant la survie de malades condamnés et que des articles récents, rendant compte de méta-analyses, indiquent un effet positif sur la survie et inhibiteur sur le processus métastatique (43c, 43d), l'utilisation des extraits de gui reste controversée. Actuellement ces extraits sont distribués librement en pharmacie (Iscador de Wéléda). On peut espérer que de nouvelles études randomisées apporteront des preuves supplémentaires des effets bénéfiques du gui, effets qui paraissent peu contestables.

Plantes africaines du Dr Tubéry.

Deux plantes présentant des propriétés pharmaceutiques ont été retenues : *Securidaca longepedunculata* et *Gnidia kraussiana*. La première est à l'origine d'un médicament ayant un intérêt dans les maladies autoimmunes et des cancers peu agressifs : le sénégalate de Mg qui dérive d'une saponine peu toxique de la plante. La seconde est à l'origine d'une molécule très intéressante : le primeverosyl-genkwanine (44a) qui est actuellement extraite d'une thyméléacée méditerranéenne, le *Daphne gnidium* et commercialisée par l'association Solidarité sous le nom de DPG. Le composé est un flavonoïde comportant un court chaînon glucidique ne présentant pas de toxicité pour le rat mais un effet aplasiant chez l'homme. Il présente une action cytostatique sur les cellules leucémiques et son action est potentialisée par la mercaptopurine (purinethol) et l'asparaginase (kidrolase). Les observations cliniques montrent son intérêt dans les leucémies aiguës (lymphoblastique et myéloblastique), la leucémie myéloïde chronique, certains lymphomes et les myélomes multiples, le plus souvent en association avec d'autres antimétabolites, l'asparaginase ou la thalidomide. Il est proposé aussi dans quelques autres cancers : rein, vessie, mélanomes....Son utilisation conduit à des guérisons ou prolonge les rémissions. On ne connaît pas le mode d'action exacte de cette molécule qui n'est pas un agent intercalant mais qui pourrait, comme d'autres flavonoïdes, agir au niveau de la détoxification cellulaire en bloquant l'activité de composés cancérogènes ayant une affinité pour l'ADN (44b, 44c)

d) Modificateurs de terrain

Au sein de l'organisme les cellules tumorales restent soumises aux conditions environnementales, en particulier les conditions redox, le potentiel nutritif et l'oxygénation. Elles doivent s'adapter à ces conditions externes qui leurs sont d'autant plus défavorables qu'elles s'écartent des exigences requises pour le maintien de l'état tumoral. Le groupement en une masse tissulaire plus ou moins compacte assure dans une certaine mesure un rôle tampon mais celui-ci peut être débordé, mettant ainsi en péril la survie des cellules cancéreuses.

α) La nutrition

Il est bien connu qu'une restriction calorique mesurée est un facteur protecteur de la cancérisation. Il est en revanche illusoire de croire que l'on peut réduire la tumeur en affamant l'organisme sans lui nuire grandement. On sait en effet que la tumeur provoque un détournement trophique, en particulier du glucose et d'acides aminés glucoformateurs (leucine et isoleucine, valine), mais aussi de vitamines et d'oligoéléments et qu'il existe des variations dans les exigences nutritionnelles selon l'origine du tissu tumoral. Finalement le cancer consomme avant tout les nutriments de réserve comme le glycogène hépatique ou musculaire, ce qui explique la cachexie cancéreuse. Il est donc important

pour qu'un traitement soit efficace que la nutrition du malade soit correctement assurée par voie entérale ou par voie intraveineuse. Des formules nutritives sont actuellement bien au point. Lorsque les besoins minimaux sont satisfaits il est possible de favoriser un bon équilibre de l'organisme en modulant l'alimentation sur le plan qualitatif : tenir compte du pouvoir acidifiant ou alcalinisant des aliments, des sensibilités individuelles liées au groupe sanguin (51), en particulier des relations entre lectines alimentaires et motifs saccharidiques spécifiques des différents groupes et enfin éviter la consommation de facteurs cancérigènes.

C'est ainsi que la ration devrait comporter peu de viandes rouges et de charcuteries. Bien que les études épidémiologiques soient d'interprétation difficile puisqu'on ne peut séparer l'effet des viandes de leur mode de cuisson, la moitié d'entre-elles montrent néanmoins pour certaines localisations (colorectal, pancréas, prostate) une augmentation du risque (50 à 200%) lorsqu'on consomme de la viande tous les jours et particulièrement si la cuisson s'opère à haute température (barbecue, friture, poêle, four) (45a).

La cuisson à température élevée provoque en effet la formation d'hydrocarbures polycycliques et d'amines hétérocycliques expérimentalement cancérigènes. Ces composés sont formés à partir de 150° par pyrolyse des aminoacides et par couplage entre l'amine de l'acide aminé et l'aldéhyde ou la cétone d'un sucre ou d'un produit d'oxydation d'acide gras (réaction de Maillard). La réaction de Maillard se développe en plusieurs étapes et devient autocatalytique (réaction de Strecker), les produits formés entraînant la dégradation des amino-acides encore intacts. Si les molécules aromatiques formées améliorent la valeur organoleptique des produits grillés elles n'en abaissent pas moins la valeur nutritionnelle de l'aliment et se révèlent de dangereux mutagènes.

Dans le cas des charcuteries une augmentation du risque de cancer de l'estomac a été mise en évidence pour une consommation importante, par exemple plus de 30 g par jour. Cette augmentation du risque est vraisemblablement due à la richesse des charcuteries en graisses saturées, en nitrite (conservateur à l'origine de nitrosamines) ainsi qu'à la salaison et la fumaison. Enfin viandes et charcuteries sont génératrices de toxines intestinales par décarboxylation d'acides aminés (ptomaïnes microbiennes).

Les premières analyses épidémiologiques sur la nutrition lipidique suggéraient qu'un apport élevé de corps gras était un facteur de risque de cancérisation du poumon, du colon, de la prostate ou du sein. Actuellement ces données sont contestées et seule une augmentation de la consommation en acides gras saturés serait facteur de risque. Il faut pourtant noter que des acides gras polyinsaturés de la série oméga-6 ($\omega 6$) stimulent les cellules néoplasiques *in vitro* (45a). Cet effet peut être dû à des modifications de la perméabilité cellulaire consécutives aux perturbations du rapport acides gras insaturés / saturés. Actuellement une large place est faite aux oméga 3 ($\omega 3$) et ($\omega 6$). Il est vraisemblable que les changements dans les habitudes alimentaires ont modifié le rapport $\omega 6/\omega 3$ qui, normalement de 5, se situe souvent à une valeur supérieure. Alors que les $\omega 6$ (linoléique) seraient procancérigènes, les $\omega 3$ auraient l'effet inverse. Toutefois on met aussi en cause l'alpha-linoléique ($\omega 3$) et l'huile de colza comme pouvant être cancérigènes.

On se gardera donc de prendre pour des vérités révélées des affirmations souvent scientifiquement étayées mais dont il est souvent fait une utilisation commerciale abusive. Rappelons simplement que l'huile et les margarines de tournesol étaient conseillées aux cardiaques il y a vingt ans alors qu'on a montré depuis que leurs effets sont défavorables. L'utilisation du mélange huile d'olive-colza, la consommation de poissons (saumon, maquereaux, sardines) et une réduction en acides gras saturés (viandes, laitages) devrait

permettre d'atteindre à la fois une nutrition lipidique favorable et un rapport $\omega 6/\omega 3$ optimal, si, en parallèle, on ne consomme pas trop d'aliments riches en $\omega 6$.

Une place à part est réservée aux alkylglycérols (45b), des éthers lipidiques présents en petites quantités chez les animaux mais qui sont rencontrés en fortes concentrations dans les huiles de requin et de chimère. Leur rôle dans l'alimentation courante n'est qu'anecdotique mais ce sont des alicaments très intéressants. De nombreux travaux ont montré que ces substances qui stimulent l'immunité ont également des propriétés anti-tumorales et détoxifiantes à l'égard des métaux lourds. Elles ont en outre un effet protecteur contre les effets néfastes des traitements radiothérapeutiques dans la mesure où on les apporte quelques semaines avant ces derniers.

Les remarques qui précèdent incitent à ne pas prôner une consommation excessive de produits lactés. Le lait entier et les fromages sont en effet riches en protéines et en graisses saturées. Le lait de vache (protéines 15g/L, lipides : 35g/L dont 90% saturés.) et le lait de brebis sont de compositions voisines, toujours plus concentrés que le lait de femme, sauf en lactose. Bien qu'aucune étude ne montre un risque spécifique lié aux produits lactés et qu'ils soient considérés comme une source de vitamines et de calcium, on se gardera de céder aux excès publicitaires de l'industrie laitière en se souvenant que diverses graines sont également une source de Ca (lait de vache : 125mg/100g, haricot sec : 145mg/100g) et que d'autres sources vitaminiques sont possibles. Parmi les produits laitiers les yaourts maigres non thermisés sont certainement ceux qui sont le plus recommandables du fait de la présence d'une flore lactique vivante (lactobacilles, streptocoques et bifidobactéries).

Bien que représentant une flore de passage dans le tube digestif, un apport journalier de l'ordre de 10^9 bactéries (yaourt : 10^7 bact./g) développe une activité lactosique et s'oppose aux effets des flores putréfiante ou pathogène intestinales. En particulier des activités enzymatiques bactériennes pro-cancérogènes (azoréductases, nitroréductases, β -glucuronidases) sont inhibées. L'ingestion de lyophilysats fortement concentrés en souches sélectionnées de bacilles lactiques (dont *L.acidophilus*) présente un intérêt certain pour équilibrer la flore intestinale et développer une activité probiotique favorable (apport de 10^{10} bactéries/J)

Divers fruits et légumes (voir composition dans 45c) contiennent des composants présentant une activité protectrice contre le développement tumoral. Parmi ces derniers on peut citer les polyphénols (flavonoïdes : flavones, isoflavones, anthocyanes.....) et les fibres (cellulose, hémicelluloses, pectines, lignines). Plusieurs études de cas-témoins ont montré l'effet protecteur substantiel de polyphénols sur les cancers de l'estomac ou du poumon (réduction de 30 à 70%). Cet effet protecteur a été retrouvé dans des études expérimentales sur plusieurs types de tumeurs chimio-induites chez les rongeurs (45a). En revanche, un effet promoteur de l'acide caféique a été mis en évidence dans le cas de tumeurs induites chez le rat et pour le cancer de l'estomac. Outre une activité antioxydante, les polyphénols interviennent dans la détoxification des xénobiotiques(44b) inhibant la formation des formes actives cancérogènes. Certains polyphénols (phyto-oestrogènes : isoflavones et lignanes) ont des propriétés anti-oestrogéniques dues probablement à leur affinité pour des récepteurs aux oestrogènes. Ces propriétés leur confèrent un rôle protecteur dans le cancer de la prostate et le cancer colo-rectal mais à des doses extra-physiologiques et même une action anti-proliférative dans le cas de tumeurs mammaires chimio-induites chez l'animal. Une activité anti-angiogénique a également été décrite.

Les fibres alimentaires ont également montré un rôle protecteur de la cancérisation (en particulier dans le cas du pancréas), les fibres des légumes étant plus efficaces que celles des céréales. Ce rôle, qui n'est observé que pour un apport fibreux important, ne permet toutefois pas de prévenir la récurrence d'adénomes colorectaux (45a). Néanmoins les fibres provoquent une augmentation du volume fécal et une accélération du transit qui réduit le temps de contact entre des produits cancérogènes (comme les acides biliaires) et l'épithélium intestinal. En outre la dégradation de certaines fibres par la flore colique engendre des acides gras à chaînes courtes qui stimuleraient le péristaltisme et contrôlèrent la différenciation cellulaire.

Le choix des boissons n'est pas indifférent. Il faut bien entendu limiter la consommation d'alcool, puisque sa consommation est dommageable à la santé et qu'il augmente le risque cancérogène. Si la prise d'apéritifs ou de liqueurs doit être nulle ou exceptionnelle, une consommation raisonnable d'un bon vin rouge (½ litre/J, maximum) au cours du repas n'est pas condamnable. Le vin, véritable aliment, apporte en effet du potassium, des acides organiques (tartrique, citrique, malique...), des tannins, des polyphénols et flavonoïdes (dont le resvératrol dont quelques publications décrivent les vertus anticancéreuses). On écartera les vins dont la valeur nutritionnelle est affaiblie par des traitements technologiques (clarification des moûts pour les vins blancs, sulfitation) ou la présence de pesticides. Il en sera de même de la bière pour laquelle la richesse en vitamines B ne compense pas la forte valeur calorique et le risque de dépendance alcoolique qui peut s'installer facilement pour une boisson prise entre les repas.

Le thé et le café ont été considérés comme des sources de toxines. Le café a été impliqué dans les cancers du pancréas, de l'estomac, de la prostate et de la vessie. Actuellement seul le risque de cancer de la vessie paraît augmenté pour une consommation de l'ordre de cinq tasses par jour (45a). Il est possible que le risque soit sous la dépendance de la capacité individuelle de détoxication de la caféine. En effet celle-ci est dégradée grâce à l'activité du cytochrome P450 1A2 qui est également celui qui produit les métabolites cancérogènes. Une forte augmentation de cette activité, induite par la caféine, pourrait accélérer la formation de ces métabolites. Quant au thé vert, les travaux actuels attirent surtout l'attention sur l'activité protectrice de ses composés phénoliques et de ses tannins.

La boisson de choix est l'eau. L'eau du robinet dite potable bien que très surveillée a une origine trop variable (sources, nappes phréatiques, rivières, eaux de stockage) pour que l'on puisse la recommander sans faire de sérieuses réserves. Selon son origine l'eau est plus ou moins polluée par des pesticides, des nitrates ou des métaux lourds qui ne sont pas toujours suffisamment éliminés par les traitements de purification. Transportée après traitement par le réseau de distribution, l'eau reçoit des produits de la corrosion des tuyaux et des joints provoquée par les bactéries qui y séjournent (bactéries reviviscentes non détruites par la chloration). Enfin les traitements de chloration enrichissent l'eau en Cl fortement oxydant et toxique qui peut provoquer la formation de composés organiques chlorés. L'utilisation de fontaines filtrantes (filtres échangeurs, osmose inverse) peut permettre de purifier l'eau de ville au robinet.

Les eaux minérales sont initialement des eaux thérapeutiques qui se sont introduites dans le circuit de la grande distribution et qu'il ne faut pas confondre avec des eaux de table, simples eaux de source. Toutes ces eaux sont contenues dans des bouteilles de plastique dont on ignore l'inocuité. Le plastique peut en effet conserver des résidus monomères après polymérisation, résidus souvent considérés comme cancérogènes. La composition des eaux minérales les rend parfois impropres à la consommation si l'on se

réfère aux normes de la législation. Ainsi l'eau de Vichy, St Yorre ou Vittel Hépar sont trop minéralisées ($\geq 2\text{g/L}$), Vichy-Célestin est trop salée, Vittel-Hépar trop dure (Ca : 0.5 g/l). Les eaux d'Evian, Volvic et Mont-Roucoux(46) sont peu minéralisées et présentent pour les deux dernières des caractéristiques favorables pour entretenir un état bioélectronique satisfaisant des liquides biologiques, sang et milieu intercellulaire.

Ainsi, par des choix alimentaires judicieux, il paraît possible d'assurer une nutrition qui diminue le risque de cancérisation et peut-être même défavorise la croissance tumorale et le risque de récurrence lorsque la maladie est installée.

β) Le pH et le potentiel redox.

Depuis les travaux de L.C. Vincent les modifications des paramètres bioélectroniques en fonction de la nature des aliments et des pathologies ont été précisées (46a, 46b). Les trois paramètres fondamentaux sont le pH, le potentiel d'oxydo-réduction (rH^2) et la résistivité.

Le pH exprime l'acidité du milieu : le pH sanguin est normalement compris entre 7.36 et 7.42, les limites pathologiques étant 6.8 (acidose respiratoire ou métabolique : diabétique, urémique, lactique ou acétyl-salicylique) et 7.8 (hyperventilation ou vomissements répétés). Le pH urinaire oscille entre 4.5 (urine de nuit) et 7.5 (urine post-prandiale), le pH moyen sur 24 H étant de l'ordre de 5.8. Quant au pH intracellulaire il est plus bas que le pH sanguin, il varie de 6.3 à 7.4 et diffère dans le cytoplasme et les organites. Dans tous les cas des systèmes tampons maintiennent le pH dans des limites étroites : système bicarbonate-acide carbonique du sang, protéines et phosphates pour les milieux intracellulaires.

Le potentiel d'oxydo-réduction rend compte du degré d'oxydation, on l'exprime par le rH^2 qui peut varier par convention de 0 (à pH 0) à 42. Le sang présente un rH^2 de l'ordre de 21, au dessous de cette valeur le sang est trop réduit, au dessus il est trop oxydé. Si les écarts sont importants, ils conduisent à des pathologies (fatigue, insomnie, voire pathologies plus graves, diabète ou cancer).

Enfin la résistivité exprime la concentration en molécules et ions chargés, la valeur idéale étant pour le sang de 210-230 ohms et pour l'urine de 30 à 40 ohms. Plus la résistivité est grande plus la pression osmotique est faible.

La connaissance des valeurs de ces trois paramètres facilement accessibles dans les liquides organiques (sang, salive, urine) renseigne complètement sur l'état bioélectronique de l'organisme et ses tendances pathologiques. Le cancer est caractérisé par un état sanguin suroxydé alcalin, (pH voisin de 8) et de résistivité faible. Corrélativement l'urine s'acidifie et sa résistivité augmente. Au contraire le milieu intracellulaire et le milieu interstitiel dévient vers un état acide-réducteur du fait de l'anaérobiose. Ces modifications des paramètres intra et extra cellulaires favorisent l'altération de l'ADN (47a) et des changements de la perméabilité (47b). Les déviations de ces paramètres se rencontrent également dans beaucoup de pathologies: mycoses et maladies contagieuses de l'enfant (état acide-oxydé), néphrites et cirrhoses (état acide-réduit), grandes maladies microbiennes : choléra, typhus, syphilis (état alcalin-réduit).

Les conditions actuelles de vie orientent ces paramètres vers l'état sanguin alcalin-oxydé favorable à de nombreuses pathologies dégénératives. L'alimentation riche en aliments acidifiants (viandes, charcuteries, poissons, fromages fermentés, pâtisseries, sucre blanc et certains légumes et fruits, toutefois le citron est alcalinisant) peut perturber le milieu alcalin-réducteur de l'intestin et favoriser les putréfactions génératrices de toxines. En revanche beaucoup de fruits et légumes crus sont alcalinisants, la cuisson tend

toutefois à les oxyder. Une attention apportée aux aliments et à leur mode de cuisson est indispensable pour maintenir des valeurs convenables des paramètres électroniques favorables à la santé.

Lorsque s'observe une déviation de ces paramètres diverses corrections sont possibles, en particulier on peut corriger le terrain sanguin alcalin-oxydé qui accompagne l'acidose tissulaire. Outre les mesures diététiques de régulation du pH, une thérapie haut pH a également été proposée (bien entendu contestée car non validée) : elle couple des apports de chlorures de Cs ou de Rb avec les vitamines C et A (48). Le traitement par des doses non toxiques permet une alcalinisation importante du milieu tissulaire, voisin de 8, défavorable à la survie des cellules tumorales.

δ) L'oxygénation et la respiration cellulaire

Les aliments apportent l'énergie aux cellules et permettent la synthèse de leurs constituants. Ces aliments, macromolécules (amidon, protéines), corps gras ou petites molécules (acides organiques, composés phénoliques.....) sont pour certains dégradés au cours de la digestion et absorbés généralement sous forme de petites molécules, comme le glucose ou les acides gras. Dans l'organisme ces molécules simples, en particulier le glucose, servent à édifier les composés cellulaires et fournissent l'énergie. Les composés énergétiques sont finalement transformés au terme d'une série de réactions chimiques (glycolyse et cycle de Krebs) en un pouvoir réducteur sous forme de NADH (dérivé de la vitamine B3). Ce pouvoir réducteur est l'aliment qui permet la formation de petites molécules énergétiques (ATP), phénomène qu'assure la chaîne respiratoire au sein d'organites cellulaires, les mitochondries.

Le composé hydrogéné, réduit (NADH) ne peut être utilisé par la chaîne respiratoire que dans la mesure où existe un accepteur d'électrons : l'oxygène. Celui-ci est apporté par le sang depuis les poumons. Si l'apport d'oxygène est insuffisant la chaîne respiratoire fonctionne mal, peu d'ATP est fabriqué et le NAD reste à l'état réduit. Le métabolisme devient anaérobie : c'est la situation de la cellule cancéreuse qui tire son énergie de la seule glycolyse avec un très mauvais rendement. Dans ce cas la mauvaise oxygénation provient d'une mauvaise irrigation des tissus intratumoraux mais aussi de l'intervention de la voie de survie (voir ci-dessus).

Rendre le milieu cellulaire moins anaérobie reviendrait à rendre moins favorable les conditions qui permettent le métabolisme cancéreux, ce qui pourrait être obtenu en apportant des facteurs favorisant le métabolisme oxydatif mitochondrial (acide α -lipoïque, flavine(vit B2), ubiquinone(coenzymeQ10),carnitine....) ou en augmentant la disponibilité de l'oxygène au sein du sang irriguant la tumeur. Il existe une technique qui rendrait l'oxygène plus disponible sans avoir l'inconvénient de l'apport de l'oxygène gazeux qui génère des radicaux libres, c'est la méthode de René Jacquier, dite « bol d'air ». Les mécanismes qui sous-tendent cette méthode sont encore imprécis mais sont actuellement abordés scientifiquement (Holiste, communication personnelle). Les preuves d'une amélioration de l'oxygénation des tissus dont on dispose sont indirectes (49). Cette méthode onéreuse ne peut donc être que conseillée à titre de complément pour ceux que la dépense ne rebute pas.

γ) Les enzymes et les oligoéléments

Plusieurs enzymes présentent un intérêt en thérapeutique anticancéreuse, les uns visent à détruire les cellules malades, les autres renforcent le potentiel anti-oxydant de l'organisme. Dans le premier groupe on peut citer le Carzodélan contenant principalement

protéase, lipase et amylase (appliqué par voie parentérale), la bromélaïne de l'ananas (Extranase), la papaïne et les enzymes pancréatiques. Ces enzymes sont réputées digérer les composés muqueux qui recouvrent les cellules tumorales et rendre celles-ci plus accessibles aux agents chimiothérapeutiques et aux cellules tueuses. Dans le second groupe, on trouve les superoxyde dismutases (SOD) et les glutathion peroxydases qui participent à l'élimination des radicaux libres oxygénés en formant de l'eau oxygénée ou du glutathion oxydé. Ces enzymes sont certainement des adjuvants intéressants mais leurs effets sont souvent surestimés.

On peut réserver le même jugement sur les oligoéléments qui sont des cofacteurs enzymatiques comme le Cu, Mn et Zn (présents dans les SOD) et le Se (la glutathion peroxydase contient de la sélénocystéine qui permet l'oxydation du glutathion et évite ainsi celle des lipides membranaires). L'utilisation de ces oligoéléments à doses pondérales réduites permet de suppléer une carence plutôt que d'obtenir un effet pharmacologique propre à l'élément. En revanche une supplémentation en fer est à éviter, celui-ci étant fortement prooxydant par catalyse de la réaction de Fenton qui génère le radical hydroxyle très réactif. Il faut cependant remarquer que cette réaction est normalement limitée dans la phase hydrophile de l'organisme car le Fe y est complexé (transferrine et ferritine) et non à l'état de Fe libre. La situation est vraisemblablement différente dans les membranes où le radical hydroxyle serait remplacé par un composé ferreux, probablement délétère pour les lipides membranaires (54)

Dans certains traitements on fait appel aux éléments métalliques pour leurs propriétés chimiques particulières. Les concentrations utilisées sont alors soit anormalement élevées (thérapie par le chlorure de césium (56) ou au contraire d'ordre homéopathique, ainsi le platine, le palladium, le ruthénium, le tellure, le strontium, l'uranium sont utilisés en hautes dilutions (15CH-30CH). Dans ces cas il s'agit, semble-t-il, de traitements si particuliers que l'on ne peut que les réserver à des médecins qui en ont la pratique et à des patients dont l'état soit ne justifie pas une thérapeutique plus validée soit parce qu'il échappe à toutes autres thérapeutiques. En outre il faut remarquer que les effets secondaires, aux doses utilisées, sont rares et relativement anodins.

En doses pondérales le sélénium paraît avoir des effets propres indépendants de son action via la glutathion-peroxydase : rôle de stimulation des défenses immunitaires, inactivation ou détoxification de cancérogènes, activité sur les glucuronyl-transférases (55). Des études de cohortes et des essais de supplémentation ont montré que le sélénium avait un effet protecteur et provoquait une diminution significative de la mortalité par cancer, en particulier pour le cas du poumon, de la prostate ou colo-rectal (45a). Il peut même bloquer le développement de cancer pulmonaire à doses proches de la toxicité. Ses propriétés antioxydantes justifient donc son emploi à doses non-toxiques (100 à 200 microg/j), soit sous forme de sel (granions, oligosol), soit sous forme de levures sélénées.

Le silicium est également un élément souvent prescrit à doses pondérales pour ses propriétés dans les affections cardiovasculaires ou les rhumatismes dégénératifs. Sa concentration dans l'organisme tend à diminuer avec l'âge. Dans le cas du cancer une utilisation intéressante du silicium organique est sa propriété d'entraîneur. Dans un champ électrique constant le Si organique peut entraîner dans les tissus des composés aussi variés que de la vitamine C ou des inhibiteurs de mitose non utilisables par une autre voie (colchicine). Il est ainsi possible d'apporter de manière relativement ciblée les composés thérapeutiques au niveau du tissu tumoral. Cette technique électrique (ionocinèse) est bien décrite dans l'ouvrage de Janet (53b)

CONCLUSION

Au terme de cette analyse, il est possible de dégager plusieurs conclusions, dont certaines n'auront probablement pas l'aval de lecteurs pour lesquels la connaissance scientifique ne doit retenir que des faits et des explications non seulement rationnels mais encore *statistiquement validés*. A ces lecteurs dont l'approche paraît quelque peu scientifique, on fera remarquer qu'aux frontières de « sciences dures » comme la physique ou l'astrophysique, dans l'infiniment petit ou l'infiniment grand, les faits sont souvent déconcertants et les hypothèses hautement spéculatives. Doit-on pour autant les exclure de la science ? Aux frontières de la médecine et de la biologie cellulaire et moléculaire existe une situation analogue : faits inexplicables et théories controversées pour en rendre compte.

Alors que les *méthodes validées enregistrent de nombreux échecs*, le médecin qui soigne et le patient qui souffre doivent-ils attendre que les scientifiques « purs et durs » se soient persuadés, par des analyses statistiques complexes et de trop longues enquêtes, de la réalité de l'activité d'un traitement pour en accepter l'utilisation ? De *fortes corrélations et des témoignages solidement argumentés* sont des éléments qui peuvent emporter la décision lorsque le temps presse : ils établissent une « *vérité provisoire* » dont la confirmation (ou l'infirmité) dépendra des progrès ultérieurs de la recherche. L'oncologie classique procède de la même démarche empirique lorsque, par protocoles successifs, elle améliore des traitements chimiothérapeutiques, seule la nature de la preuve (uniquement statistique dans ce cas) est différente. J'ai choisi de prendre en compte des « *vérités relatives* » établies sur des preuves d'origine variées, car « l'amour de la vérité n'empêche pas de prendre parti » (Camus).

Cette analyse montre donc :

- 1) Que le nombre des cancers est en *constante augmentation* et que leur localisation évolue.
- 2) Que la plupart des cancers ont une *origine environnementale* et que la prolifération de polluants de nature chimique et physique est certainement responsable de cette augmentation.
- 3) Que les cancers ont des *origines variées* impliquant des mutations de gènes qui régissent la transmission des signaux intracellulaires et régulent la division. Compte tenu du grand nombre de gènes mutés susceptibles de conduire à la tumorigénèse et de la variété de leurs combinaisons cancérogènes, on ne peut espérer à court terme trouver une réponse par thérapie génique.
- 4) Que la tumeur, bien qu'échappant aux régulations normales, reste cependant en partie *soumise à une régulation épigénétique* : l'ambiance métabolique favorise ou au contraire entrave l'expression tumorale.
- 5) Qu'un *grand nombre de facteurs physiques ou chimiques ont des propriétés anticancéreuses*. De nombreux traitements, validés ou non, se sont révélés actifs. En revanche *pris isolément, peu ont des effets suffisants pour éradiquer définitivement la tumeur*. Ces deux observations indiquent que :
 - a) la maladie n'est pas cantonnée à des cellules ayant subi des mutations et exprimant leur dérèglement par une croissance incontrôlée, elle tient aussi à une *modification des capacités de résistance* de l'organisme qui va du déficit immunologique aux déviations métaboliques et bioélectroniques. On ne peut donc espérer guérir cette affection par la seule destruction des cellules malades : il faut aussi *corriger les anomalies du terrain biologique*.
 - b) Chaque traitement étant généralement insuffisant, il faut en associer plusieurs soit ensemble, soit successivement, et selon une chronologie basée sur une *bonne connaissance de*

l'état biologique de l'organisme malade et non seulement sur le degré d'extension du seul processus tumoral.

6) Outre les moyens de destruction, on devra donc utiliser les moyens qui modifient le milieu afin *d'obtenir un contrôle épigénétique de la tumeur* et une correction du terrain. Le thérapeute devra faire preuve du plus grand discernement dans le choix de ces moyens, ce qui l'amènera évidemment à *moduler ses interventions en fonction de chaque patient*, alors que c'est rarement le cas dans les protocoles classiques qui sont appliqués de manière identique à tous les malades.

Le petit panorama des moyens alternatifs d'intervention qui a été dressé pourra inciter le lecteur à des recherches complémentaires qui ne pourront qu'être fructueuses. Il indique qu'outre les méthodes éprouvées, mais souvent agressives, *qu'il ne faut bien entendu pas rejetées*, il existe des méthodes alternatives qui peuvent apporter une amélioration au traitement, si elles sont judicieusement choisies. On devrait ainsi obtenir une thérapeutique optimale, en attendant que des interventions très ciblées, adaptées au génotype de chaque tumeur (véritable médecine à la carte) et des mesures de prévention n'aient permis à la médecine classique d'éradiquer définitivement le cancer.

BIBLIOGRAPHIE

Avertissement : La bibliographie (le plus souvent en français) est loin d'être exhaustive. Les références indiquées sont soit des articles de revues, soit des ouvrages de synthèse comportant eux-mêmes de nombreuses références, soit des sites internet. La qualité de cette information est donc très variable, alliant des faits bien établis scientifiquement et des données fragmentaires souvent discutables. En outre, certains auteurs privilégient l'autocitation ou ne font références qu'à un seul type de revue, ce qui pose le problème de la crédibilité de l'information. Il faut cependant remarquer que l'on ne peut progresser sur le terrain des médecines alternatives qu'en prenant le risque d'examiner des faits encore mal établis (ce que certains refusent) et d'être confronté à des affirmations difficilement contrôlables et même parfois dépourvues de justification. Leur prise en considération est donc un choix de l'auteur qui s'est efforcé toutefois de ne retenir que des faits et des interprétations argumentées, *fortement vraisemblables* et *rattachables au domaine scientifique actuel*.

- 1- Remontet L. *et al.* Evolution de l'incidence et de la mortalité par cancer en France de 1978 à 2000. Ed. InVs, 127p **2002**.
- 2- Tubiana M. Cancer: in Encyclopaedia Universalis 11, **2006**.
- 3- **3a :** Cancer, expertise collective, approche méthodologique du lien avec l'environnement. Inserm, 92p, **2005 -3b)** Levy I. Le cancer de la prostate au Canada: incidence et taux de mortalité. *Maladies chroniques au Canada*, **16**(1), **1995**
- 4- Jouglà E. *et al.* Disparités de mortalité par cancer dans l'union européenne. *Bull. Epid. Hebd.* **41-42** : 198-201, **2003**.
- 5- Desandes E. *et al.* Cancer incidence among children in France,1990-1999.*Pediatr.Blood Cancer*, **43**: 749-757, **2004**
- 6- Cancer incidence in young adults in Canada www.ncic.cancer.ca .
- 7- Steliarova-Foucher E. *et al.* Geographical patterns and time trends of cancer incidence and survival among children and adolescents in Europe since the 1970s (The ACCIS project): an epidemiological study, *Lancet*, **364**:2097-2105, **2004**
- 8- Smith M.A. *et al.* Increased incidence rates but no space-time clustering of childhood astrocytoma in Sweden, 1973- 1992: a population based study of pediatric brain tumors. *Cancer*, **88** :1492-1493, **2000**
- 9- Harper's Biochemistry, 24e Edition, McGraw-Hill Intern.(UK) 865p, **1996**
- 10- Lodish H. *et al.* Biologie Moléculaire de la Cellule, DeBoeck Université 1344p, **1997** (importante bibliographie)
- 11- Murray A.& Hunt T. The Cell Cycle. Oxford University Press, 251p, **1993**.
- 12- Friend S.H. *et al.* A human DNA segment with properties of the gene that predisposes to retinoblastoma and osteosarcoma. *Nature*, **323**:643-646, **1986**
- 13- **13a:** Vogelstein B. & Kinzler K.W. The multistep nature of cancer. *Trends Genet.* **9**:138-141, **1993**.
13b: Andujar G. De nombreux genes sont impliqués dans la tumorigenèse. *Biofutur* **284** : 11 **2008**

- 14- Lasko D. *et al.* A comprehensive review of the events that inactivate tumor suppressor genes in human cancer. *Ann.Rev.Genet.*, **25**:281-314, **1991**-
- 15- **15a** : Alberts B. *et al.* Biologie Moléculaire de la Cellule, Flammarion, 1294p, **1996** - **15b** : Pascaud H. vieillissement : in *Encyclopaedia Universalis* 11, **2006** - **15c** : Schapira F. Sénescence moléculaire : in *Encyclopaedia Universalis* 11, **2006**- **15d** : Timiras P.S. Physiology of aging : standards for age-related functional competence : in Grege R. et Windhorst U, *Comprehensive Human Physiology*, Springer 2527p, **1996**.
- 16- Chevallier A. & Burg C., Les problèmes du cancer, PUF, 216p, **1959**
- 17- Monier R. Oncogenèse: in *Encyclopaedia Universalis* 11, **2006**
- 18- Moustacchi E.& Sarrasin A. ADN (lésions et réparation) : in *Encyclopaedia Universalis* 11, **2006**
- 19- Gautier R. *et al.* Livre blanc des incidences du téléphone mobile et des antennes relais sur la santé, Marco Piétteur éd. 160p, **2004** (bonne bibliographie)
- 20- **20a** : Israël L. Cancer : un programme de survie. *Médecine nouvelle*, 98, 5p, **2000** - **20b** : Israël L. Le cancer : de quoi s'agit-il ? Où en est-on ? *Acad. Sc. Morales et politiques*, www.asmp.fr, **2007**
- 21- **21a** : Fulconis R. *et al.* Mechanism of RecA-mediated homologous recombination revisited by single molecule nanomanipulation. *Embo J.*, **25**:4293-4304, **2006** - **21b**: Maacke H. *et al.* DNA repair and recombination factor Rad51 is over-expressed in human pancreatic adenocarcinoma., *Oncogene* **19**:2791-2795, **2000**
- 22- Schafer K.A. The cell cycle: a review, *Vet. Pathol.*, **35**:461-478, **1998**
- 23- Hollstein M. *et al.* P53 mutations in human cancers, *Science*, **253** : 49-53, **1991**
- 24- Li R. *et al.* Mutant p53 protein expression interferes with p53-independant apoptotic pathways, *Oncogene*, **6**: 3269, **1998**
- 25- Chêne P. Une molécule au cœur des mécanismes du cancer, *La Recherche*, **323** :46-50, **1999**.
- 26- **26a**: Pelicano H. *et al.* Mitochondrial respiration defects in cancer cells cause activation of Akt survival pathway through a redox-mediated mechanism. *J. Cell Biol.*, **175**: 913-923, **2006** – **26b**: Matoba S. *et al.* p53 regulates mitochondrial respiration, *Science* **312**: 1650-1653, **2006**- **26c**: Koul D. *et al.* Inhibition of Akt survival pathway by a small-molecule inhibitor in human glioblastoma, *Mol. Cancer Ther.* **5**: 637-644, **2006**
- 27- Wells W.A. Surviving on low energy. *J.Cell Biol.*, **175**: 840, **2006**
- 28- Roussaux J. Galles et tumeurs végétales : in *Encyclopaedia Universalis* 11, **2006**.
- 29- Bouvenot G. & Caulin C. Guide du bon usage du médicament. Ouvrage collectif, Flammarion 1094p, **2003**.
- 30- Wepierre J. Abrégé de pharmacologie, Masson, 203p, **1981**
- 31- **31a** : Graille J.M. Dossier Priore, une nouvelle affaire Pasteur, Denoël, **1984** -Voir également : Rossion P. et Penel. H.P. A-t-on retrouvé l'onde qui soigne le cancer ? *Science & vie*, **1011** : 66-74, **2001**– **31b** : Plusieurs publications (Rivière M.R. et al, Pautrizel R. et al,.....) sur les effets du rayonnement Prioré sur le développement de tumeurs greffées et sur la trypanosomose expérimentale chez le rat ou la souris paraissent aux C.R académie des Sciences entre **1964** et **1978** - **31c** : Voir le site ARTEC (Dr Murzeau) www.priore-cancer.com
- 32- Conord A. L'affaire Solomidès, Pauvert éd., **1980**
- 33- Herbal medicine in cancer treatment, cancercliniconline.com
- 34- **34a** : Beljanski M. Chronique d'une "fatwa" scientifique, EVI liberty corp. éd. 339p, **2001** (bibliographie complète des articles de Beljanski) - **34b** : Roussaux J. Que faut-il penser, en 2007, des conceptions de Beljanski sur le cancer, jeanroussaux@free.fr, **2007**
- 35- Bemis D.L. et al. Anti-prostate cancer activity of a β -carboline alkaloid enriched extract from *Rauwolfia vomitoria*, *Inter.J. Oncology*, **29**:10, **2006**
- 36- **36a** : Favier A. & Riondel J. Vitamines et cancer, dans le "statut vitaminique", Le Moël G. *et al.* Ed.Med.intern. 550 p, **1998**- **36b**: Young V.R.& Newberne P.M. Vitamins and cancer prevention : issues and dilemmas. *Cancer* **47** :1226-1240, **1981**
- 37- Keshavarian A. *et al.* High levels of reactive oxygen metabolites in colon cancer tissues: analysis by chemiluminescence probe. *Nutr. Cancer*, **17** : 243-249, **1992**
- 38-**38a**: Boyd N.F. & Mc Guire V. Evidence of lipid peroxidation in pre menopausal women with mammographic dysplasia. *Proc. Am. Cancer Res.* **313** :1243, **1989** - **38b**: Boyd N.F.& Mc Guire V. The possible role of lipid peroxidation in breast cancer risk., *Free Rad. Biol.Med.*, **10**: 185-190, **1991**
- 39- Souccar T. & Curtay J.P. Le nouveau guide des vitamines, Seuil éd. 498 p, **1996** (bonne bibliographie)
- 40- Martin A. coordonnateur, apports nutritionnels conseillés, 3eme éd. Tec & Doc, 605p, **2001**. (bonne bibliographie)
- 41 - **41a**: Kodama N. *et al.* Can maïtake MD-fraction aid cancer patients? *Altern.Med.Rev.*, **7**(3):236-239, **2002**- **41b**: Kodama N. *et al.* Effect of maïtake (*Grifola frondosa*) D-fraction on the activation of NK cells in cancer patients. *Med.food*, **6**(4):371-377, **2003** - **41c**: Kodama N. *et al.* Administration of a

- polysaccharide from *Grifola frondosa* stimulates immune function of normal mice. *Med.Food*, **7(2)** 141-145, **2004** - **41d**: Kodama N. *et al.* Maitake D-fraction enhances antitumor effects and reduced immunosuppression by mitomycin-c in tumor-bearing mice. *Nutrition*, **21(5)**:624-629, **2005** - **41e**: Matsushita K. *et al.* Combinationtherapy of AHCC plus UFTs significantly reduces the metastasis of rat mammary carcinoma, *Anti-Cancer Drugs*, **9**:343-350, **1998**
- 42-** Dever White R.W. *et al.* Effects of a mushroom mycelium extract on the treatment of prostate cancer, *Urology*, **60(4)**:640-644, **2002**
- 43-43a** : Huber R. *et al.* Effects of mistletoe preparation with defined lectin content on chronic hepatitis c individually controlled cohort study, *Eur. J. Med. Res.*, **6(9)**:399-405, **2001**- **43b**: Shaw H.S. *et al.* Delayed-type hypersensitivity reaction with Iscador M given in combination with cytotoxic chemotherapy. *Journal of Clinical Oncology*, **21**:4432-4434, **2004** - **43c**: Kienle G.S. *et al.* Mistletoe in cancer-a systematic review on controlled clinical trials, *Eur.J.Med.Res.*, **8(3)**:109-119, **2003**- **43d**: Grossarth-Maticcek R. & Ziegler R. Prospective controlled cohort studies on long-term therapy of breast cancer patients with a mistletoe preparation (Iscador), *Forsch. Komplement Med.*, **13(5)**:285-292, **2006**
- 44-44a**: Ragot J. *et al.* Isolement de la primeverosyl-genkwanine de racines de *Daphne gnidium*, *Fitoterapia* **59**, **1988**- **44b**: Bhattacharya R.K. & Firozi P.F. Effect of plant flavonoids on microsome catalysed reactions of aflatoxin B1 leading to activation and DNA adduct formation, *Cancer letters*, **39**: 85-91, **1988**- **44c**: Francis A.R. *et al.* Modulating effect of plant flavonoïds on the mutagenicity of N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine, *Carcinogenesis* **10**:1953-1955, **1989**.
- 45-45a** : Alimentation, nutrition et cancer: vérités, hypothèses et idées fausses (nombreux auteurs) www.sante.gouv.fr/hm/pointsur/nutrition/action cancer pdf (bonne bibliographie). **45b** : Pour alkylglycérol voir par exemple www.natesis.com – **45c** : Dukan P. Dictionnaire de diététique et de nutrition, Le cherche midi éditeur, 502 p ,**1998** (pas de bibliographie)
- 46-46a**: Biogassendi.ifrance.com- **46b**: www.kousmine.com- **46c**: Willem J.P. Prévenir et vaincre le cancer, Trédaniel éd. 375p, **2004**
- 47-47a** : Scates D. K. *et al.* High pH reduces DNA damage caused by bile from patients with familial adenomatous polyposis: antacids may attenuate duodenal polyposis, *Gut*, **36**:918-921, **1995**- **47b**: Friberg E.G. *et al.* pH effects on the cellular uptake of four photosensitizing drugs evaluated for use in photodynamic therapy of cancer, *Cancer Letters*, **195**:73-80, **2003**.
- 48-** Brewer A.K. The high pH therapy for cancer. Tests on mice and humans, *Pharmacol. Biochem & Behavior*, **21 (2)**:1-5, **1984**
- 49-** Site Holiste www.holiste.com (assez peu probant) et publications de De Cristofaro P. *et al.* dans *Inter.J. of obesity and related metabolic disorders*, **2003** et *Exp.Biology*, **2003**
- 50-** Palaiseul J. Tous les espoirs de guérir, Robert Laffon éd., **1970** (pas de bibliographie)
- 51-** D'Adamo P.J. 4 groupes sanguins, 4 groupes de vie, Michel Lafon éd., 501 p. **2002**
- 52-** Guermontprez M. *et al.* Matière Médicale Homéopathique, Boiron éd., 835p, **1989**
- 53-53a** : Janet J. Le traitement des cancers par la méthode de Vernes, Bionat éd., 156p, **1999**- **53b** : Janet J. L'ionocinèse, théorie et pratique, Bionat éd. ,194 p, **2000**
- 54-** Groves J. T & Van der Puy M. J. *Amer. Chem Soc.*, **98** :5290-5297, **1976**
- 55-** Rosenberg H. Cancer chemo (toxico) therapy revisited and alternative ways of healing. www.karlloren.com/biopsy/book/p5.htm **1990** (bibliographie incomplète)
- 56-** Sartori H.E. Cesium therapy in cancer patients, *Pharmacol. Biochem.& Behavior*, **21** :11-13, **1984**